

**Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet des antimigraineux, suivies par la Fiche de transparence de Mai 2012.**

# Migraine

Date des recherches jusqu'au 15 mars 2015

## Traitement de la crise de migraine aiguë

Trois *Revue Cochrane* évaluent les comprimés<sup>a</sup>, le spray nasal<sup>b</sup> et l'injection sous-cutanée<sup>c</sup> de sumatriptan pour le traitement de la crise de migraine aiguë<sup>1</sup>.

Le nombre de sujets à traiter (NST, *number needed to treat*, NNT) pour l'absence de douleur après 2 heures est de 6,1 avec les comprimés de sumatriptan à 50 mg, de 4,7 avec les comprimés à 100 mg, de 2,3 avec l'injection sous-cutanée de 6 mg et de 4,7 avec le spray nasal à 20 mg, par comparaison au placebo.

Les comprimés de sumatriptan ont été comparés à divers autres médicaments. Du point de vue de l'efficacité et de la fréquence des effets indésirables, il y a peu de différence entre le sumatriptan et les autres triptans.

### a) Comprimés de sumatriptan 50 mg versus placebo

Dans 19 études, portant sur un total de 8.102 patients, le sumatriptan en comprimés à 50 mg s'est montré plus efficace que le placebo pour le soulagement des symptômes après 2 heures en cas de crise de migraine modérée à sévère. Le sumatriptan est plus efficace que le placebo, tant pour le nombre de patients exempts de douleur après 2 heures (28% avec sumatriptan 50 mg contre 11% avec placebo ; NNT = 6,1), que pour le nombre chez qui la douleur est diminuée après 2 heures (57% versus 32% ; NNT = 4,0). Les comprimés de sumatriptan à 50 mg se sont avérés plus efficaces que le placebo pour le nombre de patients encore exempts de douleur après 24 heures (17% versus 7% ; NNT = 9,5 en cas de crise de migraine modérée à sévère et 28% contre 10% en cas de douleur légère ; NNT = 5,5) et pour le nombre avec une réduction permanente de la douleur pendant 24 heures (35% contre 18% ; NNT = 6,0).

Sept études, avec un total de 1.514 participants avec une céphalée migraineuse légère, ont révélé des résultats comparables : 46% étaient exempts de douleur 2 heures après la prise de sumatriptan 50 mg, par comparaison à 23% avec le placebo (NNT = 4,4). Les comprimés de sumatriptan à 50 mg étaient plus efficaces que le placebo pour le nombre de patients encore exempts de douleur après 24 heures (28% contre 10% ; NNT = 5,5).

Le soulagement des symptômes associés aux céphalées, comme les nausées, la photo- et la phonophobie, était plus fréquent avec le sumatriptan 50 mg qu'avec le placebo.

Les comprimés de sumatriptan à 50 mg provoquent plus fréquemment des effets indésirables que le placebo (32% avec le sumatriptan à 50 mg contre 24% avec le placebo).<sup>2</sup>

### Comprimés de sumatriptan à 100 mg contre placebo

Dans 21 études, incluant un total de 7.811 patients avec une migraine modérée à sévère, les comprimés de sumatriptan à 100 mg étaient plus efficaces que le placebo pour le soulagement des symptômes après 2 heures. Le sumatriptan 100 mg est plus efficace que le placebo, tant pour les patients exempts de douleur après 2 heures (32% contre 11% ; NNT = 4,7), que pour le nombre chez qui la douleur est diminuée après 2 heures (61% versus 32% ; NNT = 3,5). Le sumatriptan est plus efficace que le placebo, tant du point de vue du nombre de personnes exemptes de douleur après 24 heures (24% contre 8% ; NNT = 6,5) que du nombre avec une réduction permanente des céphalées après 24 heures (36% contre 17% ; NNT = 6,0).

Cinq études, incluant un total de 1.240 participants avec une douleur migraineuse légère, ont révélé des résultats similaires : 58% exempts de douleur 2 heures après la prise de sumatriptan en comprimé à 100 mg, par comparaison à 24% avec le placebo (NNT = 3,0). Pour le nombre de patients encore exempts de douleur après 24 heures (33% contre 10% ; NNT = 4,5), le comprimé de sumatriptan à 100 mg s'est avéré plus efficace que le placebo.

Le soulagement des symptômes associés à la douleur, comme les nausées, la photo- et la phonophobie, était plus fréquent avec les comprimés de sumatriptan à 100 mg qu'avec le placebo.

Les comprimés de sumatriptan à 100 mg produisaient plus souvent des effets indésirables que le placebo (43% contre 23%).<sup>2</sup>

Cette *Revue Cochrane* ne faisait pas de distinction entre les comprimés dispersibles ou non.

### Sumatriptan 50 mg versus acide acétylsalicylique 1000 mg

Cette *Revue Cochrane* ne trouve pas de nouvelles études. La Fiche de Transparence est à jour.

### Sumatriptan 50/100 mg versus paracétamol + métoclopramide

Cette *Revue Cochrane* ne trouve pas de nouvelles études. La Fiche de Transparence est à jour.<sup>2</sup>

### Sumatriptan 100 mg versus acide acétylsalicylique 900 mg + métoclopramide 10 mg

Deux études, avec 575 participants présentant des céphalées migraineuses modérées à sévères, ne trouvent pas de différence entre le sumatriptan 100 mg en comprimé et 900 mg d'acide acétylsalicylique + 10 mg de métoclopramide, du point de vue de l'absence de douleur après 2 heures ou de la réduction de la douleur après 2 heures. Plus de patients ressentent des effets indésirables avec le sumatriptan 100 mg par comparaison à l'acide acétylsalicylique + métoclopramide.<sup>2</sup>

### Sumatriptan 100 mg en comprimé versus almotriptan 12,5 mg

Deux études, avec un total de 754 participants avec une migraine modérée à sévère, ne trouvent pas de différence entre le sumatriptan 100 mg en comprimé et 12,5 mg d'almotriptan, du point de vue du nombre de patients exempts de douleur après 2 heures et après 24 heures. La *Revue Cochrane* ne mentionne pas de test statistique pour l'incidence totale des effets indésirables.<sup>2</sup>

### Sumatriptan 50 mg en comprimé versus élétriptan 40 mg

Dans deux études, incluant 721 patients, l'élétriptan 40 mg est plus efficace que le sumatriptan 50 mg en comprimé pour le soulagement des symptômes en cas de crise de migraine modérée à sévère. C'était le cas tant pour le nombre de patients exempts de douleur après 2 heures (24% avec l'élétriptan contre 18% avec le sumatriptan) que pour le soulagement des céphalées après 2 heures. La *Revue Cochrane* ne mentionne pas de test statistique pour l'incidence totale des effets indésirables.<sup>2</sup>

#### Sumatriptan 100 mg versus élétriptan 40 mg

Trois études, incluant un total de 2.263 patients, ont montré que l'élétriptan 40 mg est plus efficace que le sumatriptan pour le soulagement des symptômes en cas de crise migraineuse modérée à sévère. C'est le cas, tant pour le nombre de patients exempts de douleur après 2 heures (32% avec l'élétriptan contre 24% avec le sumatriptan) que pour la diminution des céphalées après 2 heures. Du point de vue de la réduction des céphalées après 24 heures, l'élétriptan s'est également avéré plus efficace (43% contre 34% avec le sumatriptan). La *Revue Cochrane* ne mentionne pas de test statistique pour l'incidence totale des effets indésirables.<sup>2</sup>

#### Sumatriptan 50 mg versus rizatriptan 10 mg

Deux études, incluant un total de 2.230 participants avec des céphalées migraineuses modérées à sévères, ne trouvent pas de différence entre le sumatriptan 50 mg en comprimé et le rizatriptan 10 mg en ce qui concerne le pourcentage de patients sans douleur après 2 heures (résultats à la limite de la signification). Il apparaît que le rizatriptan est plus efficace pour la réduction de la céphalée après 2 heures (70% contre 64% avec le sumatriptan 50 mg en comprimé). On ne trouve pas de différence quant aux effets indésirables.<sup>2</sup>

#### Sumatriptan 100 mg en comprimé versus rizatriptan 10 mg

Deux études avec un total de 936 participants avec des céphalées migraineuses modérées à sévères trouvent que le rizatriptan 10 mg est plus efficace que le sumatriptan 100 mg en comprimé en ce qui concerne le pourcentage de patients sans douleur après 2 heures (37% contre 31%). On ne trouve pas de différence quant aux effets indésirables.<sup>2</sup>

#### Sumatriptan 50 mg en comprimé versus zolmitriptan 2,5 mg en comprimé

Il apparaît que le zolmitriptan 2,5 mg en comprimé et le sumatriptan 50 mg en comprimé sont aussi efficaces pour la réduction des céphalées après 2 heures en cas de migraine (deux études avec un total de 1.609 patients). Il n'y a pas non plus de différence en matière d'effets indésirables.<sup>2</sup>

#### Sumatriptan 50 mg en comprimé versus zolmitriptan 5 mg en comprimé

Il apparaît que le zolmitriptan 5 mg en comprimé et le sumatriptan 50 mg en comprimé sont aussi efficaces pour la réduction des céphalées après 2 heures en cas de migraine (deux études avec un total de 1.633 patients). Il n'y a pas non plus de différence en matière d'effets indésirables.<sup>2</sup>

#### b) Sumatriptan 10/20 mg en spray nasal versus placebo

Six études avec un total de 1.755 patients ont montré que le sumatriptan en spray nasal à 10 mg est plus efficace que le placebo dans le soulagement des symptômes après 2 heures en cas de migraine. Le sumatriptan 10 mg en spray nasal était plus efficace que le placebo, tant pour le nombre de patients exempts de douleur après 2 heures (21 à

54% avec le sumatriptan contre 4 à 25% avec le placebo ; NNT = 7,3), le nombre de patients avec moins de douleur après 2 heures (NNT = 5,5) que pour le nombre de patients ayant recours à un médicament de sauvetage.

Sept études avec un total de 2.020 patients ont montré que le sumatriptan 20 mg en spray nasal est plus efficace que le placebo pour le soulagement des symptômes de migraine après deux heures. Le sumatriptan 20 mg en spray nasal est plus efficace que le placebo pour le nombre de patients sans douleur après 2 heures (25 à 57% avec le sumatriptan contre 4 à 25% avec le placebo ; NNT = 4,7), le nombre avec moins de douleur après 2 heures (NNT = 3,5), et le nombre ayant recours à un médicament de sauvetage. Dans une étude avec 104 patients, le pourcentage de patients demeurant sans douleur en permanence après 48 heures s'élevait respectivement à 47% et 49% avec le sumatriptan en spray nasal à 10 mg ou 20 mg, par comparaison à 22% sous placebo. Dans une étude avec 763 participants, le pourcentage de patients qui ressentaient une diminution de la douleur pendant 24 heures était de 19% avec 10 mg de sumatriptan et de 27% avec 20 mg de sumatriptan, par comparaison à 10% sous placebo.

L'incidence totale d'effets indésirables était significativement supérieure avec le sumatriptan en spray nasal qu'avec le placebo.<sup>3</sup>

#### c) Sumatriptan 6 mg sous-cutané versus placebo

Douze études, incluant 2.738 patients, ont montré que l'administration sous-cutanée de sumatriptan 6 mg est plus efficace que le placebo pour le soulagement des symptômes de migraine après 2 heures. Le sumatriptan 6 mg en sous-cutané était plus efficace que le placebo, tant pour le nombre de patients exempts de douleur (NNT = 2,9), le nombre de patients avec moins de douleur après 2 heures (NNT = 2,1), le nombre de patients encore exempts de douleur après 24 heures (NNT = 6,1) que pour le nombre qui avait recours à une médication de sauvetage.

Il n'y avait pas de preuve d'un meilleur soulagement des céphalées lorsqu'une seconde dose de 6 mg était administrée après une réponse insuffisante à la première dose.

Le soulagement des symptômes associés aux céphalées comme les nausées, la photo-ou phonophobie, était plus fréquent avec le sumatriptan qu'avec le placebo.

L'administration sous-cutanée de sumatriptan allait de pair avec une incidence totale d'effets indésirables supérieure à celle observée sous placebo.<sup>4</sup>

Une nouvelle *Revue Cochrane* est consacrée au zolmitriptan pour la crise de migraine aiguë chez l'adulte.<sup>a, 5</sup>

Par comparaison au placebo, il faut traiter 5 patients à l'aide de 2,5 mg de zolmitriptan en comprimé pour obtenir l'analgésie après 2 heures chez un patient supplémentaire. Le NNT est de 3,2 pour la réduction des céphalées après 2 heures à l'aide de zolmitriptan 2,5 mg en comprimé. Le NNT est respectivement de 7,7 et 4 pour rester exempt de douleur ou pour ressentir une diminution de la douleur pendant 24 heures. Le NNT pour l'analgésie après 2 heures est de 4,8 avec le zolmitriptan oral à 5 mg, de 3,5 pour une diminution de la douleur après 2 heures et de 4,6 pour une diminution de la douleur pendant 24 heures.

La forme nasale n'a été comparée que de façon indirecte à la forme orale.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre le zolmitriptan 2,5 ou 5 mg et le sumatriptan 50 mg du point de vue de la réduction de la céphalée après 2 heures ni pour les effets indésirables.

#### a) Zolmitriptan 2,5 mg oral versus placebo

Dans 11 études (5.223 crises) les comprimés de zolmitriptan 2,5 mg se sont avérés plus efficaces que le placebo pour le soulagement des symptômes après 2 heures en cas de crise de migraine. C'était le cas, tant pour le nombre de patients exempts de douleur après 2 heures (30% avec zolmitriptan 2,5 mg contre 10% avec le placebo ; NNT = 5,0), que pour le nombre de patients avec une diminution de la douleur après 2 heures (60% contre 29% : NNT = 3,2).

Le zolmitriptan 2,5 mg est également plus efficace que le placebo pour le nombre de patients toujours exempts de douleur après 24 heures, (19% contre 6% ; NNT = 7,7) et le nombre de patients avec une réduction persistante de la douleur pendant 24 heures (39% contre 14% ; NNT = 4).

Les comprimés de de zolmitriptan à 2,5 mg provoquent plus souvent des effets indésirables que le placebo (RR = 1,7).

#### Zolmitriptan 5 mg oral versus placebo

Dans 8 études (4.277 crises), les comprimés de zolmitriptan à 5 mg par voie orale étaient plus efficaces que le placebo dans le soulagement des symptômes après 2 heures lors d'une crise de migraine. C'était le cas, tant pour le nombre de patients exempts de douleur après 2 heures (31% versus 10% ; NNT = 4,8), que du point de vue de la réduction des céphalées après 2 heures (59% versus 30% ; NNT = 3,5).

Pour le nombre de patients avec une réduction permanente de la douleur pendant 24 heures, les comprimés de zolmitriptan 5 mg se sont avérés plus efficaces que le placebo (37% versus 12% ; NNT = 4,6).

Le zolmitriptan en comprimés à 5 mg provoquait plus fréquemment des effets indésirables que le placebo (RR = 2,0).

#### Zolmitriptan 5 mg nasal versus placebo

Sur base de 3 études (5.144 crises), le NNT avec le spray nasal à 5 mg comparé au placebo était de 4,3 pour être exempt de douleur après 2 heures, de 2,9 pour obtenir une réduction de la douleur après 2 heures, de 9,6 pour rester exempt de douleur pendant 24 heures et de 3,6 pour ressentir un soulagement de la douleur pendant 24 heures. Plus de patients ressentent des effets indésirables avec le zolmitriptan 5 mg en spray nasal par comparaison au placebo (RR = 2,4).

#### Zolmitriptan 5 mg oral versus nasal

Le zolmitriptan 5 mg par voie orale a été comparé à la forme nasale par comparaison indirecte des études contrôlées par placebo des deux formes d'administration (Test z). Il est apparu que le spray nasal est plus efficace que les comprimés pour réduire les céphalées après 1 heure ( $p = 0,001$ ), après 2 heures ( $p = 0,006$ ) et après 24 heures ( $p = 0,038$ ). Par contre, il n'y avait pas de différence en matière d'absence de douleur après 2 heures.

#### Zolmitriptan versus sumatriptan

Ces chiffres ont déjà été cités dans la *Revue Cochrane* sur le sumatriptan (administration orale).

Le zolmitriptan 2,5 mg et le sumatriptan 50 mg sont aussi efficaces dans la réduction des céphalées après 2 heures en cas de migraine (deux études avec un total de 1.609 patients). Il n'y a pas de différence pour les effets indésirables.<sup>2</sup>

Le zolmitriptan 5 mg et le sumatriptan 50 mg étaient aussi efficaces dans la réduction des céphalées après 2 heures en cas de migraine (2 études, 1.633 patients). Il n'y avait pas de différence en effets indésirables.<sup>2</sup>

## Prophylaxie médicamenteuse

La *Food and Drug Administration* américaine a approuvé l'enregistrement de topiramate pour la prévention de la migraine chez des adolescents de 12 à 17 ans, sur base de données issues d'une RCT<sup>6</sup>. Dans une étude randomisée contrôlée, incluant une centaine d'adolescents, la fréquence de migraine a diminué de 72% lors de l'emploi du topiramate 100 mg contre 44% à peine avec le placebo.

## Effets indésirables

La *Revue Prescrire* met une nouvelle fois en garde contre les effets vasoconstricteurs bien connus des **triptans**<sup>7</sup>. Une étude cas-témoins, effectuée sur base des données de pharmacovigilance américaines de 2004 à 2010, a étudié l'emploi de triptans chez des patients avec des effets indésirables cardiovasculaires par rapport aux patients présentant d'autres effets indésirables. Une association statistiquement significative a été constatée entre les affections ischémiques et l'emploi d'un triptan (OR (*odds ratio*) = 2,1).

C'était également le cas pour des affections vasculaires cérébro-spinales (OR = 3,6), les nécroses et affections vasculaires de l'appareil digestif (OR = 2,8), les anévrismes et les dissections (OR = 3,5) et les hémorragies oculaires (OR = 2,5). Il s'agissait surtout de rapports concernant le sumatriptan.

Chez des femmes enceintes qui utilisent des triptans, on a également observé plus fréquemment une hypertension gravidique et de l'hypertension chez l'enfant, des malformations vasculaires et des anomalies acquises (OR = 2,4). L'association entre l'emploi de triptans et l'hypertension gravidique doit être interprétée avec quelque prudence, puisque l'hypertension peut être une cause des céphalées.

En pratique, il est donc important d'informer les patients sur les symptômes indiquant des troubles vasculaires lors de l'emploi de triptans. Il semble également judicieux de ne pas faire appel aux triptans lorsque le risque cardiovasculaire est accru, comme chez des patients avec des antécédents de maladies ischémiques.

Les fiches de transparence mentionnent le glaucome aigu comme effet indésirable oculaire sévère du topiramate. Le '*Geneesmiddelenbulletin*' souligne que d'autres affections oculaires peuvent se manifester lors de l'emploi du topiramate. Des anomalies du champ visuel (scotomes), une diminution de l'acuité visuelle, une myopie, une sensation anormale dans l'œil, une sécheresse oculaire, une

photophobie, un blépharospasme, une photopsie (perception d'éclairs lumineux), une mydriase et une presbytie surviendraient chez 1/100 à 1/1.000 patients.<sup>8</sup>

Les patients sous topiramate doivent savoir qu'il est impératif de contacter immédiatement leur médecin en cas de troubles visuels ou de douleur péri-orbitale.

Les autorités d'enregistrement néo-zélandaises ont ajouté l'information sur les troubles du champ visuel à la rubrique 'Mises en garde et précautions', sur base d'études post-marketing et d'essais randomisés.

Des études randomisées montrent que la plupart des effets indésirables du topiramate sont réversibles, indépendamment d'une augmentation de la pression intraoculaire.

L'agence britannique régulatrice des enregistrements de médicaments et des produits de santé met en garde au sujet du risque connu de fibrose (rétro-péritonéale) lors de l'emploi de la méthysergide<sup>9</sup>. L'agence recommande de n'utiliser la méthysergide qu'en cas de migraine sévère rebelle (avec ou sans aura) qui ne réagit pas au traitement standard. L'instauration et le suivi du traitement est du ressort de médecins spécialisés et expérimentés quant au traitement de la migraine. Les patients doivent être dépistés du point de vue de la fibrose au début du traitement et ensuite tous les 6 mois. La nécessité de poursuivre le traitement à l'aide de la méthysergide doit faire l'objet d'une évaluation tous les 6 mois.

## Références

1. Pringsheim T, Becker WJ. Triptans for symptomatic treatment of migraine headache. *BMJ* 2014;348:g2285. DOI: 10.1136/bmj.g2285.
2. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD008615. DOI: 10.1002/14651858.CD008615.pub2.
3. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (intranasal route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD009663. DOI: 10.1002/14651858.CD009663.
4. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD009665. DOI: 10.1002/14651858.CD009665.
5. Bird S, Moore RA, Derry S. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD008616. DOI: 10.1002/14651858.CD008616.pub2.
6. Orciari Herman A. Topiramate approved for migraine prevention in adolescents. *NEJM Journal Watch* 2014, March 31.
7. Rédaction Prescrire. Triptans: gare aux effets vasoconstricteurs. *La Revue Prescrire* 2014;34:355.
8. Bijl D. Topiramaat en gezichtsveldstoornissen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48:138-9.
9. MHRA. Methysergide : serious fibrotic reactions - restricted use and new monitoring requirements. MHRA 2014;7, March 13.

## Prise en charge de la migraine

Date de recherche jusqu'au 1<sup>er</sup> mars 2014

### Traitement de la crise aiguë de la migraine

Dans la fiche de transparence, le diclofénac fait partie des AINS dont l'efficacité est la mieux étayée (avec l'ibuprofène) et est un des deux AINS enregistrés en Belgique pour la prise en charge de la migraine (avec le naproxène). Une *Cochrane Review* a analysé l'efficacité et la tolérance au diclofénac par voie orale à la dose de 50 mg, seul ou en association à un antiémétique, dans la crise migraineuse chez l'adulte<sup>1.a</sup>. Les résultats montrent que le diclofénac est plus efficace que le placebo pour soulager la crise migraineuse. Deux heures après la prise du médicament, la douleur a complètement disparu chez un patient sur cinq, et a diminué d'intensité chez un peu plus de la moitié d'entre eux (22% et 55%; avec placebo respectivement 11 % et 39 %). Les effets indésirables dans les études incluses étaient la plupart du temps légers et transitoires, et survenaient à une fréquence comparable par rapport au placebo.

- a. Synthèse méthodique avec méta-analyse de RCT. Cinq études ont été incluses (1.356 participants, diclofénac 50 mg). Aucune n'évaluait la combinaison diclofénac + antiémétique. Les critères d'évaluation primaires étaient l'absence de douleur 2 heures après la prise et le soulagement de la douleur 2 heures après la prise. Seule 2 études ont fourni des données qui ont pu être regroupées pour ces critères. Deux heures après la prise du médicament, la douleur avait complètement disparu chez 22% des patients contre 11% sous placebo (NNT= 8,9 ; IC à 95% 6,7 à 13) et avait diminué d'intensité chez 55% d'entre eux contre 39% sous placebo (NNT= 6,2 ; IC à 95% 4,7 à 9,1). Les critères d'évaluation secondaires étaient la persistance de l'absence de douleur pendant 24 heures, la persistance du soulagement de la douleur pendant 24 heures et les effets indésirables. Après 24 heures, on a constaté un effet persistant pour l'absence de douleur chez 19% des patients sous diclofénac contre 0,8 % sous placebo (3 études, NNT= 9,5; IC à 95% 7,2 à 14). Dans les deux groupes, le risque de présenter au moins un effet indésirable n'était pas différent (RR=1,1 (IC à 95% 0,86 à 1,6)) et aucun effet indésirable sérieux n'est survenu.

Dans la fiche de transparence, on ne dispose que de peu de données sur l'efficacité du naproxène. Une *Cochrane Review* a analysé son efficacité par voie orale à la dose de 500 ou 825 mg, seul ou en association à un antiémétique, dans la crise migraineuse chez l'adulte<sup>2.a</sup>. Deux heures après le traitement, la douleur avait complètement disparu chez 17 % des patients et avait diminué d'intensité chez 45 % d'entre eux (avec placebo respectivement 8 % et 29 %). Les effets indésirables étaient légèrement plus fréquents avec le naproxène par rapport au placebo.

- a. Synthèse méthodique avec méta-analyse de 4 RCT (2149 participants). Aucune étude n'évaluait la combinaison naproxène + antiémétique. Les critères d'évaluation primaires étaient l'absence de douleur et le soulagement de la douleur 2 heures après la prise. La douleur avait complètement disparu chez 17 % des patients contre 8% sous placebo (NNT= 11 ; IC à 95% 8,7 à 17) et avait diminué d'intensité chez 45 % d'entre eux contre 29% sous placebo (NNT= 6,0 ; IC à 95% 4,8 à 7,9) deux heures après la prise du médicament. Les critères d'évaluation secondaires étaient la persistance de l'absence de douleur pendant 24 heures, la persistance du soulagement de la



douleur pendant 24 heures et les effets indésirables. Après 24 heures, on a constaté un effet persistant pour l'absence de douleur chez 12 % des patients sous naproxène contre 7 % sous placebo (NNT= 19 ; IC à 95% 13 à 34) et un effet persistant pour un soulagement de la douleur chez 30 % des patients sous naproxène contre 18 % sous placebo (NNT= 8,3 ; IC à 95% 6,4 à 12). Le risque de présenter au moins un effet indésirable était supérieur sous naproxène (15 % versus 12% sous placebo ; NNH=28 ; IC à 95% ; 15 à 130). Les données étaient insuffisantes pour analyser les effets indésirables sérieux.

Les associations de certains AINS avec un antiémétique ou d'autres traitements ont peu fait l'objet d'analyse spécifique, alors que l'on pourrait s'attendre à un effet synergique et/ou additif, comme ce qui a été démontré pour l'acide acétylsalicylique avec les antiémétiques<sup>3</sup>. Une *Cochrane Review* a évalué la combinaison du sumatriptan et du naproxène par rapport au placebo ou à une monothérapie par un de ces deux médicaments, dans le traitement de la crise migraineuse<sup>4,a</sup>. La combinaison s'est avérée statistiquement supérieure au placebo et à chacun des traitements utilisés séparément, bien que la plus-value de la combinaison par rapport au sumatriptan seul ne soit pas importante. Un soulagement plus important des symptômes a été rapporté lorsque les médicaments étaient pris rapidement après le début de la crise migraineuse. Les effets indésirables étaient moins fréquents avec le naproxène et le placebo qu'avec le sumatriptan et la combinaison.

- a. Synthèse méthodique avec méta-analyse de RCT. Douze études ont été incluses (3.663 participants ont reçu un traitement combiné, 3.682 un placebo, 964 du sumatriptan seul et 982 du naproxène seul). Les critères d'évaluation primaires étaient l'absence de douleur et le soulagement de la douleur 2 heures après la prise. En comparaison avec le placebo, la combinaison avait permis une disparition complète de la douleur chez 28 % des patients qui au départ souffraient d'une crise modérée à sévère (4 études, NNT= 4,9 ; IC à 95% 4,3 à 5,7 ) et chez 50% des patients qui au départ souffraient d'une crise légère (8 études, NNT= 3,1 ; IC à 95% 2,9 à 3,5 ). Sous placebo, ces critères étaient respectivement à 7,7 % et 18 %. L'intensité de la douleur 2 heures après la prise de la combinaison avait diminué chez 58 % des patients contre 27 % sous placebo (4 études, NNT= 3,2 ; IC à 95% 2,9 à 3,6). Avec le sumatriptan seul, 23 % des patients ont expérimenté une disparition complète de la douleur contre 32 % des patients qui ont pris la combinaison (3 études, NNT= 10 ; IC à 95% 7,4 à 18, douleur au départ modérée à sévère). Avec le naproxène seul, 16 % des patients ont expérimenté une disparition complète de la douleur contre 32 % des patients qui ont pris la combinaison (3 études, NNT= 6,1 ; IC à 95% 5,0 à 7,9 sur, douleur au départ modérée à sévère). Les effets indésirables faisaient partie des critères d'évaluation secondaires. En comparaison au placebo, le risque de présenter au moins un effet indésirable était supérieur avec la combinaison (RR= 2,0 ; IC à 95 % 1,6 à 2,4 ; NNH= 9,7 ; IC à 95 % 7,7 à 13, pour des douleurs qualifiées au départ de modérées à sévères). En comparaison au naproxène seul, le risque d'effets indésirables était également supérieur avec la combinaison (RR 1,8 ; IC à 95 % 1,5 à 2,1 ; NNH= 8,9 ; IC à 95 % 6,8 à 13). En comparaison avec le sumatriptan seul par contre, le risque d'effets indésirables n'était pas différent de celui avec la combinaison (RR=1,0 ; IC à 95 % 0,9 à 1,2).

Dans la Fiche de transparence, le paracétamol fait partie, avec l'acide acétylsalicylique, de la première étape de la prise en charge de la crise

migraineuse. Une mise à jour de la *Cochrane Review* ayant évalué le paracétamol dans le traitement de la crise migraineuse n'a retrouvé qu'une étude supplémentaire et ne modifie pas les conclusions précédentes<sup>5</sup>. Le paracétamol à la dose de 1 gramme est plus efficace qu'un placebo dans le traitement de la crise migraineuse. Sur base de comparaisons indirectes, les auteurs considèrent que le paracétamol est un peu moins efficace que certains AINS et que l'acide acétylsalicylique. Etant donné la bonne tolérance au paracétamol, celui-ci peut néanmoins être utile dans le traitement de la crise migraineuse en cas de contre-indication ou d'intolérance aux AINS ou à l'acide acétylsalicylique.

Une mise à jour de la *Cochrane Review* sur l'efficacité de l'ibuprofène dans la crise migraineuse a été publiée<sup>6</sup>. Il n'y a pas eu de nouvelles études incluses. Les conclusions ne changent pas à savoir que l'ibuprofène est un traitement efficace de la crise migraineuse, procurant un soulagement des symptômes 2 heures après la prise chez plus de la moitié des patients, mais la disparition complète de la douleur n'est présente que chez une minorité d'entre eux ( 20% avec 200mg et 27% avec 400mg).

Une mise à jour de la *Cochrane Review* sur l'efficacité de l'acide acétylsalicylique à la dose de 1.000 mg dans la crise migraineuse a été publiée<sup>7</sup>. Il n'y a pas eu de nouvelles études incluses. Les conclusions ne changent pas à savoir que l'acide acétylsalicylique à la dose de 1.000 mg est un traitement efficace de la crise migraineuse.

L'agence européenne des médicaments (EMA) a publié le 28 juin 2013 de nouvelles restrictions à l'usage de médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle<sup>8</sup>. Ils mentionnent un risque accru de fibrose et d'ergotisme en lien avec l'usage de ces dérivés. Ils recommandent de ne plus utiliser ces molécules dans la prévention de la crise migraineuse parce que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans cette indication.

Trois spécialités à base de dihydroergotamine ont été retirées du marché dans le courant de l'année 2013<sup>9, 10</sup>. Les 2 premières sont des formes orales (Dihydergot® et Dystonal®) et la 3ème est une forme injectable (Dihydergot® ampoules i.m. – s.c.). Seule la dihydroergotamine sous forme nasale reste disponible sur le marché belge (Diergo®). C'est également la seule qui a fait l'objet d'études cliniques dans le traitement de la crise migraineuse avec un effet légèrement supérieur au placebo au prix de plus d'effets indésirables. Il reste également une spécialité à base d'ergotamine mais en association fixe à de la caféine (Cafergot®).

### **Prophylaxie non médicamenteuse**

La neurostimulation transcutanée supra-orbitaire a fait l'objet d'une évaluation de son efficacité dans la prophylaxie migraineuse dans une petite étude clinique randomisée contrôlée dans 5 centres tertiaires belges<sup>11,a</sup>. Il n'y a pas eu de différence significative entre le groupe traité par stimulation vraie en comparaison au groupe traité par stimulation factice en ce qui concerne le premier critère d'évaluation primaire (différence du nombre moyen de jours avec migraine). Pour le second critère d'évaluation primaire (taux de répondeurs) par contre, il y a eu une

différence significative en faveur de la stimulation vraie. Les limites méthodologiques de cette étude ne permettent pas une conclusion définitive.

- a. RCT en double aveugle, chez 67 patients recrutés dans 5 centres tertiaires belges de « clinique des céphalées ». Cette étude a fait l'objet d'une analyse critique dans *Minerva*<sup>12</sup>. Les critères d'évaluation primaires étaient d'une part la différence du nombre moyen de jours avec migraine et d'autre part le taux de répondeurs (réduction de la fréquence des crises de plus de 50% entre le début et la fin de l'étude (3 mois)). Il n'y a pas eu de différence significative entre le groupe traité par stimulation vraie (SV) en comparaison au groupe traité par stimulation factice (SF) en ce qui concerne le premier critère d'évaluation primaire (différence du nombre moyen de jours avec migraine de 1,74 jours ( $p = 0,054$ ) entre les 2 groupes). Pour le second critère d'évaluation primaire par contre, il y a eu une différence significative en faveur de la stimulation vraie (taux de répondeurs : 38,2% dans le groupe SV et 12,1% dans le groupe SF,  $p = 0,023$ )<sup>11</sup>.

## Prophylaxie médicamenteuse

Dans la fiche de transparence, le topiramate fait partie des choix disponibles, après les  $\beta$ -bloquants, pour la prévention de la crise migraineuse. Une *Cochrane Review* a évalué l'efficacité du topiramate dans la prévention de la crise migraineuse chez l'adulte<sup>13,a</sup>. Le topiramate à la dose de 100 mg/j réduit la fréquence des crises migraineuses mais ne semble pas plus efficace que d'autres traitements utilisés en prévention de la migraine (amitriptyline, flunarizine, propranolol). La dose de 200 mg ne semble pas plus efficace tout en présentant plus de risques d'effets indésirables. Dans 2 études (120 participants), le topiramate semblait montrer un avantage significatif, mais faible, par rapport à l'acide valproïque (la prophylaxie antimigraineuse n'est pas mentionnée dans le RCP des spécialités à base d'acide valproïque en Belgique). Les effets indésirables sont en général légers et bénins. Les paresthésies sont les effets indésirables les plus fréquents.

- a. Synthèse méthodique de 17 RCT avec méta-analyse. Les critères d'évaluation étaient la fréquence des crises de migraine, le taux de répondeurs (réduction de la fréquence des crises de plus de 50%), la qualité de vie et les effets indésirables. Par rapport au placebo, le topiramate a réduit la fréquence des crises en moyenne de 1,2 crises par 28 jours (différence moyenne pondérée : -1,2 ; IC à 95% -1,59 à -0,80 – analyse sur 9 RCT et 1.737 patients). Le topiramate double le taux de répondeurs par rapport au placebo (RR 2,02 ; IC à 95% 1,57 à 2,60 ; NNT= 4 ; IC à 95% 3 à 6 - analyse sur 9 RCT et 1.190 patients). L'analyse séparée pour les différentes doses (50, 100 et 200mg) a montré que seules les doses de 100 et 200mg réduisaient la fréquence des crises de façon significative, avec une différence moyenne pondérée similaire (-1,15 ; IC à 95% de -1,58 à -0,71 pour la dose de 100mg ; six études ; 1.620 patients et -0,94 ; IC à 95% -1,53 à -0,36 pour la dose de 200mg ; cinq études ; 804 patients). Une méta-analyse de 3 études avec comparaison directe entre les doses de 100 et 200 mg suggère qu'il n'y a pas de différence d'efficacité. Aucune différence non plus dans la comparaison avec l'amitriptyline (OR= 0,68 ; IC à 95% 0,44 à 1,05 pour le taux de répondeurs ; 1 étude, 330 patients), le flunarizine (OR= 0,83 ; IC à 95% 0,34 à 2,03 pour le taux de répondeurs ; 1 étude, 83 patients), le propranolol (OR 1,32 IC à 95% de 0,82 à 2,13 pour le taux de répondeurs ; 2 études, 342 patients), la relaxation (OR 0,88 IC à 95% de 0,27 à 2,81 pour le taux de répondeurs ; 1 étude, 61 patients). Léger avantage

du topiramate sur le valproate (différence moyenne -0.90 ; IC à 95% -1.58 à -0.22 pour la fréquence des crises ; 2 études, 120 patients) et meilleur effet de la relaxation sur la qualité de vie en lien avec la migraine par rapport au topiramate (différence moyenne de -1.50 ; IC à 95% -2.45 à -0.55). En ce qui concerne les effets indésirables, au moins 3 études en rapportent, et ils sont plutôt légers et qualifiés de bénins (anorexie, fatigue, troubles de la mémoire, nausées, paresthésies, dysgueusie et perte de poids). Par rapport au placebo, ils sont tous plus fréquents à la dose de 100mg (sauf les nausées) avec des NNH qui varient entre 3 (paresthésies) et 25 (fatigue et troubles de la mémoire). A la dose de 200 mg, les différences de risque sont encore plus grandes avec des NNH qui varient entre 2 (paresthésies) et 17 (nausées).

Une *Cochrane Review* a étudié l'efficacité de la gabapentine et de la prodrogue gabapentine énacarbil par rapport au placebo dans la prévention de la crise migraineuse chez l'adulte<sup>14,a</sup>. Ces antiépileptiques ne semblent pas plus efficaces qu'un placebo, et leurs effets indésirables sont fréquents (surtout vertiges et somnolence). La prophylaxie antimigraineuse n'est pas mentionnée dans le RCP des spécialités à base de gabapentine en Belgique.

- a. Synthèse méthodique de six RCTs (cinq avec la prégabaline et une avec la prodrogue) avec méta-analyse. Les critères d'évaluation étaient la fréquence des crises, le taux de répondeurs (réduction de la fréquence des crises de plus de 50%), la qualité de vie et les effets indésirables. Aucun effet significatif sur la réduction de la fréquence des crises n'a été démontré avec la gabapentine (4 études, 351 patients, 900-1800mg/j). Pour le critère « taux de répondeurs », l'analyse combinée de 2 études (235 patients, 1800 à 2400 mg/j) ne montre pas d'effet significatif de la gabapentine pour le critère « taux de répondeurs ». L'étude (523 patients) qui a comparé la prodrogue gabapentine énacarbil à la dose titrée entre 1.200 et 3.000 mg n'a pas non plus montré de différence par rapport au placebo en ce qui concerne le taux de répondeurs. Il y a eu plus de somnolence (différence de risque de 0,11 ; IC à 95% 0,03 à 0,18 ; analyse sur 293 patients) et de vertiges (différence de risque de 0,15 ; IC à 95% 0,08 à 0,22 ; analyse sur 382 patients) sous gabapentine par rapport au placebo.

La FDA a publié un communiqué de sécurité à propos de l'usage du valproate de sodium et ses dérivés (acide valproïque et divalproex sodium)<sup>15</sup>. Il devient contre-indiqué en prophylaxie antimigraineuse chez la femme enceinte. Une étude récente a évoqué un QI diminué chez les enfants dont la mère a utilisé ces médicaments pendant la grossesse en comparaison à des enfants dont la mère a utilisé d'autres antiépileptiques (*NEAD Study*). Le valproate dans la migraine chez la femme enceinte change de catégorie : il passe à « X » (le rapport bénéfice/risque chez la femme enceinte est clairement défavorable).

### **Traitement prophylactique chez l'enfant et l'adolescent**

Une étude a montré la supériorité d'une combinaison d'amitriptyline avec une thérapie cognitive et comportementale en comparaison à la combinaison d'amitriptyline à de simples séances d'éducation sur la migraine : le nombre de jours avec céphalées était significativement réduit<sup>a, 16</sup>.

- a. 135 jeunes âgés de 10 à 17 ans ont été inclus dans cette étude. Après 20 semaines, le nombre de jours avec céphalées était réduit de 11,5 jours dans le groupe TCC et de 6,8 jours dans le groupe « éducation migraine ». La différence de 4,7 jours est significative (IC à 95% ; 1,7-7,7 ; p=0,002) <sup>16</sup>.

## Références :

1. Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD008783. DOI: 10.1002/14651858.CD008783.pub3.
2. Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009455. DOI: 10.1002/14651858.CD009455.pub2.
3. Chessman AW. ACP Journal Club. Review: Approved and some off-label preventive drugs reduce migraine frequency in episodic migraine. *Ann Intern Med* 2013;159:Jc11. DOI: 10.7326/0003-4819-159-8-201310150-02011.
4. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD008541. DOI: 10.1002/14651858.CD008541.pub2.
5. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD008040. DOI: 10.1002/14651858.CD008040.pub3.
6. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD008039. DOI: 10.1002/14651858.CD008039.pub3.
7. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD008041. DOI: 10.1002/14651858.CD008041.pub3.
8. EMA. New restrictions on use of medicines containing ergot derivatives. European Medicines Agency 2013, June 28.
9. CBIP. Informations récentes décembre 2013: ceftaroline fosamil, décitabine, lixisénatide, dihydroergotamine par voie orale, kétoconazole par voie orale, ritodrine par voie orale. *Folia Pharmacotherapeutica* 2014;41:5-6.
10. CBIP. Informations récentes avril 2013. *Folia Pharmacotherapeutica* 2013;40:43.
11. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeangette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology* 2013;80:697-704, Feb 19. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182825055.
12. Henrard G. Un stimulateur externe pour prévenir la migraine ? *Minerva* 2014;13:10-1. Comment on: Schoenen J, Vandersmissen B, Jeangette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology* 2013;80:697-704.
13. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, et al. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD010610. DOI: 10.1002/14651858.cd010610.
14. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, et al. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD010609. DOI: 10.1002/14651858.cd010609.

15. FDA. Valproate Anti-seizure Products Contraindicated for Migraine Prevention in Pregnant Women due to Decreased IQ Scores in Exposed Children. FDA Drug Safety Communication 2013, 05-06.
16. Joffe A. Cognitive Behavioral Therapy Plus Amitriptyline for Pediatric Chronic Migraine. *Journal Watch* 2014, January 14. Comment on: Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2622-30. DOI: 10.1001/jama.2013.282533; Connelly M. Cognitive Behavioral Therapy for Treatment of Pediatric Chronic Migraine. *JAMA*. 2013;310(24):2617-2618. doi:10.1001/jama.2013.282534.

# 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 .....	2
1. Définition et épidémiologie.....	4
2. Evolution naturelle - objectifs du traitement .....	4
3. Critères d'évaluation pertinents de la thérapie .....	5
4. Traitement de la crise migraineuse .....	5
4.1. Traitement non médicamenteux .....	6
4.2. Traitement médicamenteux .....	7
5. Prophylaxie des crises de migraine .....	20
5.1. Prophylaxie non médicamenteuse.....	20
5.2. Prophylaxie médicamenteuse.....	22
6. Migraines cataméniales .....	26
7. La migraine chez l'enfant et l'adolescent .....	28
7.1. Traitement.....	28
7.2. Prophylaxie.....	29
8. Céphalées par surconsommation de médicaments.....	30
9. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes des médicaments spécifiquement dirigés contre la migraine .....	33
10. Comparaison des prix .....	34
Références .....	38

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

## Résumé et conclusions

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 gastroprocinétique. Outre leur activité antiémétique, les gastroprocinétiques 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.

## 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>a-c</sup>.

- a. Dans cette étude cas-témoin, 386 femmes âgées de 15 à 49 ans, admises pour un premier AVC ischémique, et 614 femmes s'accordant en âge et ethnicité, sans antécédents d'AVC ischémique, ont été évaluées en ce qui concerne leurs céphalées. Dans le groupe présentant probablement (données rapportées par les patients) une migraine avec aura, le odds ratio pour un AVC était de 1,5 (IC à 95 % 1,1 à 2,0), comparé au groupe qui ne présentait pas de migraine. Le risque était le plus fortement accru chez les femmes sans autres facteurs de risque d'AVC (hypertension, diabète, morbidité cardio-vasculaire)<sup>5</sup>.
- b. 27.519 participantes de l'étude *Women's Health* (principalement des femmes blanches âgées de plus de 45 ans, sans antécédents d'affections cardio-vasculaires, de cancer ou autre tableau clinique majeur) pour lesquelles on disposait de suffisamment de données sur l'état migraineux et le score de risque de Framingham au début de l'étude, ont été suivies pendant 11,9 ans. Comparé aux femmes qui ne présentaient pas de migraine, les femmes qui souffraient de migraine avec aura montraient un risque significativement accru d'accidents cardio-vasculaires importants (Hazard Ratio 1,93; IC à 95 % 1,45 à 2,56), d'AVC ischémique (HR 1,80; IC à 95 % 1,16 à 2,79) et d'infarctus aigu du myocarde (HR 1,94; IC à 95 % 1,27 à 2,95). Vu les divergences de base importantes entre les deux groupes, et l'absence de données concernant l'usage de médicaments, les résultats peuvent être biaisés. Davantage d'études sont nécessaires pour confirmer ces résultats dans cette population ainsi que dans d'autres populations<sup>6</sup>.
- c. Dans une étude de cohorte prospective menée en Islande, 18.725 hommes et femmes ont été suivis pendant 26 ans en moyenne. En comparaison avec les personnes sans migraine, on a constaté un taux de mortalité totale et cardio-vasculaire accru chez les personnes présentant une migraine avec aura (hazard ratio= 1,3; IC à 95 % 1,1 à 1,4). Chez les personnes présentant une migraine sans aura, on n'a pas observé de risque accru<sup>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 métoclopramide, à la dompéridone ou à la caféine
- métoclopramide
- 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>a</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>.

- a. Dans cette étude en simple aveugle, 180 patients migraineux (critères IHS, avec ou sans aura) ont été randomisés en 3 groupes: acupuncture réelle ou 2 sortes d'acupuncture 'sham'. Après 2 heures, le score sur l'EVA dans le groupe traité par l'acupuncture était de 4,0 et dans les deux groupes 'sham', respectivement de 4,5 et 5,0 ( $p = 0,032$ ); la réduction du score sur l'EVA comparé au début de la procédure était de 0,7 dans le groupe traité par l'acupuncture et de 0,3 et 0,2 dans les deux groupes 'sham' ( $p = 0,006$ ). On peut douter de l'impact clinique de différences aussi minimales. Après 24 heures, 22 patients dans le groupe traité par l'acupuncture rapportaient une disparition totale de la douleur contre 9 patients dans les deux groupes 'sham' ( $p = 0,003$ ); 43 patients dans le groupe traité par l'acupuncture ne rapportaient pas de récurrence ou d'aggravation des symptômes contre 36 et 26 patients dans les groupes 'sham' ( $p = 0,002$ )<sup>10</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>a</sup>.

- a. Une méta-analyse de 3 études, portant au total sur 43 patients, a révélé une augmentation significative du nombre de patients dont les plaintes de céphalées avaient fortement diminué après administration d'oxygène hyperbare (RR sur la diminution des plaintes de céphalées: 5,97; IC à 95 % 1,46 à 24,38 ( $p=0,01$ )). Les différentes études étaient très hétérogènes. Le NNT pour un cas supplémentaire de diminution de céphalées était de 2 (IC à 95 % 1 à 2). Les deux autres études incluses avaient d'autres critères d'évaluation et ne révélaient aucune différence entre l'oxygène hyperbare et le placebo en ce qui concerne la nécessité d'un traitement médicamenteux de secours, les nausées et les vomissements et le score de douleur. Dans une étude, on n'a pas constaté d'effet préventif avec l'oxygène hyperbare sur la fréquence des crises migraineuses<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>a</sup>.

- a. Les investigateurs ont inclus 44 patients présentant des migraines (critères IHS) depuis plus d'un an et dont la fréquence des crises se situait entre 1 et 6 crises par mois. Les patients dont les céphalées ne réagissaient pas à 3 médicaments ou plus étaient exclus; la prise d'autres produits pour le traitement ou la prévention des crises de migraine était interdite. Les patients étaient randomisés puis traités avec permutation (*cross-over design*) pendant 2 fois 2 crises consécutives par une solution alcoolique à base de menthol à 10 % ou par un placebo

(solution alcoolique à base de menthol à 0,5 %; même apparence et même odeur). Dans sept cas, les données des patients n'étaient pas suffisantes pour être analysées ou l'observance du traitement était insuffisante; ces patients ont été exclus des analyses. Le pourcentage des cas de crises traitées où le patient ne ressentait plus de douleurs après 2 heures (critère d'évaluation primaire) était de 38,3 % dans le groupe traité activement contre 12,1 % dans le groupe placebo ( $p = 0,001$ ). On a également observé des différences significatives en faveur du groupe traité activement en ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires: au moins 50 % de réduction de la douleur après 2 heures: 58,3 % contre 17,2 % ( $p = 0,000$ ); maintien de l'analgésie après 24 heures: 33,3 % contre 12,1 % ( $p = 0,008$ ). Deux patients ont arrêté le traitement en raison d'une irritation sévère et d'une augmentation des céphalées après l'application de l'huile de menthe poivrée<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 métoclopramide, à un placebo dans le traitement d'une crise migraineuse aiguë. Comparé au placebo, l'acide acétylsalicylique, que ce soit en monothérapie 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>a</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>.

- a. Cette synthèse de Cochrane incluait 13 études portant sur 4.222 patients migraineux (diagnostic selon les critères IHS), avec ou sans aura. Tous les patients présentaient des symptômes de migraine depuis au moins un an et la fréquence des crises variait de 1 à 6 crises modérées à graves par mois. Toutes les études portaient sur une dose unique et sur le traitement d'une (ou de plusieurs) crise(s) migraineuse(s) aiguë(s) (prise d'une dose du médicament étudié au moment où les céphalées étaient modérées ou sévères). L'aspirine (900-1000 mg) en monothérapie ( $N=6$ ;  $n=2.027$ ) était plus efficace que le placebo sur les critères d'évaluation 'sans douleur après 2 heures' ( $RR=2,08$ ; IC à 95 % 1,70 à 2,55;  $NNT=8,1$ ), 'réduction de la douleur après 2 heures' ( $RR=1,64$ ; IC à 95 % 1,48 à 1,83;  $NNT=4,9$ ) et 'réduction de la douleur maintenue pendant 24 heures' ( $RR=1,63$ ; IC à 95 % 1,37 à 1,95;  $NNT=6,6$ ). Associé au métoclopramide (10 mg), l'acide acétylsalicylique (900 mg) était également plus efficace que le placebo ( $N=3$ ;  $n=765$ ) sur les critères d'évaluation 'sans douleurs après 2 heures' ( $RR=2,68$ ; IC à 95 % 1,59 à 4,55;  $NNT=8,8$ ), 'réduction de la douleur après 2 heures' ( $RR=2,15$ ; IC à 95 % 1,78 à 2,60;  $NNT=4,9$ ) et 'réduction de la douleur maintenue pendant 24 heures' ( $RR=2,18$ ; IC à 95 % 1,39 à 3,41;  $NNT=6,2$ ). Il n'y a pas d'étude comparative entre l'acide acétylsalicylique en monothérapie et l'association d'acide acétylsalicylique + métoclopramide. Le recours à des médicaments de secours était significativement moins important avec l'acide acétylsalicylique (éventuellement associé au métoclopramide) qu'avec le placebo ( $RR=0,68$ ; IC à 95 % 0,63 à 0,72). En comparaison avec le placebo, l'acide acétylsalicylique ne diminuait significativement l'apparition de nausées ( $RR=1,26$ ; IC à 95 % 1,10 à 1,44), la photophobie ( $RR=1,37$ ; IC à 95 % 1,20 à 1,56) et la phonophobie ( $RR=1,44$ ; IC à 95 % 1,27 à 1,64) qu'après 2 heures, mais pas les vomissements. L'association d'acide acétylsalicylique et de métoclopramide diminuait significativement l'apparition de nausées et de vomissements par rapport au placebo (resp.  $RR=7,53$  (IC à 95 % 4,20 à 13,50) et  $RR=16,15$  (IC à 95 % 2,30 à 113,05))<sup>6</sup>. La fréquence des effets indésirables était significativement plus élevée avec l'acide acétylsalicylique (éventuellement associé au métoclopramide) qu'avec le placebo ( $RR=1,26$ ; IC à 95 % 1,02 à 1,55;  $NNH=34$ ), mais cette différence était limitée<sup>16</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>a</sup>.

- a. Méta-analyse de 3 RCT en double aveugle incluant au total 717 patients. On a comparé le paracétamol 1000 mg à un placebo. Après 2 heures, les douleurs avaient disparu chez 18 % des patients issus du groupe paracétamol, contre 10 % dans le groupe placebo (RR=1,80 (IC à 95 % 1,24-2,62); NNT= 12). En ce qui concerne le critère d'évaluation « soulagement des douleurs après 2 heures », ces pourcentages étaient respectivement de 56 et de 36 % (RR= 1,55; IC à 95 % 1,32-1,83; NNT=5). Le paracétamol s'avérait également supérieur au placebo en ce qui concerne les nausées, la photophobie et le recours à un traitement de secours. On n'a pas rapporté de données concernant la réapparition de la migraine dans les 24 heures. L'usage de paracétamol était associé à significativement moins d'effets indésirables que le placebo: 18 contre 23 %<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>a</sup>.

- a. Une RCT incluait 1.357 patients ayant reçu le diagnostic de migraine selon les critères de l'IHS. Les patients ont été randomisés entre un traitement avec une association de paracétamol + acide acétylsalicylique + caféine et un traitement placebo. Après 2 heures, on a observé un soulagement des céphalées chez 59 % des personnes activement traitées contre 33 % dans le groupe placebo (NNT=4). Pour ce qui est du critère d'évaluation « disparition des douleurs après 2 heures », ces pourcentages étaient respectivement de 51 et de 23 % (NNT=8). Dans aucun des deux groupes, on n'a observé des effets indésirables graves<sup>19</sup>.

#### ◆ PARACÉTAMOL + CODÉINE

L'association de paracétamol et de codéine soulage également les céphalées (NNT= 5)<sup>a</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>.

- a. Dans une RCT incluant 198 patients, l'association de paracétamol 400 mg + codéine 25 mg s'avérait plus efficace que le placebo pour soulager les douleurs après 2 heures (50 contre 30 %). En ce qui concerne le critère d'évaluation « disparition des douleurs après 2 heures », la différence n'était pas significative<sup>1,15</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>a</sup>.

- a. Il ressort de 3 RCT portant sur 185 patients, que le traitement au métoclopramide par voie intramusculaire ou intraveineuse entraîne un soulagement significatif des céphalées par rapport au placebo (56 % contre 31 %; OR = 2,84; IC à 95 % 1,05 à 7,68; NNT = 4 (3-44)). Le traitement au métoclopramide a également un impact positif sur les nausées et le recours à des médicaments de secours. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la disparition totale des céphalées et la réapparition de la migraine<sup>20</sup>.

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

Par rapport au placebo, le diclofénac<sup>a</sup> (50 à 100 mg), l'ibuprofène<sup>b</sup> (400 à 1200 mg), le naproxène<sup>c</sup> (750 à 1250 mg) et l'acide tolfénamique<sup>d</sup> (200-400 mg) 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>.

- a. 6 RCT incluant au total 938 patients ont comparé le diclofénac avec un placebo. Parmi ces études, 5 ont étudié l'administration par voie orale et 1 l'administration intramusculaire. Après 2 heures, les douleurs avaient disparu chez 25 à 45 % des patients issus des groupes traités au diclofénac, contre 12 à 25 % dans les groupes placebo. Le diclofénac s'avérait également significativement supérieur en ce qui concerne le critère d'évaluation "soulagement des douleurs après 2 heures" et le recours à un traitement de secours<sup>15</sup>.
- b. Les auteurs de cette synthèse de Cochrane ont réuni 9 RCT incluant au total 4.373 patients ayant reçu le diagnostic de migraine selon les critères de l'IHS. L'ibuprofène 200-600 mg a été comparé à un placebo; la dose de 400 mg était la plus étudiée. Dans aucune de ces études, on n'a utilisé des antiémétiques. Après 2 heures, une disparition des douleurs était observée chez 20 % des patients traités à l'ibuprofène 200 mg, contre 10 % avec le placebo (NNT=10). A la dose de 400 mg d'ibuprofène, ces pourcentages étaient de 26 et de 12 % (NNT=7). A la dose de 600 mg d'ibuprofène, 29 % des patients étaient libérés de leurs douleurs après 2 heures, contre 13 % avec le placebo. En ce qui concerne le critère d'évaluation « soulagement des douleurs après 2 heures », le NNT était de 6 avec l'ibuprofène 200 mg et de 3 avec l'ibuprofène 400 mg. Une seule étude rapporte le critère d'évaluation « maintien de l'analgésie après 24 heures »: ce critère est atteint chez 18 % des patients traités à l'ibuprofène 400 mg et chez 3 % des patients ayant reçu un placebo. L'ibuprofène s'avérait aussi systématiquement significativement supérieur au placebo en ce qui concerne les nausées, les vomissements et le recours à un traitement de secours. L'incidence des effets indésirables ne différait pas significativement entre l'ibuprofène et le placebo<sup>21</sup>.
- c. Seules 2 études de petite taille ont comparé le naproxène avec un placebo. Aucune de ces deux études n'utilise les critères diagnostiques et les critères d'évaluation recommandés par l'IHS. Les résultats de ces études ne sont pas univoques<sup>1</sup>.
- d. Dans 1 RCT incluant 141 patients, on a comparé l'acide tolfénamique 200 mg à un placebo. L'acide tolfénamique s'avérait supérieur au placebo pour soulager les céphalées; on n'a pas observé de différence significative en ce qui concerne le recours à un traitement de secours<sup>1</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>a</sup>.

- a. RCT en double aveugle menée auprès de 721 adultes souffrant de migraine. Outre le traitement existant de leur crise migraineuse, les patients ont été randomisés entre l'ibuprofène à 200 mg, à 400 mg et un placebo. Le soulagement de la douleur est apparu après 2 heures chez respectivement 41,7 % et 40,8 % des patients traités à l'ibuprofène et chez 28,1 % dans le groupe placebo, différence significative (p=0,006). La différence entre les deux doses d'ibuprofène n'était pas significative<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>a</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>b</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.

- a. Une synthèse méthodique incluait 7 RCT portant au total sur 588 patients. Aucune de ces études n'utilise les critères d'inclusion et les critères d'évaluation recommandés par l'IHS. Seule la voie d'administration orale (doses de 1 à 6 mg) a été étudiée. Trois études ont étudié l'ergotamine en monothérapie, 3 autres ont étudié l'association avec la caféine. L'ergotamine s'avérait plus efficace que le placebo pour soulager les céphalées et diminuer la durée des crises. On n'a pas observé de différence en ce qui concerne le recours à un traitement de secours. L'ergotamine serait plus souvent associée à des nausées et des vomissements. Dans les études ayant examiné l'ergotamine + caféine, les résultats n'étaient pas univoques en ce qui concerne le soulagement des céphalées. L'association s'avérait supérieure en ce qui concerne le recours à un traitement de secours, mais inférieure en ce qui concerne les nausées et les vomissements<sup>1</sup>.
- b. 3 RCT incluant au total 577 patients ont comparé la dihydroergotamine par voie intranasale avec un placebo. Les études présentent de sérieuses limites méthodologiques, telles qu'une notification partielle et la non-utilisation de critères d'évaluation de l'IHS. Il se pourrait que la dihydroergotamine par voie intranasale soit plus efficace que le placebo, mais la différence semble minime<sup>15</sup>.

#### ◆ TRIPTANS

Environ 2/3 à 3/4 des patients traités par triptans (almotriptan<sup>a</sup>, élétriptan<sup>b</sup>, frovatriptan<sup>c</sup>, naratriptan<sup>d</sup>, rizatriptan<sup>e</sup>, sumatriptan<sup>f-h</sup> et zolmitriptan<sup>i</sup>) 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.

- a.
  - Dans 3 études incluant au total 2.584 patients, l'almotriptan 12,5 mg s'est avéré plus efficace que le placebo dans le soulagement des symptômes liés à la migraine. L'almotriptan était plus efficace que le placebo tant en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (18-40 % avec l'almotriptan vs. 5-11 % avec le placebo), qu'en ce qui concerne le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures, le nombre de patients dont les douleurs n'avaient pas réapparu dans les 24 heures, et le nombre de patients ayant pris un traitement de secours.
  - La supériorité de l'almotriptan par rapport au placebo en ce qui concerne ces critères d'évaluation a également été constatée lorsque l'almotriptan était administré dans une phase précoce, dans l'heure suivant l'apparition des symptômes (disparition complète de la douleur après 2 heures: 37-53 % avec l'almotriptan contre 24-25 % avec le placebo). C'est ce qui ressort de 2 études incluant au total 869 patients. Selon 1 étude, une administration précoce entraînerait une meilleure efficacité qu'une administration plus tardive.
  - Dans une étude incluant 221 patients dont la réponse au sumatriptan s'était déjà révélée insuffisante, l'almotriptan 40 mg s'est avéré plus efficace que le placebo (disparition complète de la douleur après 2 heures: 33 vs. 14 %).
  - Seule la moitié des études rapportait clairement des effets indésirables. Dans ces études, on n'a pas observé de différence significative entre l'almotriptan et le placebo en ce qui concerne l'incidence des effets indésirables<sup>1,15,23</sup>.
- b.
  - Dans 8 études incluant au total 4.096 patients, l'élétriptan 40 mg s'est avéré plus efficace que le placebo dans le soulagement des symptômes de la migraine. L'élétriptan était plus efficace que le placebo tant en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (RR= 4,8), qu'en ce qui concerne le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures, le nombre de patients dont les céphalées avaient réapparu dans les 24 heures et le nombre de patients ayant pris un traitement de secours.
  - La supériorité de l'élétriptan 40 mg par rapport au placebo en ce qui concerne ces critères d'évaluation a également été constatée lorsque l'élétriptan était administré dans une phase précoce, dans l'heure suivant



l'apparition de la migraine (disparition complète de la douleur après 2 heures: 47 % avec l'élétriptan contre 22 % avec le placebo). C'est ce qui ressort d'une étude incluant 613 patients.

- Il ressort d'une étude incluant 123 patients que l'élétriptan administré à dose élevée (80 mg) pendant la phase d'aura de la migraine n'a pas d'impact sur l'apparition des céphalées dans les 6 heures.
- Chez les patients dont la réponse au sumatriptan s'était déjà révélée insuffisante auparavant (1 étude incluant 446 patients), l'élétriptan s'est avéré plus efficace que le placebo (disparition complète de la douleur après 2 heures: 35 contre 7 %).
- Seule la moitié des études environ rapportait clairement des effets indésirables. Dans ces études, on n'a pas observé de différence significative entre l'élétriptan et le placebo en ce qui concerne l'incidence des effets indésirables<sup>1,15,23</sup>.

c.

- Dans 2 études incluant au total 662 patients, le frovatriptan 2,5 mg était plus efficace que le placebo dans le soulagement des symptômes de la migraine. Le frovatriptan était plus efficace que le placebo tant en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (RR= 3,8), qu'en ce qui concerne le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures et le nombre de patients dont les céphalées avaient réapparu dans les 24 heures. On ne rapportait pas le recours à un traitement de secours.
- La supériorité du frovatriptan par rapport au placebo en ce qui concerne la disparition complète de la douleur après 2 heures a également été constatée lorsque le frovatriptan était administré dans une phase précoce, lorsque la douleur était encore légère (28 % avec le frovatriptan contre 20 % avec le placebo). Cette étude incluant 275 patients ne rapportait pas d'autres critères d'évaluation.
- On n'a pas observé de différence significative entre le frovatriptan et le placebo en ce qui concerne l'incidence d'effets indésirables<sup>1,15,23</sup>.

d.

- Dans 8 études incluant au total 3.906 patients, le naratriptan 2,5 mg s'est avéré plus efficace que le placebo pour soulager les symptômes de la migraine. Le naratriptan était plus efficace que le placebo tant en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (RR= 2,5), qu'en ce qui concerne le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures et le nombre de patients dont les douleurs n'avaient pas réapparu dans les 24 heures. Le recours à un traitement de secours n'a pas été rapporté.
- Chez les patients qui avaient présenté précédemment une mauvaise réponse au sumatriptan, le naratriptan s'est avéré plus efficace que le placebo en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs étaient soulagées après 2 et 4 heures. Dans cette étude portant sur 220 patients, on n'a observé aucune différence significative en ce qui concerne la disparition complète de la douleur après 2 heures et le recours à un traitement de secours.
- L'incidence totale d'effets indésirables ne différait pas significativement entre le naratriptan 2.5 mg et le placebo<sup>1,15,23</sup>.

e.

- Dans 6 études avec au total 2.696 patients, les comprimés de rizatriptan 10 mg étaient plus efficaces que le placebo dans le soulagement des symptômes de la migraine. Le rizatriptan s'est avéré plus efficace que le placebo tant en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (RR= 3,5), que le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures et le nombre de patients dont les céphalées avaient réapparu dans les 24 heures. On ne rapportait pas le recours à un traitement de secours.
- Le rizatriptan 10 mg sous forme de comprimés orodispersibles s'avérait plus efficace que le placebo dans le soulagement des symptômes de la migraine (2 études avec au total 719 patients). Le rizatriptan était plus efficace que le placebo tant en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (RR= 4,3), qu'en ce qui concerne le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures et le nombre de patients dont les céphalées avaient réapparu dans les 24 heures. Le recours à un traitement de secours n'a pas été rapporté.
- La supériorité du rizatriptan sous forme de comprimés et sous forme Instant par rapport au placebo a également été constatée lorsque le rizatriptan était administré dans une phase précoce, dans l'heure suivant l'apparition de la migraine; disparition complète de la douleur après 2 heures: 57-70 % avec le rizatriptan contre 20-31 % avec le placebo. C'est ce qui ressort de 4 études portant au total sur 1.479 patients.
- Les effets indésirables ne sont pas rapportés de manière suffisamment claire. On n'a pas observé de différence significative entre les comprimés de rizatriptan et le placebo en ce qui concerne l'incidence totale d'effets indésirables. Aucune évaluation statistique n'a été rapportée en ce qui concerne les comprimés orodispersibles<sup>1,15,23</sup>.

- f.
- Dans 11 études avec au total 2.917 patients, les comprimés de sumatriptan 50/100 mg s'avéraient plus efficaces que le placebo pour soulager les symptômes de la migraine. Le sumatriptan était plus efficace que le placebo tant en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (RR= 2,4-3,6 en fonction de la dose) qu'en ce qui concerne le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures. Aucune différence significative n'a été constatée en ce qui concerne le nombre de patients dont les céphalées n'avaient pas réapparu dans les 24 heures et le nombre de patients ayant pris un traitement de secours.
  - La supériorité des comprimés de sumatriptan 50/100 mg par rapport au placebo a également été constatée lorsque le sumatriptan était administré dans une phase précoce, dans l'heure suivant l'apparition de la migraine (7 études incluant au total 2.661 patients; disparition complète de la douleur après 2 heures: 40-58 % avec le sumatriptan contre 16- 24 % avec le placebo).
  - Le sumatriptan 50/100 mg sous forme de comprimés Instant s'avérait plus efficace que le placebo pour soulager les symptômes de la migraine. Le sumatriptan était plus efficace que le placebo tant en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (RR= 2.6), qu'en ce qui concerne le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures et le nombre de patients dont les céphalées avaient réapparu dans les 24 heures. Le recours à un traitement de secours n'a pas été rapporté dans ces 4 études portant au total sur 4.526 patients.
  - Les comprimés Instant de sumatriptan 50/100 mg sont associés à davantage d'effets indésirables que le placebo<sup>1,15,23</sup>.
- g.
- Dans 10 études incluant au total 4.045 patients, le spray nasal de sumatriptan 10/20 mg s'avérait plus efficace que le placebo pour soulager les symptômes liés à la migraine. Le spray nasal de sumatriptan était plus efficace que le placebo tant en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (20-32 % avec le sumatriptan contre 4-20 % avec le placebo), qu'en ce qui concerne le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures et le nombre de patients ayant pris un traitement de secours. Les résultats au bout de 24 heures n'ont pas été rapportés.
  - L'incidence totale d'effets indésirables était significativement plus élevée avec le spray nasal de sumatriptan qu'avec le placebo[CC].
- h.
- Dans 8 études incluant au total 2.128 patients, l'administration sous-cutanée de sumatriptan 6 mg s'est avérée plus efficace que le placebo dans le soulagement des symptômes de la migraine. Le sumatriptan par voie sous-cutanée était plus efficace que le placebo, tant en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (48-57 % avec le sumatriptan contre 18-19 % avec le placebo), qu'en ce qui concerne le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures, le nombre de patients dont les céphalées n'avaient pas réapparu dans les 24 heures et le nombre de patients ayant pris un traitement de secours.
  - En comparaison avec le placebo, l'administration sous-cutanée de sumatriptan était associée à une plus grande incidence totale d'effets indésirables<sup>1,15,23</sup>.
- i.
- Dans 19 études incluant au total 8.501 patients, le zolmitriptan 2,5/5 mg sous forme de comprimés et de comprimés orodispersibles s'avérait plus efficace que le placebo pour soulager les symptômes de la migraine. Le zolmitriptan était plus efficace que le placebo tant en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (RR= 2,4-2,8 en fonction de la forme d'administration et de la dose), qu'en ce qui concerne le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures et le nombre de patients dont les céphalées n'avaient pas réapparu dans les 24 heures. Le recours à un traitement de secours n'a pas été rapporté.
  - Le zolmitriptan 2,5/5 mg sous forme de spray nasal s'avérait plus efficace que le placebo pour soulager les symptômes de la migraine. Le zolmitriptan était plus efficace que le placebo, tant en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (RR=1,8-8,6 en fonction de la dose), qu'en ce qui concerne le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures et le nombre de patients dont les céphalées n'avaient pas réapparu dans les 24 heures. Le recours à un traitement de secours n'a pas été rapporté dans ces 3 études portant au total sur 3.691 patients.
  - En comparaison avec le placebo, le zolmitriptan 2,5/5 mg sous forme de comprimés, de comprimés orodispersibles ou de spray nasal était associé à une plus grande incidence totale d'effets indésirables<sup>1,15,23</sup>.

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<sup>a</sup> ou parentérale<sup>b,c</sup>, 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.

- a. Une RCT portant sur 61 patients a comparé la dexaméthasone à 8 mg per os avec un placebo. Les patients recevaient de la phénothiazine IV comme traitement de crise standard (un traitement pour lequel il existe peu de preuves). Le pourcentage de récurrences atteignait 27 % dans le groupe « dexaméthasone » et 39 % dans le groupe placebo. Cette différence n'était pas significative<sup>30</sup>.
- b. Méta-analyse de 7 études de bonne qualité (n=738). Les patients ont reçu dans chacune des études, en plus d'un traitement de base très divergent pour crise migraineuse, de la dexaméthasone par voie parentérale (dose de 10 à 24 mg) ou un placebo. En ce qui concerne la réduction immédiate de la douleur, aucune différence significative n'a été retrouvée entre la dexaméthasone et le placebo. Une différence significative par rapport au placebo a toutefois été constatée concernant la récurrence précoce (dans les 72 heures): RR récurrence = 0,74 (IC à 95 % 0,60 à 0,90). Le NNT pour prévenir une récurrence de migraine était de 9 (IC à 95 % 6 à 25). Aucune différence significative en ce qui concerne la fréquence d'effets indésirables n'a été constatée entre les deux groupes. L'effet semblait être plus prononcé en cas de doses élevées (> 15 mg) mais celui-ci n'était pas significatif. L'hétérogénéité des traitements standards utilisés peut constituer un facteur perturbant important dans cette méta-analyse<sup>31</sup>.
- c. Une RCT portant sur 205 patients a comparé la dexaméthasone 10 mg par voie intraveineuse au placebo. Tous les patients recevaient du métoclopramide IV comme traitement de crise standard. 25 % des patients dans le groupe « dexaméthasone » et 19 % des patients dans le groupe placebo ne présentaient pas de douleur et restaient sans douleur pendant les premières 24 heures au service d'urgences (p=0,34). Chez 67 % des patients dans le groupe « dexaméthasone » et chez 59 % des patients dans le groupe placebo, aucune limite fonctionnelle n'est apparue après la sortie du service d'urgences (p=0,20). Concernant les patients qui présentaient des plaintes de céphalées persistant depuis plus de 72 heures au moment de l'admission, 38 % dans le groupe « dexaméthasone » et 13 % dans le groupe placebo ne présentaient plus de douleurs pendant longtemps (p=0,06)<sup>32</sup>.

#### ◆ PHENOTHIAZINES

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>a</sup>.

- a. Dans une méta-analyse de 5 RCT incluant au total 349 patients, on a comparé un traitement parentéral à base de phénothiazines dans un service d'urgences avec un placebo. Un soulagement complet des céphalées était observé chez 57 % dans les groupes traités activement, et chez 8 % dans le groupe placebo (OR= 15; IC à 95 % 7,6 à 29,8). En ce qui concerne le « succès clinique » tel que défini dans les études individuelles, les pourcentages de réussite étaient de 75 contre 25 % (OR= 8,9; IC à 95 % 4,1 à 19,5)<sup>33,34</sup>.

### 4.2.2. Etudes 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 métopropramide 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<sup>a</sup>, l'élétriptan<sup>b</sup>, le naratriptan<sup>c</sup>, le rizatriptan<sup>d</sup> et le zolmitriptan<sup>e</sup> au sumatriptan. L'almotriptan<sup>f</sup>, l'élétriptan<sup>g</sup> et le rizatriptan<sup>h</sup> ont été comparés au zolmitriptan; l'élétriptan<sup>i</sup> et le rizatriptan<sup>j</sup> ont également été comparés au naratriptan. 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>.

- a. L'almotriptan a été comparé au sumatriptan dans 2 études portant au total sur 1.923 patients.
- Les résultats concernant le pourcentage de patients présentant une disparition complète de la douleur après 2 heures ne sont pas univoques. Dans 1 étude, le sumatriptan à faible dose s'avérait significativement plus efficace que l'almotriptan 12,5 mg (25 contre 18 %); dans une deuxième étude, on n'a observé aucune différence significative entre le sumatriptan à dose élevée et l'almotriptan 12,5 mg (33 contre 28 %). L'almotriptan 12,5 mg et le sumatriptan 50-100 mg avaient une efficacité comparable en ce qui concerne le nombre de patients dont les céphalées n'avaient pas réapparu dans les 24 heures; il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne la rapidité d'action.
  - L'incidence d'effets indésirables ne différait pas significativement entre l'almotriptan et le sumatriptan à faible dose (50 mg); avec le sumatriptan à dose élevée, on a constaté une incidence plus importante d'effets indésirables qu'avec l'almotriptan (22 contre 9 %) <sup>1,15</sup>.
- b.
- Dans 3 études incluant au total 2.139 patients, l'élétriptan s'est avéré plus efficace que le sumatriptan dans le soulagement des symptômes en cas de migraine. L'élétriptan était plus efficace que le sumatriptan tant en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (34 % avec l'élétriptan contre 25 % avec le sumatriptan), qu'en ce qui concerne le nombre de patients dont les céphalées n'avaient pas réapparu. Le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures ainsi que le nombre de patients ayant pris un traitement de secours n'étaient pas rapportés. L'action de l'élétriptan était plus rapide que celle du sumatriptan.
  - On n'a pas observé de différence significative entre l'élétriptan et le sumatriptan en ce qui concerne l'incidence totale d'effets indésirables <sup>1,15</sup>.
- c.
- Il ressort de 2 études incluant au total 907 patients que le naratriptan 2,5 mg et le sumatriptan 100 mg ont une efficacité comparable dans le soulagement des symptômes de la migraine. On n'a pas observé de différence significative, que ce soit au niveau du nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures, du nombre de patients ayant eu recours à un traitement de secours ou du nombre de patients dont les céphalées n'avaient pas réapparu dans les 24 heures. Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne le critère d'évaluation 'disparition complète de la douleur après 2 heures'. Il ressort de données limitées qu'il n'y a pas de différence au niveau de la rapidité d'action.
  - Les effets indésirables n'ont pas été suffisamment rapportés <sup>1,15</sup>.
- d.
- Les différences d'efficacité entre le rizatriptan 10 mg et le sumatriptan 50/100 mg sont minimes. Bien que dans 1 étude, le rizatriptan se soit avéré plus efficace que le sumatriptan à dose élevée (100 mg) au niveau du critère d'évaluation 'disparition complète de la douleur après 2 heures', il n'y avait pas de différence significative pour ce même critère lorsque le rizatriptan était comparé à une plus faible dose de sumatriptan (50 mg). Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne l'absence de récurrence de céphalées dans les 24 heures (4 études incluant au total 4.580 patients).
  - Le rizatriptan 10 mg sous forme de comprimés orodispersibles s'est avéré un peu plus efficace que le sumatriptan 50 mg sous forme de comprimés conventionnels en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (55-60 % contre 42-52 %) et le nombre de patients dont les céphalées n'avaient pas réapparu dans les 24 heures. Le recours à un traitement de secours n'a pas été rapporté.
  - On n'a pas observé de différence entre le rizatriptan sous forme de comprimés conventionnels ou orodispersibles et le sumatriptan en ce qui concerne l'incidence totale d'effets indésirables <sup>1,15</sup>.
- e. Le zolmitriptan 2,5/5 mg et le sumatriptan 50/100 mg ont une efficacité comparable dans le contrôle des symptômes liés à la migraine. On n'a pas observé de différence significative, que ce soit au niveau du nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures, du nombre de patients présentant un soulagement de la douleur, du nombre de patients dont les céphalées n'avaient pas réapparu ou du nombre de patients ayant eu recours à un traitement de secours (3 études incluant au total 4.310 patients).
- Aucune étude n'a rapporté d'évaluation statistique pour l'incidence totale des effets indésirables <sup>1,15</sup>.
- f.
- Il ressort d'une étude incluant 1.298 patients que l'almotriptan 12,5 mg et le zolmitriptan 2,5 mg ont une efficacité comparable dans le soulagement des symptômes en cas de migraine. On n'a pas observé de différences significatives, que ce soit au niveau du nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures, ou du nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures, du nombre de patients dont les céphalées n'avaient pas réapparu dans les 24 heures et du nombre de patients ayant eu recours à un traitement de secours. Il n'y avait pas non plus de différence significative au niveau de la rapidité d'action.
  - On n'a pas observé de différence significative entre l'almotriptan et le zolmitriptan en ce qui concerne l'incidence totale des effets indésirables <sup>1,15</sup>.
- g. L'élétriptan a été comparé au zolmitriptan dans 1 étude portant au total sur 1.587 patients.
- La dose recommandée d'élétriptan, soit 40 mg, s'est avérée aussi efficace que le zolmitriptan 2,5 mg en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures et le

nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures. L'élétriptan 40 mg était plus efficace en ce qui concerne le nombre de patients dont les céphalées n'avaient pas réapparu dans les 24 heures. Il n'y avait pas de différence entre l'élétriptan 40 mg et le zolmitriptan au niveau de la rapidité d'action.

- L'élétriptan à double dose, soit 80 mg, s'est avéré plus efficace que le zolmitriptan dans le soulagement des symptômes en cas de migraine. L'élétriptan 80 mg était plus efficace que le zolmitriptan tant en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (44 contre 26 %), qu'en ce qui concerne le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures et le nombre de patients dont les céphalées n'avaient pas réapparu dans les 24 heures. L'élétriptan 80 mg agissait plus rapidement que le zolmitriptan. Cette dose n'est pas recommandée dans la notice.
- On n'a pas observé de différence significative entre le zolmitriptan et les deux dosages d'élétriptan en ce qui concerne l'incidence totale des effets indésirables<sup>1,15</sup>.

h.

- Dans une étude incluant 882 patients, le rizatriptan s'est avéré légèrement plus efficace que le zolmitriptan dans le soulagement des symptômes de la migraine. Le rizatriptan était plus efficace que le zolmitriptan en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (43 % avec le rizatriptan contre 36 % avec le zolmitriptan) ainsi que le nombre de patients ayant eu recours à un traitement de secours. En ce qui concerne le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures ainsi que la récurrence des céphalées, il n'y avait pas de différence significative entre les deux triptans. Il est probable que le rizatriptan agisse un peu plus rapidement que le zolmitriptan.
- L'incidence totale d'effets indésirables ne différait pas de manière significative entre le rizatriptan et le zolmitriptan<sup>1,15</sup>.

i.

- Dans une étude incluant 548 patients, l'élétriptan s'est avéré plus efficace que le naratriptan dans le soulagement des symptômes en cas de migraine. L'élétriptan était plus efficace que le naratriptan tant en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (35 % avec l'élétriptan contre 18 % avec le naratriptan), qu'en ce qui concerne le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures, le nombre de patients dont les céphalées n'avaient pas réapparu dans les 24 heures, ou le nombre de patients ayant pris un traitement de secours. L'action de l'élétriptan était plus rapide que celle du naratriptan.
- On n'a pas observé de différence significative entre l'élétriptan et le naratriptan en ce qui concerne l'incidence totale d'effets indésirables<sup>1,15</sup>.

j.

- Il ressort d'une étude incluant 618 patients que sur certains critères d'évaluation, le rizatriptan est plus efficace que le naratriptan dans le soulagement des symptômes de la migraine. Le rizatriptan était plus efficace que le naratriptan tant en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures (45 % avec le rizatriptan contre 21 % avec le naratriptan) qu'en ce qui concerne le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux médicaments au niveau de la récurrence des céphalées dans les 24 heures ni au niveau du recours à un traitement de secours. Le rizatriptan agit un peu plus rapidement que le naratriptan.
- Le rizatriptan était associé à une plus grande incidence d'effets indésirables<sup>1,15</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>a</sup>. En cas de nausées, on peut administrer du sumatriptan par voie parentérale<sup>23</sup>.

a.

- L'efficacité du zolmitriptan 5 mg sous forme de spray nasal et du zolmitriptan 2,5 mg sous forme de comprimés n'était pas significativement différente en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs avaient complètement disparu après 2 heures, la récurrence des douleurs dans les 24 heures ou le recours à un traitement de secours. Le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures était quant à lui significativement plus élevé avec le spray nasal. La rapidité d'action du spray est supérieure (1 étude incluant 1.547 patients).
- L'incidence totale des effets indésirables n'a pas fait l'objet d'une évaluation statistique<sup>15</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 métoclopramide, 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 métoclopramide<sup>a</sup>. L'association 'acide acétylsalicylique + métoclopramide' 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<sup>b</sup>; 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 à été comparé à l'acide acétylsalicylique 800-1000 mg par voie orale + métoclopramide 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>.

- a. Cette synthèse de Cochrane incluait 2 études (n = 726) ayant comparé l'acide acétylsalicylique avec le sumatriptan à 50 mg. On n'observe pas de différences significatives entre les deux traitements en ce qui concerne les critères d'évaluation 'sans douleur après 2 heures' et 'réduction de la douleur après 2 heures'. Deux études (n = 519) ont comparé l'association 'acide acétylsalicylique + métoclopramide' avec du sumatriptan à 100 mg; elles ont relevé une différence significative en faveur du sumatriptan en ce qui concerne le critère d'évaluation 'sans douleur après 2 heures' (RR= 0,63; IC à 95 % 0,45 à 0,87; NNT= 10), mais pas en ce qui concerne le critère d'évaluation 'réduction de la douleur après 2 heures'. Aucune de ces études n'a rapporté des critères d'évaluation après 24 heures. Les patients traités à l'acide acétylsalicylique (éventuellement en association au métoclopramide) utilisaient toutefois significativement plus de médicaments de secours que ceux qui étaient traités par le sumatriptan (les deux doses): RR= 1,18; IC à 95 % 1,01 à 1,39. La fréquence des symptômes associés ne différait pas entre les groupes traités par l'acide acétylsalicylique et les groupes traités par le sumatriptan, sauf en ce qui concerne les vomissements: dans ce dernier cas, l'association 'acide acétylsalicylique-métoclopramide' aboutissait à de meilleurs résultats que le sumatriptan à 100 mg (RR= 10,59; IC à 95 % 1,43 à 78,64)<sup>16</sup>.
- b. En comparaison avec le sumatriptan à 50 mg, on n'a pas observé de différences dans la fréquence des effets indésirables, mais l'acide acétylsalicylique était associé à une fréquence moins élevée d'effets indésirables que le sumatriptan à 100 mg (RR= 0,66; IC à 95 % 0,52 à 0,84). Des effets indésirables graves étaient rares<sup>16</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 métoclopramide<sup>a</sup> ou à la dompéridone<sup>b</sup>. Les patients présentant une migraine sérieusement invalidante étaient exclus des études.

- a. Dans une méta-analyse de 2 RCT portant au total sur 1.140 patients, le paracétamol 1000 mg + métoclopramide 10 mg a été comparé au sumatriptan 100 mg par voie orale. Ces études n'avaient pas de bras placebo. Après 2 heures, un soulagement des douleurs était observé chez 39 % des patients traités avec l'association, contre 42 % dans le groupe traité au sumatriptan, une différence non significative. On n'a pas non plus observé de différences significatives en ce qui concerne la photophobie et la phonophobie. Les patients traités avec l'association avaient un peu plus souvent recours à un traitement de secours: 38 contre 33 % (RR= 1,17; IC à 95 % 1,01 à 1,36). On n'a pas rapporté de données concernant la réapparition de la migraine dans les 24 heures. L'utilisation de sumatriptan était associée à davantage d'effets indésirables: 28 contre 47 %; NNH= 5,5. Le sumatriptan était également associé à une incidence significativement plus élevée des effets indésirables graves: 3 contre 6 %<sup>18</sup>.
- b. Dans 1 RCT (n=120) de qualité limitée, menée en première ligne, le paracétamol 500 mg + dompéridone 20 mg a été comparé au sumatriptan 50 mg. Après 2 heures, un soulagement des douleurs était observé chez 36 % des patients traités avec l'association et chez 33 % des patients traités au sumatriptan, une différence non significative. Les traitements étaient également comparables en ce qui concerne les nausées et l'apparition d'effets indésirables. On ne rapportait pas d'autres critères d'évaluation<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<sup>a</sup>; le rizatriptan pourrait s'avérer un peu plus efficace que l'ibuprofène<sup>b</sup>.

- a. 1 RCT incluant 356 patients a comparé le sumatriptan 50 mg à l'ibuprofène 400 mg. On n'a pas constaté de différences significatives en ce qui concerne les critères d'évaluation « disparition des douleurs » ou « soulagement des céphalées » après 2 heures. Il n'y avait pas non plus de différence en ce qui concerne le recours à un traitement de secours<sup>15</sup>.

- b. 1 RCT incluant 112 patients a comparé le rizatriptan à l'ibuprofène 400 mg. On n'a pas observé de différence significative entre les deux traitements en ce qui concerne le critère d'évaluation « disparition des douleurs après 2 heures ». Le rizatriptan était toutefois plus efficace pour soulager les douleurs après 2 heures (73 contre 54 %) et en termes de recours à un traitement de secours (26 contre 46 %) <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<sup>a</sup>, sumatriptan<sup>b</sup>, rizatriptan<sup>c</sup>). 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 sumatriptan<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.

- a.
- Il ressort d'une RCT portant sur 580 patients que le sumatriptan par voie orale est plus efficace que l'ergotamine + caféine par voie orale dans le traitement d'une crise de migraine aiguë. Le sumatriptan s'avérait significativement supérieur sur tous les critères d'évaluation (disparition des douleurs après 2 heures: 35 contre 13%). La différence entre les deux médicaments est déjà significative 1 heure après la prise du médicament; on tiendra compte toutefois du fait que, dans cette étude, le sumatriptan a été administré sous forme Instant (comprimés dispersibles).
  - Le sumatriptan était associé à significativement plus d'effets indésirables que l'ergotamine + caféine. Dans les deux groupes, la fréquence des effets indésirables était assez élevée <sup>15</sup>.
- b.
- Il ressort d'une RCT portant sur 272 patients que l'almotriptan est plus efficace que l'ergotamine + caféine dans le traitement d'une crise de migraine aiguë. L'almotriptan s'avérait significativement supérieur sur tous les critères d'évaluation (disparition des douleurs après 2 heures: 21 contre 14 %). La différence entre les deux médicaments est déjà significative 1,5 heures après la prise du médicament.
  - On rapporte moins d'effets indésirables avec l'almotriptan qu'avec l'ergotamine + caféine. La fréquence des effets indésirables avec l'almotriptan est toutefois peu élevée en comparaison avec d'autres études sur les triptans <sup>15</sup>.
- c.
- Il ressort d'une RCT portant sur 488 patients que le rizatriptan est plus efficace que l'ergotamine + caféine dans le traitement d'une crise de migraine aiguë. Le rizatriptan s'avérait significativement supérieur sur tous les critères d'évaluation (disparition des douleurs après 2 heures: 49 contre 24%). La différence entre les deux médicaments est déjà significative 1 demi-heure après la prise du médicament.
  - La fréquence des effets indésirables est comparable avec les deux médicaments: environ 1 patient traité sur 3 rapportait des effets indésirables<sup>15</sup>.

#### ◆ 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>.

◆ DERIVES DE L'ERGOT COMPARES A L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE

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>.

◆ PHENOTHIAZINES PAR VOIE PARENTÉRALE COMPAREES A D'AUTRES MEDICAMENTS 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>a,b</sup>. Les résultats des études ne sont cependant pas univoques.

- a. Méta-analyse de 10 RCT ayant comparé le traitement parentéral par phénothiazines (en général la chlorpromazine et la prochlorpérazine) avec un traitement parentéral par métoclopramide, sumatriptan, mépéridine, valproate ou kétorolac. Les phénothiazines s'avéraient plus efficaces que les autres traitements actifs en ce qui concerne le critère d'évaluation « succès clinique », tel que défini dans les études individuelles (OR= 2,04; IC à 95 % 1,25 à 3,31), mais pas en ce qui concerne la disparition complète des céphalées<sup>33,34</sup>.
- b. RCT en double aveugle incluant 68 patients qui s'étaient manifestés avec une migraine auprès d'un service d'urgences; la migraine correspondait aux critères de l'IHS. Les patients étaient randomisés entre un traitement intraveineux avec de la prochlorpérazine 10 mg + diphenhydramine 12,5 mg (pour prévenir l'acathisie) ou un traitement avec du sumatriptan 6 mg par voie sous-cutanée. Le critère d'évaluation primaire était l'intensité des douleurs mesurée sur une échelle visuelle analogue (0-100 mm) après 80 minutes. Dans le groupe traité à la prochlorpérazine, la douleur diminuait de 75 mm, dans le groupe traité au sumatriptan, la diminution était de 50 mm, une différence significative. On n'a pas rapporté d'autres critères d'évaluation plus validés<sup>39</sup>.

## 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<sup>a</sup>. 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>b</sup>.

- a. L'acupuncture comparée à l'absence de prophylaxie. Méta-analyse de 6 RCT incluant plus de 2.000 patients. L'acupuncture s'est avérée significativement plus efficace que l'absence de traitement dans la diminution de la fréquence des crises dans des études durant de 3 à 4 mois. Cet effet a également été trouvé dans 1 étude d'une durée de 9 mois<sup>41</sup>.
- b. L'acupuncture comparée à l'acupuncture "sham"; méta-analyse de 16 RCT. L'acupuncture réelle ne s'avérait pas supérieure à l'intervention factice<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>a</sup>.

- a. Dans cette étude, 147 patients (plaintes sévères et fréquentes liées à la migraine, pas de réponse à au moins 2 classes de médicaments prophylactiques, shunt gauche-droit modéré à sévère à l'échographie transthoracique, avec suspicion d'un foramen ovale perméable sous-jacent) ont été randomisés dans deux groupes: soit un implant septal était placé par cathétérisation cardiaque sous anesthésie générale (n =74), soit on effectuait une intervention chirurgicale fictive (seulement petite incision dans l'aîne) sous anesthésie générale (n=73). Les deux groupes ont dû prendre de l'aspirine et du clopidogrel pendant 3 mois après l'intervention. Le critère d'évaluation primaire (disparition complète des plaintes liées aux céphalées) n'a été atteint que chez 3 patients dans chaque groupe lors de l'évaluation après 3 à 6 mois. De même, aucune différence n'a pu être démontrée en ce qui concerne d'autres critères d'évaluation secondaires portant spécifiquement sur la migraine. Le taux de complications dans le bras d'intervention était inacceptablement élevé (6,8 % des patients contre 1,5 % dans la pratique routinière des fermetures du FOP, avec des complications pouvant mettre la vie en danger telles qu'une effusion péricardique et une hémorragie rétropéritonéale). La question se pose de savoir si le risque d'une technique interventionnelle (même si dans le meilleur des cas le taux de complication n'est que de 1,5 %) contrebalance l'effet positif de l'intervention qui n'est pas prouvé pour le moment. Le traitement antiplaquettaire nécessaire dans ce cas provoque aussi fréquemment des effets indésirables, que l'on doit également prendre en compte. Le plan de l'étude et la qualité de sa réalisation ont été fortement critiqués. Des études dont le plan a été amélioré sont en cours. Dans l'attente des résultats de ces études, l'application de cette technique interventionnelle, avec les risques qui y sont liés, dans le traitement d'une affection ne mettant pas la vie en danger telle que la migraine, n'est pas justifiable<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

#### ◆ B-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'oxyprénolol 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>9</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>.

- a. Synthèse méthodique de 7 RCT portant au total sur 2.561 patients. Durée des études: 12 à 26 semaines. Il ressort des études portant sur la migraine selon les critères de l'IHS, que le topiramate induit une diminution significative du nombre de crises migraineuses: diminution de 1,6-2,7 épisodes toutes les 4 semaines contre une diminution de 0,8-1,1 épisodes/4 semaines avec le placebo. Le nombre de patients dont la fréquence des crises diminuait d'au moins 50 % est significativement plus élevé dans les groupes traités par le topiramate (35 à 48 % contre 21 à 23 %). Les effets indésirables les plus fréquents sont des paresthésies, de la fatigue, de l'anorexie, des nausées, une perte de poids et des troubles de la mémoire<sup>48,49</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>a</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>.

- a. Dans une méta-analyse de 9 RCT portant au total sur 905 patients, on a comparé des ATC (principalement l'amitriptyline) à un placebo. En comparaison avec le placebo, un traitement avec des ATC diminuait le nombre de crises mensuelles de 1,4 crises, avec une différence significative. Les ATC s'avéraient également significativement supérieurs au placebo en ce qui concerne le critère d'évaluation « au moins 50 % d'amélioration dans l'intensité des céphalées » (RR= 1,8; IC à 95 % 1,2 à 2,6) et le recours à un traitement de secours. L'effet des ATC s'amplifiait avec le temps. Les patients traités avec des ATC rapportaient plus souvent des effets indésirables; des vertiges et une sécheresse de la bouche étaient significativement plus fréquents qu'avec le placebo<sup>53</sup>.

Il est plus difficile de se prononcer sur l'effet des *inhibiteurs sélectifs de la récapture 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'avérerait 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>a</sup>.

### 5.2.2. Etudes 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 1 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>.

- a. L'acupuncture comparée à la prophylaxie médicamenteuse: méta-analyse de 4 RCT incluant au total 780 patients. L'acupuncture a été comparée à une prophylaxie médicamenteuse ( $\beta$ -bloquants, flunarizine, valproate). En fonction du critère d'évaluation rapporté, l'acupuncture pourrait avoir un bénéfice limité. On rapporte moins d'effets indésirables dans les groupes traités par l'acupuncture<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>. Etant 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>a</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>b</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>.

- a. Cette méta-analyse incluait 19 études contrôlées par placebo (9 concernant le traitement, 10 concernant la prévention) portant sur plusieurs médicaments. La taille des populations était limitée dans les études de prévention. La qualité des études incluses est moyenne à faible.



- Pour le traitement de migraines cataméniales, une recommandation de grade B est formulée pour le sumatriptan 50 mg et 100 mg (4 études, 1 seule étude de bonne qualité) et pour le rizatriptan 10 mg (2 études de bonne qualité). Dans une méta-analyse, ces substances se sont avérées supérieures au placebo quant à la réponse liée à la douleur après 2 heures (pour le sumatriptan 100 mg: OR groupé: 4,33 (IC à 95 % 2,96 à 6,32); pour le sumatriptan 50 mg: OR groupé: 3,02 (IC à 95 % 2,08 à 4,38); pour le rizatriptan 10 mg: OR groupé: 2,34 (IC à 95 % 1,68 à 3,25)).
  - Le zolmitriptan était supérieur (2 études) au placebo (OR groupé: 2,97 (IC à 95 % 1,98 à 4,45), mais les effets indésirables étaient plus nombreux, c'est pourquoi une recommandation de grade C a été formulée dans ce cas-ci. Concernant le naratriptan, une seule étude de qualité insuffisante a été réalisée dans cette indication; on n'a donc pas formulé de recommandation pour ce médicament.
  - Sur base d'une étude de qualité suffisante, une recommandation de grade B a également été formulée pour l'acide méfénamique, un AINS non disponible en Belgique. Il s'est avéré, à une dose de 500 mg, significativement supérieur au placebo (66,6 % des patients dans le bras « AINS » ne présentaient plus de douleurs après 2 heures, contre seulement 8,3 % dans le bras « placebo » ( $p < 0,05$ ))<sup>67</sup>.
- b.
- En ce qui concerne la prévention à court terme des migraines cataméniales, les auteurs formulent une recommandation de grade B pour l'estradiol par voie transdermique (1,5 mg de gel d'estradiol par jour pendant 7 jours) sur base de 4 études de petite taille et de qualité moyenne à faible. On n'a pas pu faire de méta-analyse des résultats en raison de l'hétérogénéité de ces études. Dans 3 de ces 4 études, on rapporte significativement moins de symptômes migraineux dans le groupe estradiol.
  - Avec le frovatriptan à raison de 2,5 mg deux fois par jour pendant 6 jours (une seule étude de grande taille et de bonne qualité), l'incidence de migraines cataméniales était significativement moins élevée, par rapport au placebo (41 % contre 67 %;  $p < 0,0001$ ).
  - Avec le naratriptan à raison de 1 mg deux fois par jour pendant 5 jours (une seule étude de grande taille et de qualité moyenne), on a observé significativement moins d'épisodes de migraines cataméniales sur une période de 4 cycles, comparé au placebo (2 vs 4;  $p < 0,05$ ). Une dose plus élevée (2,5 mg deux fois par jour) ne présentait pas de bénéfice.
  - Les auteurs ont aussi inclus des études individuelles sur le naproxène, le nimésulide, les suppléments de magnésium et les phyto-estrogènes. Toutes ces études étaient de faible qualité, de sorte qu'on n'a pas pu se prononcer sur l'efficacité de ces médicaments<sup>67</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>a,b</sup>.

- a. Une étude crossover en double aveugle incluant 106 enfants de 4-16 ans; les patients étaient randomisés entre du paracétamol, de l'*ibuprofène* et un placebo. On n'a pas constaté de différences significatives entre le paracétamol et le placebo en ce qui concerne le soulagement ou la disparition complète des douleurs après 2 heures. Cette étude présente de sérieuses limites méthodologiques<sup>15</sup>.
- b. Méta-analyse de 2 RCT portant au total sur 242 enfants âgés de moins de 17 ans. L'*ibuprofène* s'avérait plus efficace que le placebo dans le soulagement des céphalées: soulagement de la douleur après 2 heures, 58 contre 38 %. Une RCT supplémentaire de petite taille, menée auprès de 32 enfants, parvient à des conclusions semblables<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>a</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<sup>b</sup>, l'élétriptan<sup>c</sup> et le zolmitriptan<sup>d</sup> 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>e</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.

- a. Méta-analyse de 5 RCT incluant au total 1.475 enfants âgés de moins de 17 ans. Le sumatriptan par voie nasale s'avérait plus efficace que le placebo dans le soulagement des céphalées après 2 heures (65 contre 51 %; RR= 1,26 (IC à 95 % 1,13 à 1,41)) et la suppression de la douleur après 2 heures (40 contre 26 %; RR= 1,56 (IC à 95 % 1,26 à 1,93)). On observait davantage d'effets indésirables légers chez les enfants traités au sumatriptan par voie nasale<sup>68</sup>.
- b. Dans une RCT incluant 360 enfants de 12 à 17 ans, on n'a pas trouvé de différence significative entre le rizatriptan et le placebo<sup>68</sup>.
- c. RCT incluant 348 enfants de 12 à 17 ans. On n'a pas trouvé de différence significative entre l'élétriptan et le placebo<sup>68</sup>.
- d. Deux RCT portant au total sur 879 enfants de 12-17 ans. On n'a pas trouvé de différence significative entre le zolmitriptan par voie orale et le placebo. Une étude dans laquelle le zolmitriptan par voie nasale s'avérait plus efficace que le placebo, a été rejetée par Clinical Evidence en raison de limites méthodologiques graves<sup>68</sup>.
- e. RCT incluant 866 enfants de 12 à 17 ans. L'almotriptan à diverses doses (6,25 mg, 12,5 mg ou 25 mg) a été comparé à un placebo. Toutes les doses d'almotriptan s'avéraient plus efficaces que le placebo pour soulager les céphalées après 2 heures: 67-73 % avec l'almotriptan contre 55 % avec le placebo. En ce qui concerne la réapparition des céphalées dans les 24 heures, on n'a pas constaté de différences significatives entre un traitement actif et un placebo. Cette étude présentait de sérieuses limites méthodologiques<sup>68</sup>.

## 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>a</sup>. Les autres  $\beta$ -bloquants n'ont pas été suffisamment étudiés.

- a. Trois RCT (118 patients; durée de 12 à 26 semaines) ayant comparé le propranolol au placebo révèlent des résultats contradictoires. Une étude ne constate pas de différence entre le propranolol et le placebo, la deuxième étude conclut que le propranolol est efficace, la troisième étude observe une aggravation de la fréquence des crises avec le propranolol<sup>68</sup>.

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

- a. Trois RCT incluant au total 309 enfants de 6 à 17 ans. Sur certains critères d'évaluation, mais pas sur tous, le topiramate s'avère plus efficace que le placebo. Les résultats des études ne sont pas univoques. Les effets indésirables étaient plus fréquents dans les groupes traités par le topiramate<sup>68-70</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 aggravera 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>a,b</sup>. On ne dispose pas de preuves concernant l'efficacité d'autres mesures médicamenteuses.

- a. Une RCT en double aveugle portant sur 100 patients avec un diagnostic de probabilité de céphalées par surconsommation de médicaments, 75 % de femmes. Pour l'arrêt du traitement médicamenteux, les patients ont été hospitalisés pendant 3 jours. Les patients ont été randomisés entre un placebo et du prednisolone à raison de 60 mg/j, à arrêter progressivement en 6 jours. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le critère d'évaluation combinant l'intensité et le nombre de jours de céphalées pendant les 6 premiers jours suivant l'arrêt du traitement médicamenteux<sup>75</sup>.
- b. Dans une RCT en double aveugle, 20 patients ont été randomisés entre du prednisolone à 100 mg/j pendant 5 jours et placebo. Dans le groupe traité activement, la durée des céphalées moyennes à sévères s'élevait à 18,1 heures par rapport à 36,7 heures dans le groupe placebo, une différence significative<sup>75</sup>.

### 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>a-c</sup>.

- a. Etude ouverte portant sur 120 patients migraineux, avec un diagnostic de probabilité de céphalées par surconsommation de médicaments et sans comorbidités. Les patients ont été randomisés en 3 groupes: (1) recommandation d'arrêter la surconsommation du médicament, (2) tentative de sevrage ambulatoire avec accompagnement, arrêt progressif du traitement par prednisolone 60 mg/j en 8 jours et traitement prophylactique personnalisé ( $\beta$ -bloquants ou antiépileptiques), ou (3), tentative de sevrage hospitalier avec

accompagnement, cure de prednisolone et administration parentérale de liquides et d'antiémétiques. On considérait comme critères d'évaluation positifs: l'absence de céphalées ou des céphalées épisodiques, et l'utilisation de médicaments symptomatiques pendant moins de 10 jours par mois. Deux mois après le sevrage, ce critère était atteint chez environ 75 % des patients, sans différence significative entre les 3 groupes<sup>73</sup>.

- b. Dans une autre étude ouverte, 56 patients ont été randomisés entre 3 stratégies de traitement pendant 5 mois: (1) sevrage polyclinique sans traitement médicamenteux prophylactique, (2) traitement prophylactique sans sevrage, ou (3) contrôle, c.-à-d. pas de traitement médicamenteux prophylactique et pas de recommandations de sevrage. Le critère d'évaluation primaire était le nombre de jours de céphalées. Après 3 et 5 mois, aucune différence significative n'a été constatée entre les 3 groupes. (DTB] Lors du suivi après 4 ans, il s'est avéré que 2/3 des patients ne présentaient pas de surconsommation médicamenteuse<sup>76</sup>.
- c. Dans une étude ouverte récente, 82 patients souffrant de céphalées par surconsommation de médicaments ont été randomisés entre sevrage hospitalier et sevrage ambulatoire. Deux mois et 2 ans après le sevrage, la diminution de la fréquence des crises et l'amélioration subjective ne différaient pas entre les deux groupes. Le nombre de répondeurs, défini comme les patients ayant progressé vers des céphalées épisodiques et qui ont pris des médicaments symptomatiques moins de 10 jours par mois, ne différait pas non plus (44 % dans les deux groupes)<sup>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>	Cardiopathie ischémique, maladie vasculaire périphérique, hypertension sévère ou non contrôlée, antécédents d'AVC ou d'AIT, grossesse et allaitement.	Dérivés de l'ergot, ISRS, millepertuis, IMAO
dérivés de l'ergot	<p><b>Fréquents:</b> nausées et vomissements.</p> <p><b>Rares mais graves:</b> vasoconstriction coronaire, ergotisme.</p>	Maladie cardio-vasculaire, affection rénale ou hépatique, hypertension sévère ou non contrôlée, grossesse et allaitement.	Triptans, sympathicomimétiques, $\beta$ -bloquants, macrolides et inhibiteurs de la protéase virale.
topiramate	<p><b>Fréquents:</b> vertiges, paresthésie, nausées, troubles cognitifs, perte de poids</p> <p><b>Rares mais graves:</b> glaucome aigu, acidose métabolique, pensées suicidaires, dépression, lithiase rénale</p>	Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives. La prudence est de mise chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.	La phénytoïne et la carbamazépine peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du topiramate. Le topiramate augmente l'excrétion d'éthinylestradiol, ce qui peut diminuer l'efficacité contraceptive d'une pilule faiblement dosée.
méthysergide	<p><b>Fréquents:</b> symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, pyrosis, douleurs abdominales), vertiges et somnolence.</p> <p><b>Rares mais graves:</b> spasmes vasculaires, réactions fibrotiques (entre autres rétropéritonéales).</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.
pizotifène	<b>Fréquents:</b> augmentation de l'appétit menant à une prise de poids, somnolence.	Rétention urinaire, affection rénale, glaucome à angle fermé, grossesse et allaitement.	Sédatifs, hypnotiques, antihistaminiques et alcool.
flunarizine	<b>Fréquents:</b> somnolence, augmentation de l'appétit avec prise de poids, dépression, symptômes extrapyramidaux.	Grossesse et allaitement, maladie de Parkinson ou symptômes extrapyramidaux, dépression.	Alcool et autres substances agissant sur le système nerveux central.

\* 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

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

### ANTIMIGRAINEUX SPÉCIFIQUES

Triptans	
almotriptan	12,5 mg à 12,5 mg
élériptan	40 mg à 40 mg
frovatriptan	2,5 mg à 2,5 mg 2,5 mg à 2,5 mg
naratriptan	2,5 mg à 2,5 mg
rizatriptan	10 mg à 10 mg
sumatriptan	50 mg à 50 mg 50 mg à 50 mg 50 mg à 50 mg 50 mg à 50 mg 50 mg à 50 mg 50 mg à 50 mg
zolmitriptan	2,5 mg à 2,5 mg 2,5 mg à 2,5 mg



euro

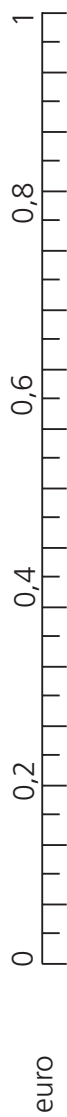
ORAL			
<b>Autres</b>			
caféine 100 mg + ergotamine 1 mg	Cafergot	100 compr. (séc.) à 100+1 mg	~0,5
dihydroergotamine	Dihyergot	100 compr. Forte (séc.) à 2,5 mg	~1
	Dystonal	30 compr. (séc.) à 2,5 mg	~1
acide acétylsalicylique 900 mg + métoclopramide 10 mg	Migpriv	20 poudre (sach.) à 900+10 mg	~1,5
<b>RECTAL</b>			
<b>Autres</b>			
caféine 100 mg + ergotamine 2 mg	Cafergot	30 supp. à 2 mg	~0,5
<b>NASAL</b>			
<b>Triptans</b>			
sumatriptan 20 mg	Imitrex	6 spray (nasal) à 1 mg	~12
<b>Autres</b>			
dihydroergotamine	Diergo	8 spray (nasal) à 0,5 mg	~1,5
<b>SOUS-CUTANÉ</b>			
<b>Triptans</b>			
sumatriptan 6 mg	Imitrex	2 amp. ser. s.c. à 6 mg	~22
<b>Autres</b>			
dihydroergotamine	Dihyergot	6 amp. i.m. - s.c. à 1 mg	~1,5

\* 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	*	
metoprolol 100 mg	*	
propranolol 80 mg	*	
<b>Antidépresseurs tricycliques</b>		
amitriptyline 25 mg	Redomex Redomex 100 compr. 40 caps. Diffucaps (lib. prolongée)	
<b>Autres</b>		
acide valproïque 600 mg	Depakine ValproateMylan 100 compr. (entér.) 50 compr. (lib. prolongée)	



### ANTIMIGRAINEUX SPÉCIFIQUES

clonidine	50 µg	Dixarit	100 compr.	à 25 µg	
flunarizine	5 mg	Flunatop Sibelium	50 caps. 28 compr. (sec.)	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. (sec.)	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, Ongering 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 acetaminophen, 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 prochlorperazine 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, Rosznagel 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: antidépresseurs améliorent la migraine chez les patients atteints de migraine chronique. *ACP J Club* 2002;136:62. Comment on: Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, et al. Treatment of chronic headache with antidépresseurs: a meta-analysis. *Am J Med* 2001;111:54-63.
53. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidépresseurs and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c5222.
54. Holroyd KA. Tricyclic antidépresseurs 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 hybridus 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, Blopress) 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'antimigraineux. *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.