

# Fiche de transparence

Antimigraineux

# LES FICHES DE TRANSPARENCE

## But

Les Fiches de transparence ont pour but d'aider le médecin et le pharmacien à faire la balance entre les avantages et les inconvénients des différentes options de traitement possibles pour un problème spécifique. L'accent est mis sur le traitement de pathologies courantes dont l'évaluation a été faite au moyen d'études *randomisées sur base de critères de jugement forts* (études chez des patients, avec un groupe de contrôle et avec les taux de mortalité, de morbidité, d'effets indésirables et de qualité de vie comme critères d'évaluation). Vu que différents groupes de médicaments sont comparés entre eux, les Fiches de transparence constituent un complément au Répertoire Commenté des Médicaments et aux Folia Pharmacotherapeutica.

## Méthodologie

### ▪ RUBRIQUES PROPOSEES SYSTEMATIQUEMENT

Dans ces Fiches de transparence, le lecteur trouvera en premier lieu des informations pharmacothérapeutiques. Cependant, plusieurs autres rubriques y figureront de manière systématique. Ainsi, *l'épidémiologie* et *l'évolution spontanée* seront mentionnées brièvement pour chaque problème. Les *options non médicamenteuses* seront également brièvement prises en compte. Le traitement médicamenteux peut avoir différents *objectifs*. C'est pourquoi on mentionnera chaque fois si une amélioration des symptômes, un ralentissement de l'évolution de la maladie ("disease modifying") ou une éviction des complications à long terme peuvent être obtenus. L'évaluation d'un traitement peut se faire de manière très différente. C'est pourquoi nous souhaitons expliquer chaque fois brièvement et clairement au lecteur quels sont les critères de jugement idéaux et quels sont ceux utilisés dans les études. Les deux rubriques principales mentionnent l'effet obtenu avec le médicament *par rapport au placebo* et les résultats des *études comparatives*. De plus, les *effets indésirables* et les *interactions* les plus importants sont cités brièvement. Enfin, une comparaison du coût des différentes options de traitement est donnée.

### ▪ SOURCES UTILISEES SYSTEMATIQUEMENT

Il a été décidé de consulter systématiquement des sources "evidence-based" facilement accessibles et non liées à une discipline: en premier lieu 'Clinical Evidence' et 'Cochrane Library', des sources rassemblant les résultats d'études randomisées, de méta-analyses et de revues systématiques. Dans une seconde phase, ont été consultées des revues affiliées à l'International Society of Drug Bulletins. Celles-ci visent à fournir des informations indépendantes sur les médicaments. Pour qu'aucune étude récente importante ne soit omise, nous avons consulté les cinq dernières années de six revues principales (BMJ, Lancet, JAMA, N Eng J M, Arch Intern Med, Ann Intern Med) et de revues donnant des commentaires critiques sur les résultats d'études randomisées (Folia Pharmacotherapeutica, Evidence Based Medicine, ACP Journal Club, Minerva, Journal Watch). L'information est contrôlée en fonction des directives nationales et internationales.

Des experts dans le domaine traité et le comité de rédaction des Folia Pharmacotherapeutica ont donné leur avis sur le texte.

# Antimigraineux

Mai 2012

## Messages-clés

- La migraine est une cause fréquente de céphalées, en particulier chez les femmes, mais aussi chez les enfants et les adolescents.
- La première étape de la prise en charge d'une crise de migraine consiste à administrer du paracétamol ou de l'acide acétylsalicylique, éventuellement en association à un antiémétique.
- Les AINS peuvent être utilisés comme deuxième option.
- Les triptans par voie orale ou nasale constituent l'étape suivante, aucun produit spécifique n'étant à préférer. L'administration sous-cutanée d'un triptan peut être indiquée en cas de vomissements.
- En cas de migraine récidivante, seule la prophylaxie médicamenteuse est bien étayée, les  $\beta$ -bloquants constituant alors le premier choix. Autres options disponibles : valproate de sodium, topiramate, amitriptyline et flunarizine, sans qu'il y ait de préférence pour un produit spécifique.

## Table des matières

Messages-clés

Résumé et conclusions

1. Définition et épidémiologie .....	5
2. Evolution naturelle - objectifs du traitement .....	6
3. Critères d'évaluation pertinents de la thérapie .....	6
4. Traitement de la crise migraineuse .....	7
4.1. Traitement non médicamenteux .....	7
4.2. Traitement médicamenteux .....	8
5. Prophylaxie des crises de migraine .....	16
5.1. Prophylaxie non médicamenteuse .....	17
5.2. Prophylaxie médicamenteuse .....	19
6. Migraines cataméniales .....	25
7. La migraine chez l'enfant et l'adolescent .....	26
7.1. Traitement .....	26
7.2. Prophylaxie .....	26
8. Céphalées par surconsommation de médicaments .....	27
9. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes des médicaments spécifiquement dirigés contre la migraine .....	30
10. Comparaison des prix .....	32
Références .....	36

*Les Fiches de transparence peuvent être consultées en ligne sur [www.cbip.be](http://www.cbip.be)*

La migraine est un problème de santé très fréquent chez l'adulte, dont l'impact socio-économique est considérable.

La prévalence à vie de la migraine est de 20,2 % en Belgique, elle est environ trois fois plus élevée chez les femmes (32 %) que chez les hommes (9,5 %).

### **Traitement de la crise migraineuse**

Les mesures non médicamenteuses dans la prise en charge de la crise migraineuse aiguë sont peu documentées.

Les études sur le traitement médicamenteux se contentent souvent d'étudier une seule crise de migraine. Peu d'études ont examiné l'efficacité et l'innocuité sur plusieurs crises.

Les études cliniques existantes confirment les avis de diverses directives: un traitement par étapes est souhaitable. Un grand nombre de patients migraineux peuvent déjà être soulagés par des analgésiques sûrs et peu coûteux pour autant qu'ils soient utilisés à une dose suffisamment élevée (acide acétylsalicylique ou paracétamol 1000 mg), éventuellement en association à un gastroprokinétique. Outre leur activité antiémétique, les gastroprokinétiques stimulent également la vidange gastrique et accélèrent par conséquent aussi l'absorption des analgésiques administrés par voie orale. Ceci n'est toutefois pas étayé par des études de bonne qualité. Certains AINS (diclofénac, ibuprofène et naproxène) sont sûrs et efficaces comme deuxième étape, dans cette population le plus souvent jeune.

Ce n'est qu'en cas d'effet insuffisant de ces analgésiques, éventuellement associés à un antiémétique, que l'on passera aux antimigraineux spécifiques. Le sumatriptan est le triptan le mieux étudié et s'avère aussi efficace par voie orale que ses successeurs (almotriptan, élétriptan, frovatriptan naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan). L'administration sous-cutanée d'un triptan peut être indiquée en cas de vomissements.

La place exacte de l'ergotamine/dihydroergotamine n'est pas claire étant donné que la qualité méthodologique des études disponibles est insuffisante. Plusieurs directives affirment que les patients utilisant des doses correctes d'ergotamine et qui en sont satisfaits, peuvent continuer à le faire.

L'administration parentérale de phénothiazines ou de glucocorticoïdes pourrait avoir une place dans le traitement en milieu hospitalier.

### **Prophylaxie des crises de migraine**

La durée des études sur la prévention de la migraine dépasse rarement 6 mois. De nombreuses études, en particulier celles qui portent sur des produits plus anciens,

sont même de durée beaucoup plus courte. L'efficacité et le profil d'innocuité des traitements préventifs sont donc peu documentés.

Les traitements non médicamenteux n'ont pas été étudiés de façon suffisamment rigoureuse pour pouvoir en tirer des conclusions, à l'exception de certaines techniques de relaxation (bio-feedback) qui s'avèrent efficaces en prophylaxie.

Les  $\beta$ -bloquants (indication enregistrée pour le propranolol et le métoprolol; il y a également des études sur l'aténolol, le bisoprolol et le timolol) sont les mieux documentés et au moins aussi efficaces que les autres options; ils constituent donc des traitements de premier choix. Le valproate de sodium, le topiramate, l'amitriptyline et la flunarizine n'entrent en ligne de compte qu'en présence de contre-indications, d'effets indésirables ou d'efficacité insuffisante des  $\beta$ -bloquants. On ne dispose pas de suffisamment de données pour justifier l'utilisation du méthysergide, du pizotifène ou de l'oxétorone. Les études comparant les différents traitements préventifs sont souvent de petite taille et présentent des limites méthodologiques. Il n'y a pas d'études sur le bénéfice éventuel que représenterait l'association d'un traitement préventif médicamenteux avec un traitement préventif non médicamenteux, ou de deux médicaments préventifs.

### **Migraines cataméniales**

Il n'est pas clair si la migraine menstruelle nécessite une prise en charge spécifique : en effet, il n'y a pas d'études de bonne qualité méthodologique portant sur des analgésiques de première ligne tels que l'acide acétylsalicylique, le paracétamol ou les AINS ; on ne peut donc pas se prononcer sur leur efficacité dans cette indication. Seuls les triptans ont fait l'objet d'une recherche plus approfondie dans cette indication et se sont avérés plus efficaces que le placebo.

Des études de qualité sur des produits autres que les triptans manquent également en ce qui concerne la prévention à court terme de la migraine menstruelle. Dans cette indication, les triptans sont administrés préventivement pendant quelques jours, bien que l'utilisation préventive de triptans soit explicitement déconseillée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, anciennement la notice scientifique) des différentes spécialités.

### **Migraine chez l'enfant et l'adolescent**

La prise en charge de la migraine dans ce groupe d'âge n'a été que peu étudiée. Les études comparatives sont peu nombreuses. La réponse placebo est particulièrement élevée.

Il est généralement conseillé de traiter les enfants migraineux avec du paracétamol; cet usage est cependant peu documenté. L'ibuprofène a été un peu mieux étudié et s'avère plus efficace que le placebo.

Parmi les triptans disponibles, seul le sumatriptan par voie nasale est associé à un effet. Il n'y a pas d'études comparatives directes des différents triptans chez les enfants et les adolescents. En Belgique, les triptans ne sont pas enregistrés pour l'usage chez l'enfant et l'adolescent ; seul le sumatriptan 10 mg par voie nasale est enregistré pour l'usage chez les adolescents.

On dispose également de peu de données concernant le traitement préventif de la migraine chez les enfants. En ce qui concerne les mesures non médicamenteuses, on a seulement observé un effet avec une meilleure hygiène du sommeil; on n'a pas étudié d'autres mesures non médicamenteuses.

Il n'est pas clair si le propranolol est efficace chez les enfants ; les autres  $\beta$ -bloquants n'ont pas été suffisamment étudiés. On dispose de quelques preuves d'efficacité limitées en faveur de la flunarizine et du topiramate, mais ces produits ne sont pas enregistrés en Belgique dans la prévention de la migraine chez les enfants. Il ressort d'études limitées que le traitement préventif non médicamenteux, tel que l'hygiène du sommeil ou la gestion du stress, pourrait s'avérer supérieur aux médicaments.

### **Céphalées par surconsommation de médicaments**

Une surconsommation d'analgésiques et d'autres antimigraineux tels que les triptans ou les dérivés de l'ergot, peut avoir un effet paradoxal et aggraver les céphalées. Le patient doit avoir conscience dans ce cas-là du fait que la consommation de médicaments ne fait qu'aggraver les céphalées.

Le traitement des céphalées d'origine médicamenteuse consiste à interrompre le traitement médicamenteux des symptômes, à traiter les symptômes de sevrage éventuels et à éviter les récurrences. Si la migraine était à l'origine de la surconsommation, on envisagera un traitement préventif. Le soutien psychologique et le suivi du patient sont importants.

Ces recommandations sont basées sur un consensus, il y a peu d'études comparatives. Il ressort d'études limitées qu'une prise en charge intensive, incluant éventuellement une hospitalisation, n'est pas supérieure à une prise en charge moins intensive en milieu ambulatoire.

**La version imprimée de la Fiche de transparence ne mentionne pas l'argumentation scientifique détaillée. Vous trouverez sur le site Web [www.cbip.be](http://www.cbip.be) une version longue reprenant toutes les données.**

## 1. Définition et épidémiologie

La migraine est caractérisée par des accès répétitifs de céphalées pulsatiles, d'intensité modérée à sévère, s'accompagnant le plus souvent de nausées et/ou de vomissements<sup>1</sup>. Les crises s'aggravent lors d'efforts physiques<sup>1,2</sup>. Dans 20 % des cas, les crises migraineuses débutent par une phase d'aura. La présence d'une aura, d'une céphalée unilatérale ou d'une intolérance à la lumière, au bruit ou aux odeurs rend le diagnostic de migraine encore plus vraisemblable. La durée médiane des crises de migraine est d'un peu moins d'un jour. Vingt pour cent des patients ont des crises qui durent 2 à 3 jours.

La prévalence à vie de la migraine est de 20,2 % en Belgique, elle est environ trois fois plus élevée chez les femmes (32 %) que chez les hommes (9,5 %). Dans la pratique généraliste, l'incidence de la migraine est environ de 3 sur 1.000 patients par an<sup>3</sup>. La prévalence diminue après l'âge de 45-50 ans<sup>1</sup>. Les premières crises de migraine peuvent survenir à un jeune âge. Ainsi, le pic d'incidence de la migraine sans aura se situe entre 10 et 11 ans chez les garçons et entre 14 et 17 ans chez les filles. Le pic d'incidence de la migraine avec aura survient à un âge encore plus jeune<sup>1,2</sup>.

La prise en charge de la migraine chronique ne ressort pas de la présente Fiche de transparence.

Des études d'observation ont révélé un risque légèrement accru d'accidents cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) chez des personnes présentant une migraine avec aura. Il reste à déterminer quel en est l'impact dans la pratique sur l'évaluation des risques cardio-vasculaires chez les patients migraineux avec aura. On ignore également si un traitement préventif médicamenteux de la migraine est également susceptible, outre son effet sur la fréquence et la gravité des crises, de diminuer le risque cardio-vasculaire accru chez les personnes migraineuses avec aura<sup>4</sup>. Les cas de migraine sans aura n'étaient dans aucune analyse associés à un risque accru d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral<sup>5-7</sup>.

## 2. Evolution naturelle – Objectif du traitement

La crise migraineuse se résout spontanément, mais elle a parfois un impact considérable sur la vie quotidienne du patient. Le but de la prophylaxie et du traitement de la crise migraineuse consistera à limiter le nombre de crises migraineuses et à en réduire l'intensité et la durée, et ce, avec un minimum d'effets indésirables<sup>1,2</sup>.

On peut proposer un traitement préventif chez les patients ayant 2 crises ou plus par mois, chez les patients ayant des crises prolongées et intenses, et lorsque l'effet du traitement aigu s'avère insuffisant.

## 3. Critères d'évaluation pertinents de la thérapie

D'après l'International *Headache Society* (IHS), l'absence de céphalées, 2 heures après l'instauration du traitement, constitue le critère d'évaluation idéal<sup>1,8</sup>. Les symptômes gastro-intestinaux peuvent limiter considérablement les activités quotidiennes du patient. L'évolution de ces symptômes est donc également un critère d'évaluation important<sup>9</sup>.

Dans de nombreuses études, en particulier les études plus anciennes, on trouve cependant surtout les critères d'évaluation suivants<sup>1</sup>:

- diminution des céphalées dans un intervalle de temps déterminé, généralement 2 à 4 heures après la prise du médicament;
- recours à un traitement de secours (utilisation d'autres analgésiques que ceux utilisés dans l'étude);
- récurrence des céphalées dans les 24 à 48 heures.

Pour le traitement prophylactique, on trouve surtout les critères d'évaluation suivants<sup>9</sup>:

- diminution de la fréquence des migraines; l'IHS opte pour « 50 % de réduction » comme norme.
- diminution de l'intensité et/ou de la durée des crises.

## 4. Traitement de la crise migraineuse

### Traitements non médicamenteux



- se reposer/dormir dans une pièce sombre et silencieuse
- applications de glace sur le front ou sur les tempes
- techniques de relaxation
- acupuncture
- stimulation magnétique transcrânienne
- oxygène hyperbare
- huile de menthe poivrée

### Traitements médicamenteux



#### Traitements non spécifiques de la migraine:

- paracétamol\* ou acide acétylsalicylique\*, éventuellement associés au métoprolole, à la dompéridone ou à la caféine
- métoprolole
- certains AINS: diclofénac, ibuprofène\*, naproxène et acide tolfénamique

#### Traitements spécifiques de la migraine:

- triptans
- dérivés de l'ergot

\* La migraine n'est pas mentionnée comme indication dans les Résumés des Caractéristiques du Produit belges (RCP, anciennement les notices scientifiques).

### 4.1. Traitement non médicamenteux

La *relaxation* dans une pièce sombre et silencieuse et l'application de glace sur le front ou sur les tempes sont décrites comme mesures non médicamenteuses, mais leur effet paraît difficile à évaluer dans des études<sup>2</sup>.

L'*acupuncture* n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études. Dans 1 étude randomisée incluant 180 patients, l'acupuncture a été comparée à de la fausse acupuncture (sham) dans le traitement de la crise de migraine aiguë. Les auteurs rapportent des différences minimales mais significatives dans la réduction du score sur une échelle visuelle analogue (EVA) 2 heures après la procédure, en faveur de l'acupuncture<sup>10</sup>. L'impact clinique en est discuté. On ne rapporte pas de critères d'évaluation classiques liés à la migraine, tels que le nombre de patients sans douleurs après 2 heures ou le nombre de patients présentant une réduction de la douleur d'au moins 50 % après 2 heures. Après 24 heures, on observait également des différences significatives en faveur de l'acupuncture en ce qui concerne le nombre de patients sans douleur et le nombre de patients sans récurrences ou aggravation des symptômes. On n'a pas rapporté d'effets indésirables graves<sup>10,11</sup>.

Dans une étude randomisée en double aveugle (n=164), une seule *impulsion magnétique transcrânienne*, propagée par un petit dispositif portable, dans le traitement de crises migraineuses aiguës avec aura, s'est avérée significativement plus efficace qu'une pseudo-stimulation, en ce qui concerne les critères d'évaluation 'sans douleurs après 2 heures' et 'toujours sans douleurs après 24 heures'. Il n'y avait pas de différences entre les deux groupes en ce qui concerne les nausées, la photophobie, la phonophobie ou les effets indésirables<sup>12</sup>.

Une synthèse de Cochrane a trouvé quelques preuves en faveur d'un effet favorable de *l'oxygène hyperbare* sur l'amélioration ou l'interruption d'une crise aiguë, mais pas sur les nausées et les vomissements, ni sur les récurrences. Vu la qualité limitée des 5 études incluses, le coût élevé et la faible disponibilité de l'oxygénothérapie hyperbare, celle-ci n'a qu'une place limitée dans le traitement de la migraine. Aucune étude n'a été publiée concernant l'oxygénothérapie normobare dans la migraine<sup>13</sup>.

Dans une étude cross-over randomisée en double aveugle de très petite taille (n=35), l'application d'*huile de menthe poivrée* sur le front et les tempes était significativement plus efficace que le placebo en ce qui concerne les critères d'évaluation "disparition des douleurs" et "au moins 50 % de soulagement des douleurs après 2 heures et après 24 heures". Les effets indésirables étaient principalement locaux : irritation, yeux larmoyants<sup>14</sup>.

Il ressort des études limitées menées sur la *caféine* en monothérapie qu'elle n'est pas plus efficace qu'un placebo<sup>15</sup>.

## **4.2. Traitement médicamenteux**

### **4.2.1. Efficacité par rapport au placebo**

L'effet placebo est important dans toutes les études (20 à 40 %). Ceci n'est pas seulement dû à l'effet placebo comme tel, mais aussi à l'évolution spontanée de la crise migraineuse<sup>9</sup>.

#### **◆ ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE (ÉVENTUELLEMENT + MÉTOCLOPRAMIDE)**

Une synthèse de Cochrane a réuni toutes les études randomisées avec des doses uniques ayant comparé l'acide acétylsalicylique ( 900 - 1000 mg), éventuellement associé au métopropramide, à un placebo dans le traitement d'une crise migraineuse aiguë. Comparé au placebo, l'acide acétylsalicylique, que ce soit en mono-

thérapie ou en association au métoclopramide, s'est avéré significativement plus efficace sur tous les principaux critères d'évaluation de la douleur (sans douleur après 2 heures, soulagement de la douleur après 2 heures, soulagement de la douleur maintenu pendant 24 heures, utilisation de médicaments de secours). Selon le critère d'évaluation, le Number Needed to Treat (NNT) était de 6 à 8. L'acide acétylsalicylique était également significativement plus efficace que le placebo en ce qui concerne le traitement des symptômes associés (nausées, vomissements, photophobie et phonophobie). L'acide acétylsalicylique était associé à un peu plus d'effets indésirables que le placebo. L'ajout de métoclopramide n'aboutissait pas à un soulagement de la douleur nettement meilleur que l'acide acétylsalicylique en monothérapie, mais entraînait une diminution significativement plus marquée des nausées et des vomissements<sup>16</sup>. Aucune étude n'a cherché à savoir s'il est plus efficace d'administrer le métoclopramide un peu avant la prise d'acide acétylsalicylique, comme le présument certains auteurs<sup>17</sup>.

#### ◆ PARACÉTAMOL

Par rapport au placebo, le paracétamol (1000 mg) est plus efficace pour soulager (56 contre 36 %, NNT=5) et supprimer (18 contre 10 %, NNT=12) les céphalées après 2 heures. La photophobie, la phonophobie et le recours à un traitement de secours avaient également diminué de manière significative. Les patients présentant une migraine sérieusement invalidante étaient exclus des études<sup>18</sup>.

#### ◆ PARACÉTAMOL + ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Il ressort d'une étude menée à grande échelle que l'association de paracétamol (500 mg) + acide acétylsalicylique (500 mg) + caféine (130 mg) soulage les symptômes liés aux céphalées chez un plus grand nombre de patients que le placebo (59 % contre 33 %, NNT= 4). Le recours à un traitement de secours est moins fréquent. L'association s'avère également supérieure en ce qui concerne la suppression des céphalées (51 contre 23 %, NNT= 8) et la diminution des nausées, des vomissements et de la photophobie<sup>19</sup>.

#### ◆ PARACÉTAMOL + CODÉINE

L'association de paracétamol et de codéine soulage également les céphalées (NNT= 5)<sup>1</sup>. L'association de l'opiacé augmente cependant le risque d'effets indésirables (y compris l'apparition d'une dépendance et de céphalées de rebond)<sup>23</sup>.

#### ◆ MÉTOCLOPRAMIDE EN MONOTHÉRAPIE

Le métoclopramide est souvent administré par voie parentérale pour soulager les

nausées liées à la migraine. Il ressort d'une méta-analyse que l'administration parentérale de métoclopramide est également efficace pour soulager les céphalées elles-mêmes : en comparaison avec le placebo, il faut traiter 4 patients au métoclopramide pour obtenir un soulagement de la douleur chez 1 patient supplémentaire. Le traitement au métoclopramide par voie parentérale a également un impact positif sur les nausées et le recours à un traitement de secours. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la disparition totale des céphalées et les récurrences de la migraine<sup>20</sup>.

#### ◆ ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)

Par rapport au placebo, le diclofénac<sup>15</sup> (50 à 100 mg), l'ibuprofène<sup>21</sup> (400 à 1200 mg), le naproxène<sup>1</sup> (750 à 1250 mg) et l'acide tolfénamique<sup>1</sup> (200-400mg) soulagent les céphalées chez un plus grand nombre de patients (27 à 72 % avec les AINS étudiés contre 19 à 50 % avec le placebo, NNT=5 à 10 selon le produit et la dose). Les AINS s'avéraient également significativement supérieurs au placebo en ce qui concerne le critère d'évaluation 'sans douleurs après 2 heures' et le recours à des médicaments de secours. La plupart des études étaient de petite taille et utilisaient des critères d'évaluation et d'inclusion non conformes à ceux recommandés par l'IHS, ainsi qu'une posologie assez élevée<sup>1</sup>. L'efficacité de l'ibuprofène et du diclofénac est la mieux étayée<sup>1,15</sup>. Seuls le diclofénac et le naproxène sont enregistrés en Belgique dans la prise en charge de la migraine. Les préparations à libération prolongée ne sont pas recommandées<sup>3</sup>.

En cas d'usage d'ibuprofène dans le traitement d'une crise migraineuse, la dose initiale est de préférence de 200 mg. Elle s'avère aussi efficace qu'une double dose. Si la faible dose s'avère insuffisante, elle peut être augmentée<sup>22</sup>.

#### ◆ DÉRIVÉS DE L'ERGOT

Deux dérivés de l'ergot sont disponibles en Belgique, à savoir l'ergotamine par voie orale (seulement disponible en association à de la caféine) et la dihydroergotamine à usage oral, intranasal ou parentéral. Comme c'est souvent le cas pour les médicaments plus anciens, il existe peu d'études rigoureuses sur l'efficacité des dérivés de l'ergot. Il est difficile d'en interpréter les résultats étant donné que leurs critères d'inclusion et d'évaluation ne correspondent pas à ceux recommandés par l'IHS<sup>1</sup>. L'ergotamine par voie orale, éventuellement associée à de la caféine, s'avérait efficace dans les céphalées mais engendrait plus souvent des nausées et des vomissements<sup>1</sup>.

En ce qui concerne la dihydroergotamine, seule la forme intranasale a fait l'objet d'études cliniques. La dihydroergotamine par voie intranasale s'avérait un peu plus efficace que le placebo mais était associée à davantage d'effets indésirables<sup>15</sup>. On n'a trouvé aucune donnée dans la littérature consultée sur l'administration par voie orale ou sous-cutanée de la dihydroergotamine par rapport au placebo.

#### ◆ TRIPTANS

Environ 2/3 à 3/4 des patients traités par triptans (sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan, élétriptan, frovatriptan et almotriptan) rapportent *un soulagement* des céphalées, contre environ 1/3 des patients sous placebo. Les céphalées réapparaissent dans les 24 à 48 heures chez 1/3 à 1/2 des patients traités par triptans (contre 1/5 à 2/5 avec le placebo)<sup>1,15,23</sup>. Dans les études ayant évalué la *neutralisation* des céphalées ainsi que l'effet sur les symptômes associés à la crise migraineuse (nausées, vomissements, photophobie, phonophobie), les triptans se sont généralement, mais pas toujours, révélés supérieurs au placebo<sup>1,15,23</sup>. L'efficacité des triptans dépend de la dose<sup>24-26</sup>. Même les effets indésirables sont dose-dépendants<sup>24-26</sup>. La voie d'administration, la pharmacocinétique, la rapidité d'action et le coût du traitement varient d'un triptan à l'autre<sup>23</sup>. L'administration par voie rectale ou intranasale représente une alternative pour les patients qui, à cause de nausées, ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale ou ne souhaitent pas d'injection sous-cutanée. La forme à usage rectal n'est plus disponible en Belgique.

Comme pour tout traitement de la migraine, il est recommandé d'administrer les triptans au début de la crise. Plusieurs études ont toutefois révélé que l'administration dans une phase plus tardive de la crise est également efficace<sup>27,28</sup>. L'administration de sumatriptan pendant la phase d'aura n'arrêtera toutefois pas la progression de la crise migraineuse<sup>28</sup>. Les études montrent que l'efficacité des triptans se maintient, même après des administrations répétées, et que l'échec des triptans dans une crise migraineuse ne signifie pas qu'ils ne seront pas efficaces lors de crises migraineuses ultérieures<sup>29</sup>.

Il est déconseillé d'administrer une deuxième dose de triptan pendant une même crise migraineuse n'ayant pas réagi à la première dose. On peut cependant essayer une deuxième dose en cas de réapparition des céphalées, en respectant un intervalle de 2 heures au moins. Une deuxième dose de sumatriptan par voie sous-cutanée peut déjà être administrée après 1 heure ; pour le naratriptan par voie orale, l'intervalle est de 4 heures minimum.

Il ressort des études limitées menées sur l'association de triptans et d'analgésiques, que le 'rizatriptan + paracétamol' ainsi que le 'sumatriptan + naproxène' étaient plus efficaces que le placebo<sup>15</sup>.

#### ◆ GLUCOCORTICOÏDES

Les glucocorticoïdes sont testés dans le traitement de la crise migraineuse aiguë. Ajoutés au traitement d'attaque classique, les glucocorticoïdes pourraient également jouer un rôle dans le traitement de la crise de migraine aiguë et dans la prévention de récurrences peu après une première crise. La dexaméthasone par voie orale ou parentérale, associée à un traitement d'attaque classique, ne s'avérait pas efficace en termes de réduction immédiate de la douleur<sup>30-32</sup>. En revanche, la dexaméthasone par voie parentérale diminuait significativement la fréquence des récurrences dans les 72 heures (NNT= 9)<sup>31</sup>.

Toutes les études avaient lieu dans des services d'urgence ou des cliniques spécialisées dans le traitement de céphalées. La population qui s'y présente diffère sans doute de celle qui se rencontre dans la pratique générale. Il convient également de signaler les effets indésirables potentiels liés aux doses parentérales répétées (élevées) de glucocorticoïdes chez les personnes fréquemment sujettes à des crises migraineuses.

#### ◆ PHÉNOTHIAZINES

Les phénothiazines administrées par voie parentérale (prochlorpérazine, chlorpromazine; aucune des deux n'étant disponible en Belgique) peuvent être envisagées dans le traitement de la crise migraineuse en deuxième ligne. Dans une méta-analyse de 5 RCT, les phénothiazines étaient significativement plus efficaces que le placebo : un soulagement complet des céphalées était obtenu chez 57 % des patients activement traités contre 8 % dans le groupe placebo<sup>33,34</sup>.

### 4.2.2. Études comparatives

#### ◆ PARACÉTAMOL COMPARÉ AUX AINS

Le diclofénac par voie intramusculaire s'avère plus efficace que le paracétamol par voie intramusculaire (une étude)<sup>1</sup>. Deux études ont comparé le paracétamol et l'ibuprofène ; dans l'une, l'AINS se révélait supérieur, dans l'autre, il n'y avait pas de différence<sup>1,35</sup>.

#### ◆ PARACÉTAMOL COMPARÉ AU PARACÉTAMOL + DOMPÉRIDONE

Il n'est pas clair si l'association de métoclopramide par voie orale à un traitement au paracétamol présente un avantage. Dans une étude menée chez 46 patients, on a

observé un effet sur la durée de la crise de migraine, mais il n'y avait pas d'impact sur l'intensité des douleurs ou sur les nausées<sup>36</sup>.

#### ◆ ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE COMPARÉ AU PARACÉTAMOL + CODÉINE

Dans une étude ayant comparé l'association de paracétamol + codéine à l'acide acétylsalicylique, on n'a pas constaté de différence entre les deux traitements<sup>1,35</sup>.

#### ◆ ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE COMPARÉ À L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE + MÉTOCLOPRAMIDE

Dans 1 étude de mauvaise qualité méthodologique, l'association de 10 mg de métopropramide par voie orale à un traitement avec 650 mg d'acide acétylsalicylique ne s'avère pas plus avantageuse que l'acide acétylsalicylique en monothérapie en ce qui concerne le soulagement des céphalées et des nausées<sup>38</sup>.

#### ◆ AINS COMPARÉS ENTRE EUX

D'après la littérature consultée, il n'y a pas d'études bien menées ayant comparé les différents AINS dans le traitement de la migraine<sup>35</sup>.

#### ◆ TRIPTANS COMPARÉS ENTRE EUX

Plusieurs RCT ont comparé l'almotriptan, l'élétriptan, le naratriptan, le rizatriptan et le zolmitriptan au sumatriptan. L'almotriptan, l'élétriptan et le rizatriptan ont été comparés au zolmitriptan; l'élétriptan et le rizatriptan ont également été comparés au naratriptan<sup>1,15</sup>. Il s'agit là systématiquement de préparations à usage oral. On constate peu de différences en ce qui concerne les effets indésirables. Dans plusieurs études randomisées, on a constaté des différences d'efficacité limitées sur certains critères d'évaluation entre les différents triptans<sup>1,23</sup>. L'impact clinique de ces différences est toutefois limité dans la pratique et la réponse individuelle est imprévisible<sup>1,3</sup>. Les directives conseillent donc d'essayer un autre triptan en cas d'échec répété d'un triptan. Dans la pratique, on ne change de médicament qu'après le traitement de 2 ou 3 crises, la posologie maximale devant être appliquée<sup>23</sup>. Au besoin, on essayera plusieurs triptans pour obtenir un résultat optimal chez le patient individuel<sup>2,3</sup>.

Peu d'études ont comparé les différentes formes d'administration des triptans. Dans la littérature consultée, nous n'avons pas trouvé d'études ayant comparé le sumatriptan par voie sous-cutanée ou intranasale à des triptans par voie orale. Dans 1 étude de grande taille, le zolmitriptan sous forme de spray intranasal et le zolmitriptan par voie orale avaient une efficacité comparable<sup>15</sup>. En cas de nausées, on peut administrer du sumatriptan par voie parentérale<sup>23</sup>.

#### ◆ TRIPTANS COMPARÉS À L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Dans une synthèse de Cochrane, on n'a pas observé de différence d'efficacité significative entre l'acide acétylsalicylique, éventuellement associé au métoprocloramide, et le sumatriptan 50 mg par voie orale en ce qui concerne le critère d'évaluation «sans douleur après 2 heures». Le sumatriptan à 100 mg était toutefois plus efficace que l'acide acétylsalicylique associé au métoprocloramide<sup>16</sup>. L'association 'acide acétylsalicylique + métoprocloramide' était plus efficace que le sumatriptan en ce qui concerne les vomissements. Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne l'incidence des effets indésirables entre le sumatriptan 50 mg et l'acide acétylsalicylique; le sumatriptan à 100 mg était toutefois associé à un nombre significativement plus élevé d'effets indésirables que l'acide acétylsalicylique<sup>16</sup>.

Dans une étude incluant 666 patients présentant une migraine sévère, le zolmitriptan 2,5 mg par voie orale a été comparé à l'acide acétylsalicylique 800-1000 mg par voie orale + métoprocloramide 10 mg. On n'a pas observé de différence entre les deux groupes en ce qui concerne le soulagement des céphalées après 2 heures; il ressort toutefois d'une analyse post hoc que le zolmitriptan était plus efficace en ce qui concerne le critère d'évaluation 'sans douleurs après 2 heures' : 11 contre 5 %<sup>1</sup>.

#### ◆ TRIPTANS COMPARÉS AU PARACÉTAMOL + ANTIÉMÉTIQUE

On n'observe pas de différences d'efficacité significatives entre le sumatriptan 50 ou 100 mg par voie orale et le paracétamol associé au métoprocloramide ou à la dompéridone. Les patients présentant une migraine sérieusement invalidante étaient exclus des études<sup>18</sup>.

#### ◆ TRIPTANS COMPARÉS AUX AINS

On ne peut pas affirmer avec certitude que la classe des triptans soit supérieure aux AINS. Il existe peu de comparaisons directes entre les deux groupes de médicaments.

Le sumatriptan par voie orale et l'ibuprofène ont une efficacité comparable; le rizatriptan pourrait s'avérer un peu plus efficace que l'ibuprofène<sup>15</sup>.

#### ◆ TRIPTANS COMPARÉS AUX DÉRIVÉS DE L'ERGOT

Dans 3 études, l'association 'ergotamine + caféine par voie orale' a été comparée à un triptan par voie orale (almotriptan, sumatriptan, rizatriptan). Dans chaque cas, le triptan s'avérait un peu plus efficace que l'ergotamine ; l'incidence des effets indésirables était comparable. Le sumatriptan par voie sous-cutanée ou intranasale s'avérait aussi plus efficace que la dihydroergotamine par voie sous-cutanée ou intranasale<sup>15</sup>. Les céphalées réapparaissaient plus souvent après l'utilisation de suma-

triptan<sup>1,2,35</sup>. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les patients sont des sensations d'oppression thoracique en cas d'utilisation de sumatriptan et des nausées en cas d'utilisation de dihydroergotamine.

#### ◆ DÉRIVÉS DE L'ERGOT COMPARÉS AUX AINS

On a retrouvé trois études ayant comparé les effets du naproxène et de l'ergotamine par voie orale. La qualité méthodologique des études étant mauvaise, il n'est pas possible d'en tirer des conclusions claires<sup>1</sup>. Dans deux de ces trois études, le naproxène se révélait plus efficace pour soulager les céphalées, sans qu'il n'y ait de différence en ce qui concerne l'utilisation d'un traitement de secours. L'ergotamine était plus fréquemment associée à des effets indésirables et à un taux d'abandons plus élevé<sup>1,35</sup>. Les ergotamines n'ont pas été comparées à d'autres AINS<sup>1</sup>.

#### ◆ DÉRIVÉS DE L'ERGOT COMPARÉS AUX OPIACÉS

Dans deux études, l'administration intraveineuse de dihydroergotamine + métoclopramide a été comparée à l'administration intramusculaire de l'analgésique morphinique mépéridine. Une étude n'a pas pu montrer de différence d'efficacité tandis que dans l'autre étude, l'association de dihydroergotamine + métoclopramide s'avérait plus efficace<sup>35</sup>.

#### ◆ DÉRIVÉS DE L'ERGOT COMPARÉS À L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Dans une étude, l'association d'acide acétylsalicylique+métoclopramide par voie orale s'avérait plus efficace que la dihydroergotamine par voie orale pour soulager les céphalées<sup>37</sup>. Par contre, dans une autre étude de petite taille, aucune différence n'a pu être démontrée entre l'acide acétylsalicylique par voie intraveineuse et l'ergotamine par voie sous-cutanée<sup>1</sup>.

#### ◆ DÉRIVÉS DE L'ERGOT COMPARÉS À L'ERGOTAMINE+MÉTOCLOPRAMIDE

L'association de métoclopramide à de l'ergotamine par voie orale n'a aucun impact sur le soulagement des céphalées (une étude avec 24 patients)<sup>1</sup>.

#### ◆ MÉTOCLOPRAMIDE PAR VOIE PARENTÉRALE COMPARÉ À D'AUTRES MÉDICAMENTS

Dans 2 RCT, le métoclopramide par voie parentérale s'avère moins efficace que *d'autres antiémétiques* (la chlorpromazine i.v. et la prochlorpérazine i.m.) en ce qui concerne le soulagement des céphalées et le recours à un traitement de secours. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la disparition totale des céphalées et des nausées<sup>20</sup>.

Dans 1 RCT incluant 40 patients, on n'a pas observé de différence entre le métoclopramide par voie intraveineuse et le *sumatriptan* s. c. en ce qui concerne le soulagement total des céphalées ou la réduction des céphalées ou des nausées<sup>20</sup>.

Dans 1 RCT incluant 40 patients, le métoclopramide par voie intraveineuse diminue les nausées et la nécessité d'un traitement de secours, en comparaison avec l'*ibuprofène* par voie orale. Les données sur la réduction de la douleur n'ont pas été soumises à un test statistique<sup>20</sup>.

#### ◆ PHÉNOTHIAZINES PAR VOIE PARENTÉRALE COMPARÉES À D'AUTRES MÉDICAMENTS PAR VOIE PARENTÉRALE

Il ressort d'études menées auprès de services d'urgence que les phénothiazines par voie parentérale pourraient s'avérer plus efficaces que d'autres traitements par voie parentérale tels que le métoclopramide ou le *sumatriptan*<sup>33,34,39</sup>. Les résultats des études ne sont cependant pas univoques.

## 5. Prophylaxie des crises de migraine

La nécessité d'un traitement préventif dépend de la fréquence, de la durée, de la sévérité des crises et du succès thérapeutique. On peut envisager un traitement préventif chez les patients présentant deux crises ou plus par mois, chez les patients présentant des crises prolongées et sévères, et dans le cas où l'efficacité du traitement est insuffisante. Le traitement prophylactique réduit la sévérité et la fréquence des crises, il ne peut toutefois pas les empêcher complètement. Après l'instauration du traitement préventif, la situation doit être réévaluée régulièrement<sup>2,35</sup>.

## Traitements non médicamenteux



- éviter les facteurs déclenchants, alimentation et style de vie
- techniques de relaxation, biofeedback et physiothérapie
- acupuncture
- fermeture du foramen ovale perméable
- oxygénothérapie hyperbare

## Traitements médicamenteux



### **Antimigraineux non spécifiques:**

- certains  $\beta$ -bloquants sans activité sympathicomimétique intrinsèque: propranolol, aténolol\*, timolol\* et métoprolol
- certains antagonistes du calcium: flunarizine, vérapamil\*, nimodipine\* et nifédipine\*
- anti-épileptiques: gabapentine\*, carbamazépine\*, lamotrigine\*, topiramate, valproate de sodium\*
- certains antidépresseurs: antidépresseurs tricycliques\*, ISRS\*
- clonidine
- gastroprocinétiques: métoclopramide  
autres: riboflavine\*, lisinopril\*, homéopathie, phytothérapie, candésartan, magnésium, coenzyme Q10, toxine botulique

### **Antimigraineux spécifiques:**

- antisérotoninergiques: pizotifène et méthysergide
- oxétorone

\* La migraine n'est pas mentionnée comme indication dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP, anciennement les notices scientifiques) belges.

## 5.1. Prophylaxie non médicamenteuse

### 5.1.1. Alimentation et style de vie

Lorsqu'il paraît clair que des facteurs déclenchants ou des problèmes psychosociaux sont en cause, il convient, à côté d'un traitement médicamenteux éventuel, d'y prêter attention<sup>2</sup>.

La directive de Domus Medica estime qu'il est utile de remettre aux patients une liste des principaux facteurs déclenchants de la migraine. Cette liste non limitative comprend des produits alimentaires (caféine, alcool, glutamate monosodique ou E621), des facteurs

environnementaux (lumière vive, fortes odeurs), des facteurs liés au style de vie (manque de sommeil ou grasses matinées, jeûne, stress ou disparition soudaine de stress, effort physique ou changement dans la routine quotidienne), des facteurs hormonaux (période de menstruation, péri-ménopause) et divers médicaments (nitrates, dipyridamole, estrogènes et inhibiteurs de la phosphodiesterase). On ne dispose pas de données concernant l'impact sur la sévérité et la fréquence des migraines que l'on obtient en évitant ces facteurs déclenchants. Le fait de tenir un journal de bord des migraines peut permettre de découvrir des associations **éventuelles** de différents facteurs déclenchants<sup>3</sup>.

### **5.1.2. Techniques de relaxation, biofeedback et physiothérapie**

Il ressort des résultats d'études limitées que le biofeedback, éventuellement associé à une relaxation musculaire, est efficace dans la prévention de la migraine<sup>2</sup>.

Les données concernant l'efficacité de la physiothérapie dans la prévention de la migraine sont limitées. Une synthèse de Cochrane (7 RCT portant au total sur 1.593 patients) a comparé différentes formes de physiothérapie entre elles, par rapport à un placebo ou un traitement médicamenteux préventif. En raison de l'hétérogénéité des études, les résultats ne peuvent pas être mis en commun. La synthèse relève quelques preuves en faveur de l'efficacité d'une manipulation de la colonne vertébrale, de la diathermie en mode pulsé et de la TENS<sup>40</sup>.

### **5.1.3. Acupuncture**

Les auteurs d'une synthèse de Cochrane concluent que l'acupuncture constitue une option dans la prévention de la migraine. L'acupuncture s'est avérée significativement plus efficace que l'absence de traitement dans la diminution de la fréquence des crises. Toutefois, lorsqu'une intervention réelle d'acupuncture est comparée à une acupuncture placebo (acupuncture "sham", lors de laquelle on pique les aiguilles superficiellement sur de faux points d'acupuncture), on ne constate pas de différence significative entre les deux types de traitements<sup>41</sup>.

### **5.1.4. Divers**

L'étude MIST (*Migraine Intervention with STARflex Technology*) a examiné l'effet de la fermeture percutanée du foramen ovale perméable sur les symptômes migraineux. Aucune différence significative n'a été constatée entre le groupe d'intervention et le groupe-témoin, que ce soit au niveau du critère d'évaluation primaire (disparition des symptômes migraineux) ou d'une série de critères d'évaluation secondaires portant spécifiquement sur la migraine<sup>42,43</sup>.

Dans une étude de petite taille, *l'oxygénothérapie hyperbare* ne s'avérait pas efficace dans la prévention des migraines<sup>13</sup>.

## 5.2. Prophylaxie médicamenteuse

### 5.2.1. Efficacité par rapport à un placebo

#### ◆ $\beta$ -BLOQUANTS

Dans la prévention à long terme de la migraine, les  $\beta$ -bloquants ont été les mieux étudiés et les  $\beta$ -bloquants sans activité sympathicomimétique intrinsèque s'avèrent les plus efficaces<sup>2,44,45</sup>. Seuls le propranolol et le métoprolol ont comme indication enregistrée « prophylaxie de la migraine ».

D'après les résultats d'une synthèse de Cochrane (19 RCT portant au total sur 1.083 patients ; durée médiane du traitement: 12 semaines), le propranolol diminue principalement la fréquence des crises migraineuses : chez 57 % des patients traités au propranolol, on observait une réduction d'au moins 50 % du nombre de crises migraineuses, contre 30 % dans le groupe placebo. On n'a pas constaté de différences entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence des effets indésirables. L'effet du propranolol sur l'intensité des céphalées est faible. Il n'est pas établi si l'effet du propranolol se maintient après l'arrêt du traitement<sup>46</sup>.

L'aténolol (100 mg), le bisoprolol (5-10 mg), le timolol (20-30 mg) et le métoprolol (100-200 mg) sont également efficaces. Par contre, l'acébutolol, le pindolol, l'oxyprenolol et l'alprénolol ne s'avèrent pas plus efficaces que le placebo<sup>47</sup>. La dose de  $\beta$ -bloquants doit être augmentée progressivement, en fonction de la réponse du patient et des effets indésirables éventuels<sup>8</sup>.

#### ◆ ANTAGONISTES DE LA SÉROTONINE

- Le *pizotifène* réduit le nombre de crises de migraine de 10 % par rapport à un placebo, mais induit de la somnolence et une prise de poids<sup>8,47</sup>.
- Le *méthysergide* a un effet préventif sur la fréquence des crises migraineuses. Cependant, en raison de ses effets indésirables potentiellement très graves (fibrose rétropéritonéale, vasoconstriction des artères principales et secondaires), ce médicament n'a qu'une place très limitée<sup>8,9,47</sup>.
- *Oxétorone* : on n'a pas trouvé de données dans la littérature consultée sur l'effet ou le profil d'innocuité de l'oxétorone. L'oxétorone n'est plus disponible en Belgique.

## ◆ ANTIÉPILEPTIQUES

### *Valproate de sodium*

L'efficacité du valproate de sodium dans la prévention de la migraine a été démontrée dans plusieurs études (6 RCT sur un total de 632 patients). Chez 42 % des patients qui ont pris du valproate de sodium, une réduction de plus de 50 % du nombre de crises migraineuses a été observée (contre 12 % dans le groupe placebo). On ne dispose pas de données concernant l'effet sur l'intensité des céphalées<sup>48</sup>. Les nausées représentent un problème en cas d'utilisation du valproate sodique. La dose utilisée dans la prévention de la migraine est souvent de 600 mg/jour, ce qui est nettement moins élevé que la dose recommandée dans le traitement de l'épilepsie. Du fait de cette dose moins élevée, le risque d'effets indésirables est moindre, mais le risque de tératogénicité n'est pas exclu<sup>2,8,47</sup>. Le valproate de sodium n'est pas enregistré en Belgique pour le traitement préventif de la migraine.

### *Topiramate*

Il ressort de 7 RCT, portant au total sur 1.859 patients, que le topiramate diminue la fréquence des crises migraineuses. La dose étudiée était de 50 à 200 mg, la durée des études s'étendait sur 12 à 26 semaines. La fréquence des crises diminue d'au moins 50 % chez 35 à 48 % des patients traités au topiramate, contre 21 à 23 % des patients dans le groupe placebo. On ne dispose pas de données concernant l'effet sur l'intensité des céphalées<sup>48,49</sup>.

Ce produit n'est remboursé en Belgique que chez les bénéficiaires qui répondent aux critères IHS de migraine, chez lesquels un traitement prophylactique est indiqué en raison de la fréquence et/ou de l'intensité des crises de migraine et chez lesquels le propranolol est contre-indiqué ou induit une réponse insuffisante. La FDA met en garde contre un risque accru de fente labiale et de fente palatine en cas d'usage du topiramate durant le premier trimestre de la grossesse<sup>50</sup>.

### ***Autres antiépileptiques***

La carbamazépine, la gabapentine et la lamotrigine ont chacune fait l'objet d'une seule étude de petite taille. La carbamazépine et la gabapentine diminuent significativement la fréquence des crises; la lamotrigine ne s'avère pas plus efficace que le placebo<sup>48</sup>.

## ◆ ANTAGONISTES DU CALCIUM

Dans 5 RCT portant au total sur 191 patients, la flunarizine diminue le nombre de crises migraineuses d'environ 50 %, en comparaison avec le placebo. Aucun effet sur la durée ni sur l'intensité des crises n'a été observé. L'effet du traitement ne

devient clair qu'après environ 2 mois de traitement<sup>51</sup>. Le vérapamil, la nimodipine et la nifédipine ne s'avèrent pas plus efficaces qu'un placebo dans la prévention de la migraine<sup>8,47</sup>. La flunarizine est le seul antagoniste du calcium enregistré en Belgique dans la prévention de la migraine.

#### ◆ CLONIDINE

Dans 2 études portant au total sur 161 patients, le traitement à la clonidine 0,075-0,150 mg pendant 4-6 mois n'a pas d'effet sur la fréquence des migraines<sup>15</sup>. La clonidine est enregistrée pour le traitement préventif de la migraine.

#### ◆ ANTIDÉPRESSEURS

Il ressort d'une méta-analyse qu'un tiers des patients migraineux tirent un bénéfice d'un traitement par des antidépresseurs<sup>52</sup>. L'effet des *antidépresseurs tricycliques*, et plus particulièrement de l'amitriptyline (25-75 mg), a été rigoureusement évalué. L'amitriptyline est plus efficace que le placebo pour diminuer la fréquence des crises (1,4 de crises en moins par mois, la fréquence des crises lors de la mesure de base étant de 4,7) et leur gravité<sup>53</sup>. Reste à déterminer s'il s'agit là d'un effet de classe des antidépresseurs tricycliques. La plupart des études étaient de courte durée et portaient sur des populations de taille réduite<sup>54</sup>.

Il est plus difficile de se prononcer sur l'effet des *inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine* (ISRS) dans la prévention de la migraine en raison de l'hétérogénéité des études et la possibilité d'un biais de publication<sup>8,47,52</sup>. D'après une méta-analyse de 3 RCT portant sur un total de 86 patients, les ISRS étudiés (fluoxétine et sertraline) ne s'avèrent pas plus efficaces, après 2 mois de traitement, que le placebo dans la prévention de la migraine<sup>55</sup>. On ne dispose pas de données à plus long terme.

#### ◆ DIVERS

Quelques études ont examiné l'effet de la *phytothérapie* (principalement la Grande camomille ou Tanacetum parthenium) dans la prévention de la migraine. Une méta-analyse (5 RCT, 343 patients) n'a pas pu démontrer d'effet avec la Grande camomille par rapport au placebo. L'utilisation de la Grande camomille ne semble pas poser de problèmes d'innocuité importants<sup>56</sup>. L'efficacité des préparations à base de Petasites Hybridus (Grand pétasite) n'est que peu documentée ; ce produit s'avérait plus efficace que le placebo pour la réduction de la fréquence des céphalées<sup>57,58</sup>. Le Grand pétasite contient des éléments hépatotoxiques et mutagènes et il est interdit à la vente en Belgique, que ce soit sous forme de médicament ou de supplément alimentaire.

Une étude sur l'utilité de la *riboflavine* (400 mg/jour) dans la prévention de la migraine a révélé un effet positif sur la fréquence des céphalées, et dans une moindre mesure, sur la gravité de celles-ci. Cet effet ne s'était précisé qu'après 4 mois de traitement<sup>59</sup>.

Dans 1 étude de petite taille et de courte durée, le *magnésium* s'avérait plus efficace que le placebo pour diminuer la fréquence des crises. Il n'y avait pas de différences significatives en ce qui concerne le nombre de jours passés avec migraine et l'intensité de la douleur<sup>59</sup>.

L'effet de la *coenzyme Q10* est également très peu documenté<sup>59</sup>.

L'effet de la *toxine botulique* dans la prévention de la migraine a été étudié dans 8 RCT. Parmi ces 8 études, 6 n'ont trouvé aucun effet ; les 2 autres études présentaient de sérieuses limites méthodologiques<sup>59</sup>.

Une étude a analysé l'effet du *lisinopril* dans la prévention de la migraine. Par rapport au placebo, on a constaté une réduction de 20 % de la durée des céphalées (nombre de jours et/ou d'heures)<sup>60</sup>.

Une étude de petite taille d'une durée de 12 semaines, portant sur 65 patients, s'est penchée sur l'effet potentiel des *sartans* dans la prévention de la migraine. Par rapport au placebo, le candésartan (16 mg/j) diminuait significativement le nombre d'heures et de jours avec migraine (nombre de jours avec céphalées/12 semaines: 13,6 avec le candésartan contre 18,5 avec le placebo);  $p=0,001$ )<sup>61,62</sup>.

Dans une étude ayant inclus 22.071 médecins américains, l'administration de 325 mg d'*acide acétylsalicylique* tous les 2 jours diminuait le nombre de crises migraineuses. Il faut cependant interpréter prudemment ces résultats car il s'agit d'une évaluation rétrospective de la réponse liée à la migraine, au terme d'une étude qui portait sur un tout autre problème (protection cardio-vasculaire) et il n'y a pas de données sur la présence de migraine au début de l'étude<sup>63</sup>.

#### ◆ ASSOCIATION D'UN TRAITEMENT PRÉVENTIF PHARMACOLOGIQUE ET NON PHARMACOLOGIQUE

Peu d'études ont été menées sur l'association d'un traitement préventif médicamenteux et non médicamenteux. Dans 1 étude menée chez 232 patients atteints de migraines sévères malgré un traitement aigu optimal, l'association d'un  $\beta$ -bloquant et d'une thérapie comportementale s'est avérée plus efficace que le placebo pour diminuer la fréquence des crises (-3,3 contre -2,1 crises par mois)<sup>64</sup>.

## 5.2.2. Études comparatives

### ◆ $\beta$ -BLOQUANTS COMPARÉS ENTRE EUX

Le propranolol a été comparé, dans systématiquement 1 étude de petite taille, avec l'aténolol, le nadolol, le métoprolol et le timolol. On n'a pas constaté de différences significatives en ce qui concerne l'effet sur la fréquence des crises<sup>46</sup>, ni entre le bisoprolol et le métoprolol<sup>15</sup>.

### ◆ $\beta$ -BLOQUANTS COMPARÉS À D'AUTRES GROUPES DE MÉDICAMENTS

On a surtout étudié la comparaison avec les *antagonistes du calcium*. Dans une méta-analyse de 12 RCT portant au total sur 2.003 patients, on n'a pas constaté de différence significative entre le propranolol et les antagonistes du calcium (principalement la flunarizine) en ce qui concerne la diminution de la fréquence des migraines<sup>46</sup>.

Quelques études de petite taille se sont penchées sur l'efficacité du métoprolol et du propranolol en comparaison avec le *valproate de sodium*, et n'ont pas constaté de différences entre les deux groupes quant à l'effet sur la fréquence des crises<sup>2,46</sup>.

Dans 3 études, des  $\beta$ -bloquants ont été comparés à des *antidépresseurs tricycliques*. On n'a pas observé de différences significatives entre les deux traitements quant à la fréquence et la gravité des crises<sup>53</sup>.

Dans 1 étude menée chez 282 patients, le propranolol a été comparé au *topiramate* pendant 26 semaines. On n'a pas constaté de différences significatives au niveau du pourcentage de patients dont le nombre de crises avait diminué d'au moins 50 %<sup>48</sup>.

Le propranolol a également été comparé avec des AINS, avec le *méthysergide*, le *pizotifène*, la *clonidine*, le *tryptophane* et la *fémoxétine* (un ISRS). Dans toutes ces études, aucune différence n'était observée entre le propranolol et les autres médicaments en ce qui concerne la diminution du nombre de crises migraineuses. Il s'agit d'études de petite taille présentant de sérieuses limites méthodologiques<sup>46</sup>.

### ◆ ANTAGONISTES DU CALCIUM COMPARÉS ENTRE EUX

Dans 1 étude incluant 83 patients, on n'a pas constaté de différences entre la flunarizine et la nifédipine en ce qui concerne 'l'index de céphalées', un critère d'évaluation qui n'est pas recommandé par l'IHS<sup>15</sup>.

#### ◆ ANTAGONISTES DU CALCIUM COMPARÉS À D'AUTRES GROUPES DE MÉDICAMENTS

Une seule étude, incluant 42 patients, a comparé la flunarizine avec l'*amitriptyline*; aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne l'efficacité<sup>53</sup>.

Une étude de très petite taille a comparé la flunarizine au *valproate de sodium*, mais il n'est pas possible d'en tirer des conclusions<sup>48</sup>.

Quelques études de petite taille ont comparé la flunarizine avec le *méthysergide* et la nimodipine avec le *pizotifène*. On n'a pas constaté de différences significatives en ce qui concerne la fréquence, l'intensité et la durée des céphalées<sup>15</sup>.

#### ◆ ANTIÉPILEPTIQUES COMPARÉS ENTRE EUX

Une étude incluant 64 patients a comparé le valproate de sodium avec le topiramate. En raison de la mauvaise qualité méthodologique de cette étude, il n'est pas possible d'en tirer des conclusions<sup>48,49</sup>.

#### ◆ ANTIÉPILEPTIQUES COMPARÉS À D'AUTRES GROUPES DE MÉDICAMENTS

Deux études ont comparé le topiramate avec l'*amitriptyline*; on n'a observé de différences significatives quant à leur efficacité<sup>53</sup>.

#### ◆ ANTIDÉPRESSEURS COMPARÉS ENTRE EUX

Quatre études ont comparé l'*amitriptyline* avec des ISRS (fluoxétine, fluvoxamine et citalopram) et avec la venlafaxine. Les résultats n'étaient pas univoques : on n'a pas constaté de différences significatives en ce qui concerne la fréquence des crises, mais les antidépresseurs tricycliques s'avéraient supérieurs aux ISRS en ce qui concerne le critère d'évaluation 'réduction de 50 % de l'intensité des céphalées' (RR=1,72; IC à 95 % 1,115 à 2,55). Les patients traités aux antidépresseurs tricycliques rapportaient plus fréquemment des effets indésirables mais le taux d'abandons n'était pas significativement différent<sup>53</sup>.

#### ◆ ASSOCIATION DE PLUSIEURS MÉDICAMENTS PRÉVENTIFS

On n'a pas trouvé d'études randomisées ayant comparé l'association de 2 médicaments avec un placebo ou avec une monothérapie.

### **5.3. Traitement préventif non médicamenteux comparé à un traitement préventif médicamenteux**

L'efficacité d'un traitement préventif non médicamenteux par rapport à un traitement préventif médicamenteux est peu documentée.

Une étude récente a comparé une physiothérapie avec de la relaxation et du topiramate. L'efficacité des 3 traitements s'avérait comparable dans la réduction de la fréquence des migraines (3 crises par mois au lieu de 4)<sup>65</sup>.

L'acupuncture s'avère aussi efficace qu'un traitement préventif médicamenteux ( $\beta$ -bloquants, flunarizine et valproate) tout en étant associée à moins d'effets indésirables<sup>41</sup>.

Une méta-analyse a comparé la relaxation avec le propranolol. Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces deux interventions<sup>2</sup>.

Il ressort d'une étude de bonne qualité que la manipulation de la colonne vertébrale représente une option thérapeutique efficace, avec un effet à court terme semblable à celui de l'amitriptyline, et ce avec moins d'effets indésirables. L'association de ces deux traitements ne semble pas offrir de bénéfice supplémentaire<sup>66</sup>.

## 6. Migraines cataméniales

Les migraines cataméniales se définissent par la survenue de crises migraineuses durant les deux jours précédant le début de la menstruation jusqu'à trois jours après, et ce dans deux tiers des cycles, éventuellement associées à des migraines survenant à d'autres moments du cycle. Des études d'observation ont montré que les crises de migraine cataméniale sont souvent plus graves et plus longues, et que la réponse aux analgésiques classiques est plus limitée<sup>2</sup>.

Une synthèse méthodique récente avec méta-analyse a formulé des recommandations pour le traitement et la prévention des migraines cataméniales<sup>67</sup>. Étant donné le peu d'études rigoureuses disponibles, on peut s'interroger sur le degré de l'évidence de certains avis.

Pour le *traitement aigu* des migraines cataméniales, on conseille, dans cette synthèse, le sumatriptan, le rizatriptan et l'acide méfénamique (un AINS non disponible en Belgique)<sup>67</sup>. Les analgésiques de première ligne tels que l'acide acétylsalicylique, le paracétamol ou les AINS classiques n'ont pas fait l'objet d'études dans cette population spécifique.

Pour la *prévention* des migraines cataméniales, il est conseillé, dans cette synthèse, d'utiliser de manière intermittente (en période périmenstruelle) de l'estradiol par voie transdermique, du frovatriptan ou du naratriptan<sup>67</sup>. L'usage préventif de triptans est toutefois spécifiquement déconseillé dans la notice. Les autres médicaments préventifs n'ont pas été étudiés dans cette population spécifique<sup>3</sup>.

La place de la contraception hormonale dans la prévention des migraines (cataméniales) sans aura n'est pas claire. D'un point de vue théorique, il semble vraisemblable que le fait d'éviter l'interruption de l'apport en estrogènes par la prise de la pilule en continu, peut diminuer la fréquence des migraines cataméniales. Ceci n'est toutefois pas étayé par des études randomisées<sup>36</sup>.

Il ressort de quelques études observationnelles de petite taille que l'usage d'estroprogestatifs aurait plutôt tendance à aggraver les migraines qu'à les atténuer. En cas de migraines avec aura, les estroprogestatifs sont contre-indiqués en raison d'un risque accru d'AVC<sup>2</sup>.

## 7. La migraine chez l'enfant et l'adolescent

### 7.1. Traitement

Bien que l'incidence (nombre de nouveaux cas/an) soit la plus élevée chez l'enfant<sup>1</sup>, peu d'études ont été réalisées sur la prise en charge de la migraine dans ce groupe d'âge. Il est généralement conseillé de traiter les enfants migraineux avec du *paracétamol*; ceci a cependant été peu étudié<sup>15,68</sup>.

L'*ibuprofène* a été un peu mieux étudié et s'avère plus efficace que le placebo : après 2 heures, 58 % des enfants traités à l'*ibuprofène* étaient libérés des douleurs, contre 38 % avec le placebo<sup>68</sup>.

Parmi les *triptans* disponibles, seul le sumatriptan par voie nasale est associé à un effet : après 2 heures, 40 % des enfants traités au sumatriptan étaient libérés des douleurs, contre 26 % avec le placebo<sup>68</sup>. Des effets indésirables bénins (nausées, vomissements, troubles du goût) survenaient plus fréquemment chez les adolescents traités au sumatriptan par voie intranasale (36 % contre 11 %; NNH=5 (IC à 95 % 3 à 13)<sup>69</sup>. Le rizatriptan, l'élétriptan et le zolmitriptan par voie orale ne s'avéraient pas plus efficaces que le placebo<sup>68</sup>. Le sumatriptan par voie orale n'a pas été comparé à un placebo. Les résultats d'une étude sur l'almotriptan par voie orale ne sont pas univoques<sup>68</sup>. Il n'y a pas d'études comparatives entre les différents triptans chez les enfants et les adolescents. En Belgique, les triptans ne sont pas enregistrés pour l'usage chez l'enfant et l'adolescent ; seul le sumatriptan 10 mg par voie nasale est enregistré pour l'usage chez les adolescents.

### 7.2. Prophylaxie

Les preuves disponibles concernant la prévention de la migraine chez l'enfant sont également faibles.

Une perturbation du rythme de sommeil peut entraîner une migraine. Il importe alors de rétablir le rythme de sommeil. Dans une étude portant sur 70 enfants (âge moyen 10 ans, atteints de migraine et présentant un rythme de sommeil perturbé) des informations sur l'*hygiène du sommeil* ont entraîné une diminution du nombre et de la durée des crises après 3 et 6 mois de suivi. La sévérité des crises n'en était pas influencée<sup>2</sup>.

Les mesures diététiques, la phytothérapie, le biofeedback et la relaxation musculaire progressive n'ont pas été étudiés dans des études de bonne qualité<sup>68</sup>.

Quelques preuves limitées indiquent que les efforts personnels de *gestion de stress* sont susceptibles de diminuer la gravité et la fréquence des crises<sup>2,68</sup>.

Il n'est pas clair si le *propranolol* est efficace chez les enfants<sup>68</sup>. Les autres  $\beta$ -bloquants n'ont pas été suffisamment étudiés.

Le *topiramate* pourrait être efficace, mais n'est pas enregistré en Belgique dans la prévention de la migraine chez les enfants<sup>69-70</sup>.

L'effet de la *flunarizine* dans la prévention de la migraine chez l'enfant a été examiné dans 2 études en double aveugle dans lesquelles 118 enfants ont été traités pendant 3 mois par la flunarizine 5 mg/jour ou par un placebo. Il ressort des résultats que la flunarizine diminue la fréquence et la durée des crises migraineuses, mais cet effet ne se précise qu'après 2 mois de traitement<sup>51</sup>.

Une étude de petite taille n'a pas observé d'effet préventif avec le *pizotifène* sur le nombre et la durée des crises migraineuses chez l'enfant<sup>68</sup>.

Dans une méta-analyse sur l'efficacité de la prévention chez des enfants atteints de migraine, la relaxation musculaire progressive, la thérapie cognitive et le biofeedback par électromyographie ont été comparés à un traitement préventif médicamenteux ( $\beta$ -bloquants, antisérotoninergiques, antagonistes du calcium et antiépileptiques). On n'observe pas de différence d'efficacité entre les différents traitements si ce n'est une différence statistiquement significative en faveur du biofeedback par rapport aux antisérotoninergiques, et une tendance en faveur de la relaxation musculaire progressive par rapport aux antagonistes du calcium<sup>71</sup>.

## 8. Céphalées par surconsommation de médicaments

La notion de « céphalées induites par les analgésiques » est abandonnée, étant donné que ces céphalées ne sont pas uniquement causées par un usage excessif d'analgésiques, mais peuvent l'être également par des antimigraineux ou de la caféine.

## 8.1. Définition

D'après l'*International Headache Society (IHS)*, les critères pour le diagnostic de céphalées par surconsommation de médicaments sont les suivants<sup>72</sup> :

- a. Les céphalées (répondant aux critères c et d) sont présentes au moins 15 jours par mois.
- b. Usage excessif d'analgésiques ou d'antimigraineux sur une base régulière pendant au moins 3 mois. Il est question d'usage excessif lorsque 1 ou plusieurs des médicaments suivants sont utilisés plus de 10 jours par mois sur une période de 3 mois: l'ergotamine, les triptans, les analgésiques opioïdes ou les associations d'analgésiques. On parle également d'usage excessif en cas d'utilisation de plus de 15 jours par mois d'un analgésique simple (paracétamol, AINS), seul ou en association avec de l'ergotamine, un triptan ou un analgésique opioïde.
- c. La céphalée s'aggrave durant la période d'usage excessif de médicaments.
- d. Dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement en cause, les céphalées disparaissent ou retrouvent leurs caractéristiques initiales.

## 8.2. Epidémiologie

Il existe peu de données relatives à la prévalence des céphalées par surconsommation de médicaments; la prévalence est estimée à 1 % chez l'adulte et à 0,5 % chez l'adolescent dans la population générale. La prévalence est la plus élevée chez la femme dans la tranche d'âge 40-50 ans et survient environ 3 fois plus souvent chez la femme que chez l'homme<sup>73</sup>. Il ressort d'études d'observation que les céphalées par surconsommation de médicaments apparaissent plus rapidement avec les triptans (après 1,7 ans en moyenne) et les dérivés de l'ergot (après 2,7 ans en moyenne) qu'avec les analgésiques (après 4,8 ans en moyenne)<sup>74</sup>.

## 8.3. Critères d'évaluation

Il existe peu d'études randomisées sur la prise en charge des céphalées par surconsommation de médicaments. Dans les études, le succès de l'arrêt du traitement médicamenteux est défini par une réduction d'au moins 50 % du nombre de jours avec céphalées<sup>75</sup>.

## 8.4. Traitement

Le soutien psychologique et le suivi du patient sont importants. Il importe aussi de faire comprendre aux patients que leur manière d'utiliser les médicaments est probablement à l'origine des céphalées. Ils doivent également être avertis du fait que l'arrêt du traitement médicamenteux aggraverait dans un premier temps les symptômes. Le taux de réussite lié à l'arrêt du traitement médicamenteux à l'origine des céphalées s'élève en moyenne à 72 % environ. Les chances de réussite augmentent lorsque les médicaments sont utilisés régulièrement mais sur une durée plus courte, ou en fonction du type de médicament utilisé (meilleur pronostic avec les triptans p.ex.)<sup>75</sup>.

#### **8.4.1. L'arrêt du traitement médicamenteux**

Il n'y a pas de RCT ayant évalué l'efficacité d'interventions visant à arrêter les traitements médicamenteux responsables des céphalées. Les analgésiques non opioïdes et les triptans peuvent être arrêtés de manière abrupte, étant donné qu'ils ne causent pas de symptômes de sevrage. Il est préférable d'arrêter progressivement les opioïdes, les benzodiazépines et la caféine. Ces conseils reposent uniquement sur des notifications et des séries de cas<sup>73,75</sup>. La durée des céphalées de sevrage et des symptômes qui y sont liés, tels que des nausées, dépend du type de médicament dont on arrête la prise. On a observé une amélioration générale dans les 7 à 10 jours suivant l'arrêt d'un triptan, dans les 2 à 3 semaines suivant l'arrêt d'un analgésique et dans les 2 à 4 semaines suivant l'arrêt d'un opiacé<sup>73</sup>.

#### **8.4.2. Traitement des symptômes de sevrage**

Il est déconseillé de remplacer un analgésique par un autre. Il se pourrait que l'utilisation d'un autre analgésique ou d'un autre médicament contre les céphalées favorise également le développement de céphalées d'origine médicamenteuse.

En cas de vomissements pendant la période d'arrêt, les patients peuvent être traités avec des antiémétiques tels que la dompéridone ou le métoclopramide. Il n'existe pas d'arguments satisfaisants pour traiter les céphalées de sevrage, qui pourraient éventuellement survenir au début de l'arrêt du traitement médicamenteux à l'origine des céphalées, avec de la prednisolone<sup>75</sup>. On ne dispose pas de preuves concernant l'efficacité d'autres mesures médicamenteuses.

#### **8.4.3. Éviter les rechutes**

Le risque de récurrence est le plus élevé dans la première année après l'arrêt du traitement médicamenteux. Les facteurs de risque de récurrences sont entre autres la gravité de la migraine, une amélioration limitée lors de l'arrêt du traitement médicamenteux et l'utilisation de préparations combinant des AINS à de la caféine ou de la codéine<sup>73</sup>. Si la migraine était à l'origine de la surconsommation, on envisagera un traitement préventif.

### **8.5. Comparaison des stratégies de traitement**

Des études randomisées limitées ont comparé une prise en charge intensive de sevrage médicamenteux (avec hospitalisation si nécessaire, cure de prednisolone, antiémétiques et instauration de traitement préventif) à une prise en charge moins intensive (différents aspects cliniques), ou à la simple recommandation d'arrêter la surconsommation. Aucune différence significative n'a été constatée entre les différentes formes de prise en charge en ce qui concerne le taux de réussite<sup>73,76,77</sup>.

## 9. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes des médicaments spécifiquement dirigés contre la migraine\*

	Effets indésirables	Contre-indications	Interactions
triptans	<p><b>Fréquents:</b> vertiges, bouffées de chaleur, somnolence, faiblesse, fatigue, nausées et vomissements, sensation d'oppression (pouvant apparaître au niveau de chaque partie du corps).</p> <p><b>Rares mais graves:</b> vasoconstriction coronaire, AVC.</p>	<p>Cardiopathie ischémique, maladie vasculaire périphérique, hypertension sévère ou non contrôlée, antécédents d'AVC ou d'AIT, grossesse et allaitement.</p>	<p>Dérivés de l'ergot, ISRS, millepertuis, IMAO</p>
dérivés de l'ergot	<p><b>Fréquents:</b> nausées et vomissements.</p> <p><b>Rares mais graves:</b> vasoconstriction coronaire, ergotisme.</p>	<p>Maladie cardio-vasculaire, affection rénale ou hépatique, hypertension sévère ou non contrôlée, grossesse et allaitement.</p>	<p>Triptans, sympathicomimétiques, <math>\beta</math>-bloquants, macrolides et inhibiteurs de la protéase virale.</p>
topiramate	<p><b>Rares mais graves:</b> glaucome aigu, acidose métabolique, pensées suicidaires, dépression, lithiase rénale</p> <p><b>Fréquents:</b> vertiges, paresthésie, nausées, troubles cognitifs, perte de poids</p>	<p>Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives.</p> <p>La prudence est de mise chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.</p>	<p>La phénytoïne et la carbamazépine peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du topiramate.</p> <p>Le topiramate augmente l'excrétion d'éthinylestradiol, ce qui peut diminuer l'efficacité contraceptive d'une pilule faiblement dosée.</p>

flunarizine	<p><b>Fréquents:</b> somnolence, augmentation de l'appétit de l'appétit avec prise de poids, dépression, symptômes extrapyramidaux.</p>	Grossesse et allaitement, maladie de Parkinson ou symptômes extrapyramidaux, dépression.	Alcool et autres substances agissant sur le système nerveux central.
pizotifène	<p><b>Fréquents:</b> augmentation de l'appétit menant à une prise de poids, somnolence.</p>	Rétention urinaire, affection rénale, glaucome à angle fermé, grossesse et allaitement.	Sédatifs, hypnotiques, antihistaminiques et alcool.
méthysergide	<p><b>Fréquents:</b> symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, pyrosis, douleurs abdominales), vertiges et somnolence.  <b>Rares mais graves:</b> spasmes vasculaires, réactions fibrotiques (entre autres rétroperitonéales).</p>	Comme pour les dérivés de l'ergot. De plus, également contre-indiqué en cas de valvulopathie, de maladies pulmonaires et de maladies du collagène, d'affections des voies urinaires.	Comme pour les dérivés de l'ergot.

\* Seulement les médicaments dont le RCP mentionne la migraine comme indication. Pour des listes complètes, nous renvoyons aux notices scientifiques et à des sources spécialisées. Nous nous limitons aux effets indésirables, contre-indications et interactions les plus fréquents. Les effets indésirables rares mais très graves sont également mentionnés. Sources : RCP, Répertoire Commenté des Médicaments, Martindale, British National Formulary, Farmacotherapeutisch Kompas.

## 10. Comparaison des prix des médicaments utilisés dans le traitement de la migraine

**Tableau 1. Comparaison des prix pour le traitement de la crise migraineuse**

Produit / dose thérapeutique la plus basse par crise <sup>1</sup>	Nom déposé / conditionnement <sup>2</sup> / dosage	Prix public par crise <sup>3</sup>	Ticket modérateur par crise pour assurés ordinaires <sup>3</sup>
---	--	------------------------------------	--

**ANTIMIGRAINEUX NON SPÉCIFIQUES** euro 0 5 10 15 20 25

Analgésiques			
ORAL	paracetamol	1g	*
	Acide acétylsalicylique	1g	*
	<b>AINS<sup>4</sup></b>		
	ibuprofène	400 mg	*
	diclofénac	50 mg	*
	naproxène	750 mg	*

### ANTIMIGRAINEUX SPÉCIFIQUES

Triptans			
ORAL	almotriptan	12,5 mg	Almogran 12 compr. à 12,5 mg
	élétriptan	40 mg	Relert 6 compr. à 40 mg
	frovatriptan	2,5 mg	Frovatex 6 compr. à 2,5 mg Migard 6 compr. à 2,5 mg
	naratriptan	2,5 mg	Naramig 12 compr. à 2,5 mg
	rizatriptan	10 mg	Maxalt 3 compr. Lyo (orodisp.) à 10 mg
	sumatriptan	50 mg	Sumatriptan Mylan 12 compr. à 50 mg Sumatriptan Teva 12 compr. à 50 mg Sumatriptan Sandoz 12 compr. (séc.) à 50 mg Sumatriptan EG12 compr. (séc.) à 50 mg
			Imitrex 6 compr. Instant (disp.) à 50 mg
			Zomig 12 compr. à 2,5 mg Zomig 12 compr. Instant (orodisp.) à 2,5 mg

euro 

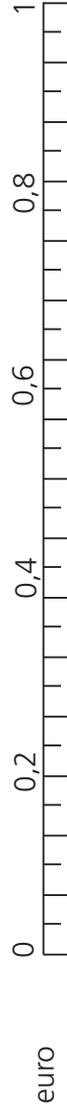
<b>ORAL</b>		<b>Autres</b>		
caféine 100 mg + ergotamine 1 mg	Cafergot	100 compr. (séc.) à 100+1 mg		
dihydroergotamine 7,5 mg	Dihyergot	100 compr. Forte (séc.) à 2,5 mg		
	Dystonal	30 compr. (séc.) à 2,5 mg		
acide acétylsalicylique 900 mg + métoclopramide 10 mg	Migpriv	20 poudre (sach.) à 900+10 mg		
<b>RECT-AL</b>		<b>Autres</b>		
caféine 100 mg + ergotamine 2 mg	Cafergot	30 supp. à 2 mg		
<b>NASAL</b>		<b>Triptans</b>		
sumatriptan 20 mg	Imitrex	6 spray (nasal) à 1 mg		
<b>Autres</b>				
dihydroergotamine 0,5 mg	Diergo	8 spray (nasal) à 0,5 mg		
<b>SOUS-CUTANÉ</b>		<b>Triptans</b>		
sumatriptan 6 mg	Imitrex	2 amp. ser. s.c. à 6 mg		
<b>Autres</b>				
dihydroergotamine 1 mg	Dihyergot	6 amp. i.m. - s.c. à 1 mg		

\* Pour les antimigraineux non spécifiques avec plusieurs noms déposés, un prix moyen est repris dans le tableau.

1. Dose telle qu'indiquée dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2012 (antimigraineux spécifiques) ou telle qu'utilisée dans les études (antimigraineux non spécifiques).
2. Pour le calcul des prix, le plus grand conditionnement par spécialité a été sélectionné.
3. Source des prix: site Web CBIP ([www.cbip.be](http://www.cbip.be): prix mars 2012).
4. Seulement les AINS pour lesquels les études ont été retrouvées dans la littérature consultée.
5. Pour les conditions de remboursement: voir site Web INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be)) ou site Web CBIP ([www.cbip.be](http://www.cbip.be)).

## Tableau 2. Comparaison des prix pour le traitement prophylactique de la migraine

Produit / dose thérapeutique journalière la plus basse <sup>1</sup>	Nom déposé / conditionnement <sup>2</sup> / dosage	Prix public pour 1 jour de traitement <sup>3</sup>	Ticket modérateur pour 1 jour de traitement pour les assurés ordinaires <sup>3</sup>
<b>ANTIMIGRAINEUX NON SPÉCIFIQUES</b>			
<b>β-bloquants<sup>4</sup></b>			
aténolol 100 mg	*	0,28	0,08
metoprolol 100 mg	*	0,22	0,08
propranolol 80 mg	*	0,18	0,08
<b>Antidépresseurs tricycliques</b>			
amitriptyline 25 mg	Redomex Redomex 100 compr. 40 caps. Diffucaps (lib. prolongée)	0,12	0,03
	à 25 mg à 25 mg	0,20	0,05
<b>Autres</b>			
acide valproïque 600 mg	Depakine ValproateMylan 100 compr. (entér.) 50 compr. (lib. prolongée)	0,12	0,03
	à 300 mg à 300 mg	0,20	0,05



### ANTIMIGRAINEUX SPÉCIFIQUES

clonidine	50 µg	Dixarit	100 compr.	à 25 µg
flunarizine	5 mg	Flunatop Sibelium	50 caps. 28 compr. (séc.)	à 5 mg à 10 mg
méthysergide	2 mg	Deseril	100 compr.	à 1 mg
pizotifène	1,5 mg	Sandomigran	30 compr.	à 0,5 mg
topiramate	100 mg	Topiramate Mylan Topiramate EG Topiramate Sandoz Topamax Topiramate Teva	200 compr. 100 comp. 60 compr. 100 compr. 60 compr. (séc.)	à 50 mg à 50 mg à 50 mg à 50 mg à 50 mg

\*Prix moyen

1. Dose telle qu'indiquée dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2012 (antimigraineux spécifiques) ou telle qu'utilisée dans les études (antimigraineux non spécifiques).
2. Pour le calcul des prix, le plus grand conditionnement par spécialité a été sélectionné.
3. Source des prix: site Web CBIP ([www.cbip.be](http://www.cbip.be): prix mars 2012).
4. Seulement les  $\beta$ -bloquants pour lesquels un effet favorable est démontré selon la littérature consultée.
5. Pour les conditions de remboursement: voir site Web INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be)) ou site Web CBIP ([www.cbip.be](http://www.cbip.be)).

## RÉFÉRENCES

1. Morillo LE. Migraine headache in adults. *BMJ Clin Evid* [online] 2011 [cited december 20] <http://clinicalevidence.bmj.com>
2. Knuistingh Neven A, Martelink ME, De Jongh TO, Ongerling JE, Oosterhuis WW, Van der Weerd PC, Pijnenborg L, Grol MH. NHG-Standaard Hoofdpijn. *Huisarts Wet* 2004;46:411-22.
3. Van Leeuwen E, Paemeleire K, Van Royen P, et al. Aanpak van migraine in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Nu* 2010;39:S37-S56. [www.domusmedica.be](http://www.domusmedica.be)
4. Berger K, Evers S. Migraine with aura and the risk of increased mortality. *BMJ* 2010;341:465-6.
5. Loder E. Migraine and ischemic stroke: clearly connected, but how? *Journal Watch Neurology* December 18, 2007. Comment on: MacClellan LR et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007;38: 2438-45.
6. Kurth T, Schürks M, Logroscino G et al. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337: 383-387.
7. Gudmundsson LS, Scher AI, Aspelund T, et al. Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. *BMJ* 2010;341:c3966.
8. Anonymous. Managing migraine. *Drug Ther Bull* 1998;36:41-4.
9. Spierings EL. Migraine: behandeling (1). *Geneesmiddelenbulletin* 1997;31:13-20.
10. Li Y, Liang F, Yang X et al. Acupuncture for treating acute attacks of migraine: a randomized controlled trial. *Headache* 2009;49:805-16.
11. Anonymous. Acupuncture for tension-type headaches and migraine. *Drug Ther Bull* 2010;48:62-5.
12. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomized, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:373-80.
13. Bennett MH, French C, Schnabel A et al. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008; Issue 3. Art. No.: CD005219. DOI: 10.1002/14651858.CD005219.pub2.
14. Borhani Haghghi A, Motazedian S, Rezaii R et al. Cutaneous application of menthol 10% solution as an abortive treatment of migraine without aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossed-over study. *Int J Clin Pract* 2010;64:451-6.
15. Institut national d'assurance maladie-invalidité. L'usage efficient des médicaments dans le traitement de la migraine - rapport complet. Réunion de consensus 26 novembre 2009.
16. Kirthi V, Dery S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD008041. DOI: 10.1002/14651858.CD008041.pub2.
17. Rédaction Prescrire. Traitement des crises de migraine. *Revue Prescrire* 1995;15:281-4.
18. Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11. Art. No.: CD008040. DOI: 10.1002/14651858.CD008040.pub2.
19. Gadsby G. A non-prescription combination analgesic alleviated migraine headaches. *ACP J Club* 1998;129:34. Comment on: Lipton R, Stewart WF, Ryan RE, et al. Efficacy and safety of acetamino-

- phen, aspirin and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998;55:210-7.
20. Colman I, Brown MD, Innes GD et al. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:1369-72.
  21. Rabbie R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD008039. DOI: 10.1002/14651858.CD008039.pub2.
  22. Rédaction Prescrire. Ibuprofène (Nureflex ou autre). Crises de migraine: pas 400 mg d'emblée ! *Revue Prescrire* 2007;27:95.
  23. Roon KI, Ferrari MD. Triptanen en hun plaats in de aanvalsbehandeling van migraine. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:33-40.
  24. Rédaction Prescrire. Prescrire en questions. Interactions médicamenteuses de l'élétriptan: une omission dans la *Revue Prescrire*, et un RCP discutable. *Revue Prescrire* 2004;24:556.
  25. Rédaction Prescrire. Sumatriptan en comprimés. *Revue Prescrire* 1996;16:345-8.
  26. Rédaction Prescrire. Zolmitriptan: semblable au sumatriptan. *Revue Prescrire* 1998;18:723-6.
  27. Rédaction Prescrire. Sumatriptan: une commercialization tapageuse. *Revue Prescrire* 1993;13:4-10.
  28. Rédaction Prescrire. Sumatriptan injectable s.c. *Revue Prescrire* 1995;15:166-73.
  29. Galer B. Sumatriptan reduced pain and symptoms and was well tolerated for repeated episodes of migraine. *ACP Journal Club* 1993;119:72. Comment on: Cady RK, Dexter J, Sargent JD, et al. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine. *Neurology* 1993;43:1363-8.
  30. Birnbaumer DM. Oral steroids do not prevent migraine recurrence. *Journal Watch Emergency Medicine* February 22, 2008. Comment on: Kelly AM, Kerr D, Clooney M. Impact of oral dexamethasone versus placebo after ED treatment of migraine with phenothiazines on the rate of recurrent headache: a randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2008; 25: 26-9.
  31. Colman I, Friedman BW, Brown MD et al. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ* 2008; 336: 1359-61.
  32. Flippen II C. Dexamethasone for acute treatment of migraine. *Journal Watch Neurology* March 25, 2008. Comment on: Friedman BW, Greenwald P, Bania TC et al. Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. *Neurology* 2007; 69: 2038-44.
  33. Friedman BW. Review: phenothiazines relieve acute migraine headaches in the ED and are better than other active agents for some outcomes. *ACP J Club* 2010;152:JC4-11. Comment on: Kelly AM, Walcynski T, Gunn B. The relative efficacy of phenothiazines for the treatment of acute migraine: a meta-analysis. *Headache* 2009;49:1324-32.
  34. Kelly AM, Walcynski T, Gunn B. The relative efficacy of phenothiazines for the treatment of acute migraine: a meta-analysis. *Headache* 2009;49:1324-32.
  35. Therapeutics Initiative. Treatment of acute migraine headaches. 1997;22:1-4. [www.ti.ubc.ca](http://www.ti.ubc.ca)
  36. Clinical Knowledge Summaries. Migraine-management. [Accessed december 20 2011]. [www.cks.nhs.uk](http://www.cks.nhs.uk)
  37. Rédaction Prescrire. Aspirine plus métoclopramide. *Revue Prescrire* 1996;16:672-3.
  38. Rédaction Prescrire. Aspirine + métoclopramide (Migpriv®). *Revue Prescrire* 1994;14:534-5.
  39. Kostic MA, Gutierrez FJ, Rieg TS, et al. A prospective, randomized trial of intravenous prochlorper-

zine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2010;56:1-6.

40. Brønfort G, Nilsson N, Haas M, Evans RL, Goldsmith CH, Assendelft WJJ, Bouter LM. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD001878. DOI: 10.1002/14651858.CD001878.pub2.
41. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD001218. DOI: 10.1002/14651858.CD001218.pub2.
42. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. MIST Trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with Starflex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117: 1397-404.
43. Carroll JD. Migraine Intervention with STARFlex Technology Trial. A controversial trial of migraine and patent foramen ovale closure. *Circulation* 2008; 117: 1358-60.
44. Rédaction Prescrire. Le métoprolol dans la migraine. *Revue Prescrire* 1989;8:10.
45. Rédaction Prescrire. Beprane® comprimés. *Revue Prescrire* 1988;8:121-2.
46. Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD003225. DOI: 10.1002/14651858.CD003225.pub2.
47. Ramadan N M, Schultz L L, Gilkey S J. Migraine prophylactic drugs: proof of efficacy, utilization and cost. *Cephalalgia*.1997;17:73-80.
48. 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.
49. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Verdict and summary: topiramate (Topamax®) for the prevention of migraine. February 2009. [www.mtrac.co.uk](http://www.mtrac.co.uk)
50. Anonymous. Oral clefts in babies and mothers on topiramate. *Drug Ther Bull* 2011;49:53.
51. Rédaction Prescrire. Flunarizine et traitement de fond de la migraine. *Revue Prescrire* 1993;13:446-8.
52. Badgett R. Review: antidepressants improve headache in patients with chronic headache. *ACP J Club* 2002;136:62. Comment on: Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, et al. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med* 2001;111:54-63.
53. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c5222.
54. Holroyd KA. Tricyclic antidepressants for migraine and tension-type headaches. *BMJ* 2010;341:c5250.
55. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD002919. DOI:10.1002/14651858.CD002919.pub2.
56. Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD002286. DOI: 10.1002/14651858.CD002286.pub2.
57. Anonymous. Pestwurz (Petadolex)-leitlinien-gerechter Therapiestandard? *Arzneitelegamm* 2004;35:43.
58. Laekeman G. Extrait de pétasite officinale contre la migraine? *Minerva* 2005;4:134-5. Comment on: Lipton RB, Göbel H, Einhaupt KM, et al. Petasites hybridys root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004;63:1140-4. [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

59. Pringsheim T, Davenport J, Becker W. Prophylaxis of migraine headache. *CMAJ* 2010;182:E269-75.
60. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised placebo controlled, cross over study. *BMJ* 2001;322:19-22.
61. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker. *JAMA* 2003;289:65-9.
62. Anonymous. Candesartan (Atacand, Blopess) zur Migräneprophylaxe? *Arzneitelegamm* 2003;34:77.
63. Anonymous. Low-dose aspirin reduced the recurrence of migraine. *ACP J Club* 1991;114:10. Comment on: Buring JE, Peto R, Hennekens CH. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis. *JAMA* 1990;264:1711-3.
64. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, et al. Effect of preventive ( $\beta$  blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimized acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c4871.
65. Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia* 2011;31:1428-38.
66. Brønfort G, Nilsson N, Haas M, Evans RL, Goldsmith CH, Assendelft WJJ, Bouter LM. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD001878. DOI: 10.1002/14651858.CD001878.pub2.
67. Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D. Acute treatment of menstrually related migraine headache: evidence-based review. *Neurology* 2008;70:1555-63.
68. Barnes N, James E. Migraine headache in children. *BMJ Clin Evid* [online] 2011 [cited December 20] <http://clinicalevidence.bmj.com>
69. Member S, McGahan L, Cimon K, Gawel M, Giammarco R, Mierzwinski-Urban M. Triptans for acute migraine: comparative clinical effectiveness and cost-effectiveness. [Technology report no 76]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca)
70. 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 12 to 17 years of age. *Pediatrics* 2009;123:924-34.
71. Hermann C, Kim M, Blanchard EB. Behavioral and prophylactic pharmacological intervention studies of pediatric migraine: an exploratory meta-analysis. *Pain* 1995;60:239-56.
72. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition (ICHD-II) - revision of criteria for 8.2 medication-overuse headache. <http://ihs-classification.org>. Accessed March 20 2012.
73. Anonymous. Management of medication overuse headache. *Drug Ther Bull* 2010;48:2-6.
74. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Céphalées par abus d'analgésiques et d'anti-migraineux. *Folia Pharmacotherapeutica* 2006;33:17-8. [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
75. van Deventer KR. Medicatieafhankelijke hoofdpijn. *Geneesmiddelenbulletin* 2011;45:25-9.
76. Hagen K, Stovner LJ. A randomized controlled trial on medication-overuse headache: outcome after 1 and 4 years. *Acta Neurol Scand Suppl* 2011;191:38-43.
77. Créac'h C, Frappe P, Cabcade M, et al. In-patient versus out-patient withdrawal programmes for medication overuse headache: a 2-year randomized trial. *Cephalalgia* 2011;31:1189-98.



Les Fiches de transparence sont éditées sous la responsabilité du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), asbl agréée et subsidiée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Ces informations ne peuvent être reprises sans l'autorisation du comité de rédaction et ne peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

- CORRESPONDANCE
  - A propos du contenu  
C.B.I.P., c/o Campus Heymans, Blok B, De Pintelaan 185, 9000 Gent  
E-mail: [redaction@cbip.be](mailto:redaction@cbip.be)
  - Pour les démarches administratives (p.ex. changements d'adresse)  
C.B.I.P., c/o Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), Eurostation, bloc II, 8ème étage, Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles  
E-mail: [administration@cbip.be](mailto:administration@cbip.be)
- COMITE DE REDACTION CBIP  
T. Christiaens (UGent), G. De Loof (Domus Medica) et J.M. Maloteaux (UCL), rédacteurs en chef.  
M.H. Antoine (ULB), G. Beuken (SSMG), M. Bogaert, M.L. Bouffioux (AFMPS), A. Crepel, E. Delmée, P. De Paepe (UGent), N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (KUL), I. Latour, T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen, R. Vander Stichele (UGent), A. Van Ermen, L. Vansnick (APB).
- POUR LES FICHES DE TRANSPARENCE  
Rédaction finale: T. Christiaens (UGent)  
Collaborateurs scientifiques: D. Boudry, H. Habraken, J. Vandenhoven, G. Vandermeiren (vzw Farmaka asbl), S. Massonnet (AFMPS).  
Le Prof. dr. K. Paemeleire (UGent) et le prof. Dr. J. Schoenen (ULg) ont été consultés en tant qu'expert.  
Figurer comme expert ne signifie pas pour autant donner son accord pour l'ensemble du contenu de la Fiche de transparence.
- SITE WEB FICHES DE TRANSPARENCE  
[www.cbip.be](http://www.cbip.be)
- EDITEUR RESPONSABLE  
J.M. Maloteaux, Chaussée de Bruxelles 633, 6210 Les Bons Villers.

