

Antimigraineux

Mise à jour janvier 2005

(date de recherche jusqu'au 1^{er} décembre 2004)

Une information surlignée signifie qu'il y a des modifications dans la Fiche de transparence

1. Traitement de la crise migraineuse

Depuis le début de la publication de la Fiche de transparence (janvier 2003), plusieurs nouvelles études et revues systématiques concernant les **triptans** ont été publiées.

- Les triptans sont plus efficaces qu'un placebo dans le traitement des crises migraineuses. L'efficacité est dépendante de la dose-d^{1,2,3}. Les effets indésirables sont également dépendants de la dose⁴.
- L'efficacité de différents triptans a été comparée dans une série de RCTs. Les résultats de ces études ne sont pas univoques. Dans plusieurs études randomisées, des différences ont été constatées entre les différents triptans quant à leur efficacité et leurs effets indésirables⁵. L'impact clinique de ces différences est toutefois très limité dans la pratique⁶.
- On ne peut pas affirmer avec certitude que la classe des triptans est supérieure aux médicaments non spécifiques de la migraine comme les AINS. Il existe peu de comparaisons directes entre les deux groupes. A côté des études déjà mentionnées dans la Fiche de transparence, seule une nouvelle RCT a été retrouvée dans nos sources. L'AINS semblait supérieur, mais cette étude présente des lacunes méthodologiques importantes.
 - a. RCT en double-aveugle de type croisé pendant 4 crises migraineuses portant sur 257 patients, dont seuls 160 ont terminé l'étude. Traitements administrés par voie orale analysés: kétoprofène 75 mg versus kétoprofène 150 mg versus zolmitriptan 2,5 mg versus placebo. Critère d'évaluation primaire: nombre de patients présentant un soulagement des céphalées 2 heures après l'administration. Le kétoprofène 75 mg a semblé plus efficace que le zolmitriptan, mais il n'y avait pas de différence entre le kétoprofène 150 mg et le triptan⁷.

Une **hypothèse** est étudiée actuellement concernant le rôle d'un neuropeptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) dans le mécanisme d'apparition de la migraine. Dans une étude, l'effet du blocage de ce peptide par BIBN 4096 a semblé être significativement supérieur à celui d'un placebo^a.

- a. RCT en double-aveugle portant sur 126 patients, administration intraveineuse de doses entre 0,25 et 10 mg. Taux de réponse après 2 heures = 60% versus placebo 27%. Effets indésirables= 20% versus placebo 12% (pas de test statistique). On a signalé principalement des paresthésies, pas d'effets indésirables graves⁸.

2. Prophylaxie médicamenteuse des crises de migraine

- Le propranolol est un des médicaments le plus prescrit pour la prophylaxie de la migraine. Une nouvelle revue Cochrane a regroupé les preuves scientifiques disponibles. Par rapport au placebo, le propranolol est plus efficace à court terme (généralement 4 semaines). Le propranolol diminue principalement la fréquence des crises migraineuses, son effet sur l'intensité des céphalées est faible. Il n'est pas établi si l'effet du propranolol se maintient, à l'arrêt du traitement. Aucune différence d'efficacité n'a été constatée, lorsque le propranolol est comparé à d'autres β -bloquants, antagonistes du calcium, antidépresseurs, vasodilatateurs et neuroleptiques. Toutefois, il s'agit souvent de petites études présentant des lacunes méthodologiques^a.
 - a. Méta-analyse de 26 RCTs versus placebo et de 47 RCTs versus autres produits portant sur un total de 5.072 adultes. Durée médiane du traitement: 12 semaines⁹.

- Une petite étude a analysé l'efficacité des **sartans** dans la prophylaxie de la migraine. Par rapport au placebo, le candesartan, un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II, diminue significativement le nombre d'heures et de jours avec migraine^a. Des études supplémentaires sont nécessaires¹¹.
 - a. RCT en double-aveugle portant sur 65 patients souffrant de 2-6 crises migraineuses par mois; candesartan 16 mg/j versus placebo pendant 12 semaines. Résultat: nombre de jours avec céphalées/12 semaines: 13,6 (candesartan) versus 18,5 (placebo); p=0,001¹⁰.

- L'efficacité du valproate sodique dans la prophylaxie de la migraine a déjà été discutée dans la Fiche de transparence. L'efficacité d'autres antiépileptiques dans cette indication a également été analysée. Une revue Cochrane présente les données scientifiques disponibles.

- Un traitement par le topiramate diminue la fréquence des crises migraineuses^a. La gabapentine est également plus efficace qu'un placebo en ce qui concerne la diminution de la fréquence des crises^b. La lamotrigine n'est pas plus efficace que le placebo^c. L'ensemble des résultats montre un effet significatif des antiépileptiques en tant que classe^d. Le nombre de crises diminue de 1 à 2 par mois. Il semble que l'ordre de grandeur de l'effet des antiépileptiques corresponde à celui des autres produits prophylactiques. Des études comparatives en ce qui concerne leur efficacité et leurs effets indésirables s'avèrent nécessaires pour déterminer la place exacte des antiépileptiques dans la prophylaxie de la migraine. Les nausées représentent un problème en cas d'utilisation du valproate sodique. La topiramate peut entraîner des paresthésies.
 - a. Méta-analyse de 3 RCTs portant sur 514 patients. Le traitement par topiramate 100/200 mg entraîne une diminution de la fréquence des crises migraineuses: différence moyenne standard (SMD) -0,37 (-0,54 à -0,19). Nombre de patients avec diminution $\geq 50\%$ de la fréquence des crises migraineuses: OR= 3,65 (2,47 à 5,38)¹². Cette méta-analyse reprend également une étude parue dans le JAMA en 2004¹³.
 - b. 1 étude portant sur 87 patients; le traitement par gabapentine entraîne une diminution significative de la fréquence des crises migraineuses. SMD= -1,94 (-2,55 à -1,33)¹².
 - c. 1 étude portant sur 77 patients: aucun effet de la lamotrigine¹².
 - d. Méta-analyse de 15 études portant sur 2024 patients. Diminution de la fréquence de la migraine: SMD= -0,60 (-0,93 à -0,26)¹².

- La place de la phytothérapie dans la prophylaxie de la migraine n'est toujours pas claire. Une méta-analyse n'a pas pu démontrer un effet de la «Grande Camomille» (Tanacetum parthenium) par rapport au placebo. L'utilisation de la grande camomille ne semble pas poser de problèmes importants d'innocuité. Une seule étude a prouvé l'efficacité des préparations à base de Tussilago petasites ou «Herbe à teigneux» (ancien nom: Petasites hybridus); elle présente des lacunes méthodologiques importantes. Le produit pourrait être hépatotoxique et son utilisation ne se justifie donc pas^b. La vente de ce produit est actuellement interdite en Belgique, que ce soit comme médicament, ou comme denrée alimentaire.
 - a. Méta-analyse de 5 RCTs en double-aveugle, contrôlées par placebo portant sur un total de 343 patients¹⁴.
 - b. Etude clinique randomisée portant sur 60 patients. Même une analyse post-hoc effectuée par le fabricant n'a pu montrer un avantage pour Petasites hybridus. Aucune étude plus importante n'a été publiée¹⁵.

2. Prophylaxie non médicamenteuse des crises de migraine

- Les données concernant l'efficacité de la physiothérapie dans la prophylaxie de la migraine sont limitées. Il existe des preuves scientifiques concernant l'efficacité de certaines formes de physiothérapie. Des études supplémentaires sont nécessaires. Une revue Cochrane^a a comparé différentes formes de la physiothérapie entre elles, par rapport à un placebo ou à une prophylaxie médicamenteuse.
- Il ressort d'une étude^b effectuée en médecine générale chez des patients présentant des céphalées chroniques, surtout migraineuses, qu'un traitement par acupuncture pendant 3 mois apporterait, même après un an, de meilleurs résultats qu'un traitement médicamenteux prescrit par le médecin généraliste. Il n'y a toutefois pas eu de SHAM-acupuncture dans le groupe contrôle.

- a. Méta-analyse de 7 RCTs portant sur un total de 1.593 patients. Les traitements étudiés sont: manipulation de la colonne vertébrale, diathermie pulsée, TENS, prophylaxie médicamenteuse et placebo. Une sommation des résultats n'est pas possible étant donné l'hétérogénéité des études. Il ressort d'une étude de bonne qualité méthodologique, que la manipulation de la colonne vertébrale représente une option thérapeutique avec un effet à court terme semblable à celui de l'amitriptyline, et ceci avec moins d'effets indésirables. La combinaison des deux traitements ne semble pas offrir de bénéfice supplémentaire. Les autres options thérapeutiques pour lesquelles il existe des preuves bien que plus faibles sur la diminution de la douleur sont la diathermie pulsée par rapport au placebo et la TENS par rapport à la relaxation¹⁶.
- b. RCT pragmatique portant sur 401 patients souffrant de céphalées chroniques, principalement migraineuses. Intervention: acupuncture (jusqu'à 12 sessions) versus contrôle (consultation et traitement médicamenteux). L'acupuncture entraîne une diminution de 22 (8-38) jours avec céphalées par an (p=0,0002). L'étude présente un taux d'abandon élevé (25%) et il n'y a pas d'analyse séparée des patients migraineux^{17, 18}.

3. La migraine chez l'enfant

- Plusieurs synthèses méthodiques de bonne qualité méthodologique, rassemblant les preuves scientifiques concernant le traitement et la prophylaxie de la migraine chez l'enfant, sont parues après la publication de la Fiche de transparence.
- Deux études contrôlées par placebo ont été réalisées dans le traitement aigu: une étude a comparé l'ibuprofène par rapport au paracétamol, la deuxième a comparé l'ibuprofène par rapport à un placebo. La qualité méthodologique des deux études est insuffisante^{19,20}. L'utilisation de la métoclopramide chez l'enfant est déconseillée en raison du risque de dystonie¹⁹. Il n'existe pas suffisamment de preuves scientifiques concernant l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent de triptans administrés par voie orale ou nasale²⁰. Les résultats des études disponibles sont inconsistants^a. En Belgique, les triptans ne sont pas enregistrés pour l'usage pédiatrique.

- a. Dans 1 RCT portant sur 31 enfants entre 8 et 16 ans, aucun effet du sumatriptan administré oralement n'a pu être montré¹⁹. Une étude portant sur 360 enfants entre 12 et 17 ans ne montre aucune différence entre le rizatriptan administré oralement et le placebo en ce qui concerne la disparition complète ou partielle de la douleur²⁰. Deux RCTs sur le sumatriptan nasal: dans une étude portant sur 653 enfants entre 12 et 17 ans, seule la dose de 5 mg de sumatriptan réduit efficacement la sévérité de la douleur; aucun effet n'a pu être montré pour les doses 10 et 20 mg. Dans une deuxième RCT portant sur 14 enfants plus jeunes que 10 ans, le sumatriptan a semblé être supérieur au placebo en ce qui concerne l'amélioration du score de la douleur et la disparition complète de la douleur¹⁹.

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

- Chez l'enfant, un rythme de sommeil perturbé peut entraîner une migraine. C'est pourquoi il est important de rétablir ce rythme^a.
- L'efficacité de la flunarizine a déjà été discutée dans la Fiche de transparence.
- Les résultats de trois RCTs comparant le propranolol au placebo sont contradictoires^b.
- Une petite étude n'a pu montrer aucun effet préventif de la pizotifène sur le nombre et la durée des crises migraineuses chez l'enfant¹⁹.
- Certaines données scientifiques indiquent que l'autotraitement via la gestion du stress peut réduire la sévérité et la fréquence des crises²⁰.
- Il n'existe pas d'étude de bonne qualité méthodologique sur l'efficacité de la phytothérapie¹⁹.
 - a. 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 a pas été influencée²¹.
 - b. Trois RCTs portant sur un total de 118 patients; durée 12 à 26 semaines. Une étude ne trouve pas de différence entre le propranolol et le placebo, la deuxième étude montre l'efficacité du propranolol, la troisième étude constate une aggravation de la fréquence des crises sous propranolol^{19,20}.

Références

1. Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ, Moore RA. Eletriptan for acute migraine. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
2. Oldman AD, Smith LA, McQuay HJ, Moore RA. Rizatriptan for acute migraine. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

3. McCrory DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
4. Anonymous. Prescrire en questions. Interactions médicamenteuses de l'élétriptan: une omission dans la revue Prescrire, et un RCP discutable. La Revue Prescrire 2004;24:556.
5. Roon KI, Ferrari MD. Triptanen en hun plaats in de aanvalsbehandeling van migraine. Geneesmiddelenbulletin 2004;38:33-40.
6. Morillo LE. Migraine headache. Clin Evid 2004;11:1696-1719.
7. Anonymous. Kétoprofène. Nouvelle indication dans la crise de migraine: sans consistance. La Revue Prescrire 2004;645-7.
8. Olesen D, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko L. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. N Engl J Med 350;11:1104-10.
9. Linde K, Rosznagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
10. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotension II receptor blocker. JAMA 2003;289:65-9.
11. Anonymous. Candesartan (Atacand, Blopess) zur Migräneprophylaxe? Arzneitelegramm 2003;34:77.
12. Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
13. Brandes L, Saper JR, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, Neto W, Schwabe S, Jacobs D. Topiramate for migraine prevention. A randomised controlled trial. JAMA 2004;291:965-73.
14. Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
15. Anonymous. Pestwurz (Petadolex)-leitlinien-gerechter Therapiestandard? Arzneitelegramm 2004;35:43
16. Bronfort G, Nilsson N, Haas M, Evans R, Goldsmith CH, Assendelft WJ, Bouter LM. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
17. Vickers AJ, Rees RW, Zollman CE, McCarney R, Smith C, Ellis N, Fischer P, Van Haselen R. Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomised trial. BMJ 2004;328:744-7.
18. Anonymous. Akupunktur versus Standardtherapie bei Kopfschmerzen. Wirksamkeit and Kosten/Nutzen-Analyse. Arzneimittelbrief 2004;638:52-3.
19. Anonymous. Managing migraine in children. Drug and Therapeutics Bulletin 2004;42:25-28
20. Barnes N, Millman G, James E. Managing migraine in children. Clin Evid 2004;11:452-9.
21. 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.

LES FICHES DE TRANSPARENCE

But

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

Méthodologie

▪ RUBRIQUES PROPOSÉES SYSTÉMATIQUEMENT

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

▪ SOURCES UTILISÉES SYSTÉMATIQUEMENT

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

Antimigraineux

Janvier 2003

Introduction

A l' «ère des triptans », le traitement de la migraine est-il encore un problème? Quelle est la différence d'efficacité entre les triptans et les analgésiques classiques et entre les triptans eux-mêmes? Y a-t-il encore une place pour l'ergotamine ? Comment tous ces produits se placent-ils en fonction du prix? Quelles sont les indications de la prophylaxie et quelle est l'approche la plus efficace et sûre?

C'est à ces questions et à d'autres que cette fiche de transparence veut apporter une réponse afin d'aider le médecin et le pharmacien à faire un choix bien réfléchi, basé sur les preuves disponibles après les études cliniques.

1. Définition et épidémiologie

La migraine se définit par des crises répétées de céphalées pulsatiles, d'intensité modérée à sévère, s'accompagnant le plus souvent de nausées et/ou de vomissements¹. Les crises sont plus intenses lors d'efforts physiques^{1,15}. Dans 20% des cas, les crises migraineuses débutent par une phase d'aura. La présence d'une aura, d'une céphalée unilatérale ou d'intolérance à la lumière, au bruit ou à une odeur 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 de la migraine chez les hommes varie entre 2 à 10%, chez les femmes entre 5 à 25%; elle diminue après l'âge de 45-50 ans¹. Cinq pour cent de la population totale a au moins 18 «jours de migraine» par an, et 1% a au moins une crise par semaine¹⁴. Les premières crises de migraine peuvent survenir à un jeune âge. Ainsi, le pic d'incidence de la migraine sans aura se situe à l'âge de 10-11 ans chez les garçons et à l'âge de 14-17 ans chez les filles. Le pic d'incidence de la migraine avec aura se situe à un âge encore plus jeune^{1, 15}.

2. Evolution naturelle - Objectif du traitement

La crise migraineuse se résout spontanément. Le but de la prophylaxie et du traitement de la crise migraineuse consistera donc à limiter le nombre de crises migraineuses et à réduire l'intensité et la durée de celles-ci, et ce, avec un minimum d'effets indésirables¹.

L'indication des mesures prophylactiques est déterminée par la fréquence, la durée, la sévérité des crises et par le taux de succès du traitement. On peut envisager une prophylaxie antimigraineuse chez les patients présentant deux accès ou plus par mois, chez les patients présentant des crises prolongées et sévères et dans le cas où le traitement des crises s'avère d'une efficacité insuffisante. Le traitement prophylactique réduit la sévérité et la fréquence des crises, il ne peut toutefois pas les empêcher complètement. Après l'instauration de la prophylaxie, la situation doit être réévaluée tous les 3 mois^{4a, 5, 15}.

3. Quels sont les critères de jugement pertinents dans l'évaluation de la thérapie?

D'après l'International Headache Society (IHS), c'est l'absence de céphalées, 2 heures après la prise du médicament, qui est le critère idéal^{1, 5}. Les symptômes gastro-intestinaux constituent un facteur limitant des activités quotidiennes du patient. Ainsi, la prise en charge de ces symptômes est également un critère d'évaluation important^{4a}.

Dans la plupart des essais, on trouve en fait surtout les critères d'évaluation suivants¹:

- diminution ou suppression des céphalées dans un intervalle de temps déterminé, la plupart du temps 2 à 4 h après la prise de la médication;
- recours ou non à un traitement de secours (utilisation d'antalgiques, autres que ceux utilisés dans l'étude);
- récurrence ou non des céphalées dans les 24 à 48 heures.

Dans le traitement prophylactique, on trouve surtout les critères d'évaluation suivants^{4a}:

- diminution de la fréquence de la migraine;
- diminution de l'intensité et/ou de la durée des crises.

4. Traitement de la crise migraineuse

4.1. Possibilités thérapeutiques décrites dans la littérature consultée

en italique: pas de preuve d'efficacité convaincante retrouvée dans la littérature consultée

**: la migraine n'est pas mentionnée comme indication dans les notices belges*

Traitements non médicamenteux



- *repos au lit/sommeil dans une pièce sombre et silencieuse*
- *applications de glace sur le front ou sur les tempes*
- *techniques de relaxation*
- *acupuncture*

Traitements médicamenteux



Traitements non spécifiques de la migraine:

- paracétamol* ou acide acétylsalicylique* associés ou pas au métoclopramide, au dompéridone ou à la caféine
- certains AINS (diclofénac sodique, ibuprofène*, naproxène sodique et flurbiprofène*)

Traitements spécifiques de la migraine:

- triptans
- ergotamine

4.2. Traitement non médicamenteux

Le repos au lit/sommeil dans une pièce sombre et silencieuse et l'application de glace sur le front ou sur les tempes sont décrits comme traitements non médicamenteux, mais apparaissent difficile à évaluer¹⁵.

En ce qui concerne le traitement non médicamenteux des crises migraineuses (relaxation, acupuncture), aucune étude contrôlée de qualité suffisante n'a été retrouvée dans la littérature consultée. Il n'est donc pas possible de se prononcer quant à leur efficacité.

4.3. Traitement médicamenteux

◆ EFFICACITÉ PAR RAPPORT AU PLACEBO

L'effet placebo est important dans tous les essais (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^{4a, 6a}.

Acide acétylsalicylique - paracétamol

Il ressort des plusieurs études randomisées que l'acide acétylsalicylique, à raison d'une dose de 650-1000 mg, est plus efficace en cas de migraine que le placebo. Un soulagement de la douleur a été obtenu chez 55 à 74% des patients par rapport à 24 à 37% dans le groupe placebo¹.

Par rapport au placebo, le paracétamol (1000 mg) est plus efficace pour le soulagement et la suppression de la douleur migraineuse (respectivement 57.8% et 22.4 % pour le paracétamol versus respectivement 38.7% et 11.3% pour le placebo). La photophobie, la phonophobie et le recours à un traitement de secours ont également diminué dans une étude¹⁰.

Il ressort d'un essai de taille importante que l'association paracétamol (500 mg) + l'acide acétylsalicylique (500 mg) + caféine (130 mg) soulage un plus grand nombre de patients (59% versus 33% sous placebo). Le recours à un traitement de secours est moins fréquent. L'association s'avère également supérieure en ce qui concerne la suppression des céphalées et la diminution des nausées, des vomissements et de la photophobie^{4b, 8a, 9a}.

L'association de paracétamol et de codéine soulage également les céphalées. L'association d'un opiacé augmente cependant le risque d'effets indésirables (y compris l'apparition d'une dépendance et de céphalées rebond)¹⁵.

Le dompéridone et le métoclopramide sont souvent ajoutés aux analgésiques pour soulager les nausées et pour stimuler la motilité gastro-intestinale (meilleure résorption du médicament).

L'association fixe d'acétylsalicylate de lysine et de métoclopramide est significativement plus efficace qu'un placebo pour soulager les céphalées, les nausées et

les vomissements, tandis que pour l'acide acétylsalicylique seul, cela ne vaut que pour le soulagement des céphalées. On ne sait pas si l'administration de métoprocloramide un peu avant la prise d'acide acétylsalicylique est plus efficace, comme le présumant certains auteurs^{2c, 3a, 4c}.

Antiinflammatoires non stéroïdiens

Par rapport au placebo, le diclofénac (50 à 100 mg), l'ibuprofène (400 à 1200 mg), le naproxène (750 à 1000 mg) et le flurbiprofène (150 à 300 mg) soulagent les céphalées chez un plus grand nombre de patients (27 à 72% sous AINS versus 19 à 50% sous placebo). Dans la plupart des études, le nombre de patients était limité, les critères d'évaluation principaux et d'inclusion n'étaient pas conformes à ceux recommandés par l'IHS et la posologie utilisée était assez élevée¹.

Dérivés de l'ergot

Comme souvent pour des médicaments plus anciens, il existe peu d'essais rigoureux sur l'efficacité de l'ergotamine par rapport au placebo. Dans quelques études un effet favorable a été démontré. L'interprétation des données est toutefois difficile étant donné que l'on n'a pas tenu compte des critères d'inclusion et d'évaluation, recommandés par l'IHS¹. L'absorption de l'ergotamine après administration orale est faible. Elle peut être améliorée en l'administrant par voie rectale ou en l'associant à de la caféine^{4a}.

Dans la littérature consultée, on n'a pas retrouvé des données sur l'administration sous-cutanée ou par voie orale de dihydroergotamine par rapport au placebo. Dans des essais cliniques, la dihydroergotamine administrée sous forme de solution nasale est plus efficace qu'un placebo. L'absorption après administration nasale de dihydroergotamine est relativement rapide (mais un peu plus lente qu'après administration intramusculaire ou sous-cutanée)^{3b}.

Triptans

Environ 2/3 à 3/4 des patients traités par triptans (sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan, élétriptan et almotriptan) rapportent *un soulagement* des céphalées par rapport à environ 1/3 des patients sous placebo. Les céphalées réapparaissent dans 24 à 48 h chez 30 à 50% des patients traités par triptans (versus 20 à 40% sous placebo)^{1, 2a, 2b, 3a, 3c-3g, 4d-4j, 6b, 7, 8b-8e, 15}.

Dans ces études où la suppression de la douleur et l'effet sur *les signes associés de la crise migraineuse* (nausées, vomissements, photophobie, phonophobie) ont été évalués, les triptans ont été la plupart du temps plus efficaces que le placebo^{3c, 3f, 3g, 8c, 8d}. La perte de productivité due à la migraine est aussi plus limitée¹¹.

Par rapport au placebo, les triptans présentent peu de différences en ce qui concerne leur efficacité et leurs effets indésirables. Il y a bien sûr des différences

en ce qui concerne la voie d'administration, la pharmacocinétique, la rapidité d'action et le coût du traitement^{4g-4i}.

L'administration sous-cutanée est plus efficace que les autres voies d'administration^{2a}. L'administration par voie rectale ou par solution nasale représente une alternative pour les patients qui, à cause de nausées, ne savent pas prendre de médicament par voie orale ou ne souhaitent pas d'injection sous-cutanée^{4d}.

Comme pour tout traitement de la migraine, il est recommandé d'administrer les triptans le plus tôt possible lors de l'apparition d'une crise. Dans plusieurs études, il a toutefois été observé qu'une administration plus tardive pendant la crise, reste également efficace^{3c, 3d}. L'administration de sumatriptan pendant la phase d'aura n'arrête pas la progression de la crise migraineuse^{3d}.

Les études montrent que l'efficacité des triptans se maintient, même après des administrations répétées. L'échec des triptans dans une crise migraineuse ne signifie pas qu'ils ne seront plus efficaces lors de crises migraineuses ultérieures^{3d}.

L'administration d'une deuxième dose d'un triptan pendant une même crise migraineuse qui ne réagit pas à une première dose, est déconseillée. On peut cependant essayer une deuxième dose en cas de réapparition des céphalées, en respectant un intervalle de 2 heures au moins (4 heures pour le naratriptan)⁵.

◆ ESSAIS COMPARATIFS ENTRE LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DANS LA CRISE MIGRAINEUSE

Triptans versus acide acétylsalicylique

Trois études cliniques et une revue systématique, ont comparé le sumatriptan et l'acide acétylsalicylique (en association ou non au métoclopramide). La dose d'acide acétylsalicylique était assez élevée (de 650 à 900 mg). Pour des crises uniques, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre le sumatriptan et l'acide acétylsalicylique. Lors d'une deuxième ou d'une troisième crise migraineuse, le sumatriptan a soulagé un plus grand nombre de patients. Dans une étude, les récurrences de céphalées étaient plus fréquentes après un traitement par le sumatriptan tandis que dans l'autre étude, il n'y a pas eu de différence. Par rapport à l'acide acétylsalicylique, des effets indésirables, souvent plus graves, surviennent plus fréquemment chez les patients traités par sumatriptan^{1, 2c, 3c, 3e, 3h, 4a, 4c, 7, 8f, 15}.

Peu d'études comparant d'autres triptans et l'acide acétylsalicylique ont été publiées. Récemment une étude dans laquelle le zolmitriptan 2,5 mg par voie orale à été comparé à l'acide acétylsalicylique 800-1000 mg par voie orale + métoclopramide 10 mg a été publiée. Il en ressort que chez les patients atteints de migraine sévère, l'administration immédiate de zolmitriptan est plus efficace que l'essai d'un traitement par l'acétylsalicylique en association au métoclopramide (soulagement des céphalées chez 53% versus 36% des patients)¹.

Triptans versus AINS

Il ressort de trois études que l'administration sous-cutanée de sumatriptan est plus efficace que les AINS en ce qui concerne le soulagement des céphalées après 2 heures. En cas d'administration de sumatriptan par voie orale, aucune différence n'a pu être démontrée par rapport aux AINS^{1, 4k, 8e}.

Triptans versus dérivés de l'ergot

Il ressort des résultats d'une étude clinique dans laquelle l'association d'ergotamine 2 mg et de caféine 200 mg par voie orale a été comparée au sumatriptan 100 mg par voie orale, que le sumatriptan apporte un soulagement de la douleur chez un plus grand nombre de patients (48% pour l'ergotamine versus 66% pour le sumatriptan). Le recours à un traitement de secours est plus élevé avec l'ergotamine, mais le taux de céphalées récidivantes est plus élevé chez les patients traités par sumatriptan (41% pour le sumatriptan versus 30% pour l'ergotamine). Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la fréquence des effets indésirables^{1, 3e, 7, 14}.

Deux des trois études qui ont comparé le sumatriptan par voie sous-cutanée et la dihydroergotamine par voie sous-cutanée, montrent un soulagement plus fréquent de la douleur et des nausées avec le sumatriptan. Les céphalées réapparaissent plus souvent après l'utilisation de sumatriptan^{1, 7, 15}.

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 dihydroergotamine¹⁵.

Triptans entre eux

Les essais cliniques montrent peu de différence d'efficacité et d'innocuité entre les triptans eux-mêmes^{1, 3f, 3g, 4e-4g, 4i, 4j, 5}. Des doses de 80 mg d'élétriptan et de 40 mg de rizatriptan sont plus efficaces que le sumatriptan 100 mg, mais provoquent plus d'effets indésirables^{1, 4e, 4f, 5}. Lors d'un traitement par le naratriptan 5 ou 7,5 ou 10 mg versus sumatriptan 100 mg, les céphalées sont réapparues moins souvent dans le groupe traité par le naratriptan. L'efficacité a cependant été mesurée 4 heures après l'administration au lieu de 2 heures après l'administration comme c'est le cas dans toutes les autres études sur les triptans^{1, 3g, 5}.

Un essai comparant le rizatriptan 10 mg par voie orale au zolmitriptan 2,5 mg par voie orale, ne révèle aucune différence d'efficacité¹.

L'efficacité et les effets indésirables des différents triptans par voie orale ont fait l'objet d'une méta-analyse publiée récemment (53 études). Le sumatriptan 100 mg a servi de produit de référence. Par rapport au sumatriptan, le rizatriptan 10 mg et l'almotriptan 12,5 mg ont été un peu plus efficaces en ce qui concerne la suppression complète des céphalées sans recours à un traitement de secours. Concernant les autres critères d'évaluation, aucune différence n'a pu être constatée entre les triptans¹².

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature consultée, d'essais comparant le sumatriptan par voie sous-cutanée aux autres triptans par voie orale.

Dérivés de l'ergot versus AINS

Trois études comparant l'efficacité du naproxène et de l'ergotamine (par voie orale) ont été retrouvées. Dans deux de ces trois études, le naproxène a été plus efficace en ce qui concerne le soulagement des céphalées, mais sans différence en ce qui concerne l'utilisation d'un traitement de secours. L'ergotamine a entraîné plus d'effets indésirables et d'abandons de traitements^{1,7}.

Dérivés de l'ergot versus ergotamine+métoclopramide

L'association de métoclopramide et d'ergotamine par voie orale ne montre pas de différence en ce qui concerne le soulagement des céphalées (une étude)¹.

Dérivés de l'ergot versus opiacés

Dans deux études, l'administration intraveineuse de dihydroergotamine + métoclopramide a été comparée à l'administration intramusculaire d'un analgésique narcotique (mépéridine). Une étude n'a pas pu montrer de différence d'efficacité tandis que dans l'autre étude, la dihydroergotamine + métoclopramide a été plus efficace^{6c,7}.

Acide acétylsalicylique versus dérivés de l'ergot

Une étude a montré que l'administration par voie orale de l'acide acétylsalicylique + métoclopramide est plus efficace dans le soulagement des céphalées que la dihydroergotamine par voie orale^{2c,3h}. Dans une autre étude cependant, aucune différence n'a pu être démontrée entre l'acide acétylsalicylique par voie intraveineuse et l'ergotamine par voie sous-cutanée¹.

Acide acétylsalicylique versus paracétamol

Peu d'études ont comparé l'efficacité de l'acide acétylsalicylique et du paracétamol⁷. Dans une étude, dans laquelle l'association de paracétamol et de codéine a été comparée à l'acide salicylique, il n'y a pas eu de différence entre les deux traitements^{1,7}.

Acide acétylsalicylique versus acide acétylsalicylique + métoclopramide

L'association de métoclopramide à l'acide acétylsalicylique n'apporte aucun avantage supplémentaire en ce qui concerne le soulagement des céphalées^{1,3h}.

Paracétamol versus AINS

Le diclofénac par voie intramusculaire est plus efficace que le paracétamol par voie intramusculaire (une étude)¹. Deux études ont comparé le paracétamol et l'ibuprofène.

Dans une étude l'AINS a été plus efficace. Dans l'autre étude, il n'y a eu aucune différence^{1, 7, 9b}.

AINS entre eux

Sur base de la littérature consultée, il n'existe aucune étude bien effectuée dans laquelle les AINS ont été comparés entre eux dans le traitement de la migraine⁷.

5. Prophylaxie des crises de migraine

5.1. Traitements prophylactiques envisageables selon la littérature consultée

en italique: pas de preuve d'efficacité convaincante retrouvée dans la littérature consultée

**: la migraine n'est pas mentionnée comme indication dans les notices belges*

Traitements non médicamenteux



- *éviter les facteurs déclenchants*
- *physiothérapie: massage, exercices, électrothérapie*
- techniques de relaxation combinées au biofeedback
- *chiropraxie*
- acupuncture (par rapport au traitement médicamenteux)
- *psychothérapie*

Traitements médicamenteux



Traitements non spécifiques:

- certains β -bloquants sans activité sympathicomimétique intrinsèque (propranolol, aténolol*, timolol* et métoprolol)
- certains antagonistes du calcium: flunarizine, *vérapamil**, *nimodipine** et *nifédipine**
- valproate de sodium*
- certains antidépresseurs: antidépresseurs tricycliques*, *ISRS**
- *clonidine*
- autres: riboflavine*, lisinopril*, *homéopathie, phytothérapie*

Antimigraineux spécifiques:

- antisérotoninergiques: pizotifène et méthysergide
- *oxétorone*

5.2. Prophylaxie non médicamenteuse

Lorsqu'il paraît clair que des facteurs déclenchants ou des problèmes psychosociaux sont en cause, il faut, à côté du traitement médicamenteux, y prêter attention.

Il n'est pas prouvé scientifiquement que certains aliments peuvent provoquer une crise migraineuse^{4m}. Lorsque le patient établit une relation entre certains aliments et la migraine, l'éviction de ceux-ci peut néanmoins être envisagée¹⁵.

Chez les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux et qui sont sujettes à des crises migraineuses plus fréquentes durant la semaine d'arrêt, la nécessité de continuer à prendre la pilule doit être évaluée. En cas d'aggravation de la migraine par les contraceptifs, une autre pilule de composition hormonale différente peut être essayée^{4a, 15}.

Les effets de la physiothérapie, de la chiropraxie, de l'acupuncture et de la psychothérapie n'ont fait l'objet que de peu de publications et les résultats ne sont pas univoques^{2d, 8g, 15}. Il ressort toutefois des résultats des méta-analyses et d'une revue systématique que le biofeedback en association ou non à une relaxation musculaire est efficace dans la prophylaxie de la migraine^{2d, 8g, 15}.

5.3. Prophylaxie médicamenteuse

◆ EFFICACITÉ DES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES PAR RAPPORT À UN PLACEBO

β-bloquants

Dans la prophylaxie à long terme de la migraine, les β-bloquants ont été les mieux étudiés et les β-bloquants sans activité sympathicomimétique intrinsèque sont les plus efficaces^{3i, 3j, 15}. Il ressort d'une méta-analyse que, par rapport au placebo, le propranolol (80-160 mg) diminue de 44% la fréquence, la durée et l'intensité des crises migraineuses^{5, 15}. L'aténolol (100 mg), le timolol (20-30 mg) et le métoprolol (100-200 mg) sont également efficaces³. Par contre, l'acébutolol, le pindolol, l'oxyprenolol et l'alprénolol ne sont pas plus efficaces que le placebo^{2e}. La dose de β-bloquants doit être augmentée progressivement, en fonction de la réponse du patient et des effets indésirables éventuels⁵.

Antagonistes de la sérotonine

- Pizotifène: 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^{2e, 5}.
- Méthysergide: le méthysergide a une efficacité prophylactique prouvée sur la fréquence des crises migraineuses. Cependant, en raison de ses effets indésirables potentiels graves (fibrose rétropéritonéale, vasoconstriction des artères principales et secondaires), ce traitement ne doit être que rarement envisagé^{2e, 4a, 5}.
- Oxétorone: dans la littérature consultée, aucune donnée n'a été retrouvée sur l'efficacité ou les effets indésirables de l'oxétorone.

Valproate de sodium

Dans la prophylaxie de la migraine, l'efficacité du valproate de sodium a été démontrée dans plusieurs études. Chez 43 à 50% des patients qui ont pris du valproate de sodium, une réduction de plus de la moitié du nombre de crises migraineuses a été observée (versus 14% dans le groupe placebo). La dose utilisée dans la prophylaxie de la migraine est en général de 600 mg/jour, ce qui est beaucoup 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 il ne faut pas négliger le risque de tératogénicité^{2e, 5, 8h, 8i, 15}.

Clonidine

Etant donné les résultats contradictoires des études, la place réservée à la clonidine dans la prophylaxie de la migraine n'est pas claire^{2e, 4a, 5}.

Antagonistes du calcium

- Flunarizine: l'utilisation de la flunarizine dans la prophylaxie de la migraine a été largement étudiée. Dans la plupart des études, la flunarizine diminue le nombre de crises migraineuses d'environ 50%. Aucun effet sur la durée ni sur l'intensité des crises n'a été observé. L'efficacité prophylactique n'apparaît clairement qu'après environ 2 mois de traitement^{3k, 15}. Une étude a comparé la flunarizine 3 mg/jour et la flunarizine 10 mg/jour. Les deux doses ont été aussi efficaces mais les effets indésirables étaient moins fréquents à dose moins élevée^{3k}. Il paraît dès lors logique de prescrire d'abord la dose disponible la moins élevée (5 mg).
- Vérapamil, nimodipine, nifédipine: le vérapamil, la nimodipine et la nifédipine ne sont pas plus efficaces qu'un placebo dans la prophylaxie de la migraine^{2c, 5}.

Antidépresseurs

Il ressort d'une méta-analyse qu'un tiers des patients migraineux tirent un bénéfice d'un traitement par des antidépresseurs^{8j, 9c}. L'efficacité des antidépresseurs tricycliques et notamment de l'amitriptyline (25-75 mg) a été bien évaluée^{2e, 5}. Il est plus difficile de se prononcer quant à l'efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) dans la prophylaxie de la migraine étant donné l'hétérogénéité des études et la possibilité de biais de publication^{2e, 5, 8j, 9b}. Vu les résultats contradictoires obtenus avec les ISRS, on suppose qu'ils sont moins efficaces que l'amitriptyline^{5, 8k}.

Autres

Dans la littérature consultée, on n'a pas retrouvé d'étude démontrant une efficacité supérieure de l'homéopathie par rapport à un placebo dans la prophylaxie de la migraine^{2f, 3m, 4l}.

Quelques études ont examiné l'efficacité de la phytothérapie (surtout «feverfew» ou *Tanacetum parthenium*) dans la prophylaxie de la migraine. Les résultats ne

sont pas univoques; toutes les études n'ont pas pu montrer une supériorité par rapport au placebo²⁹. De plus, l'innocuité de la phytothérapie n'est pas bien connue.

Une étude sur l'utilité de la riboflavine (400 mg/jour) dans la prophylaxie de la migraine a montré un effet favorable sur la fréquence des céphalées, et dans une moindre mesure, sur la gravité de celles-ci. Cette efficacité n'est apparue clairement qu'après 4 mois de traitement. Une évaluation plus approfondie est souhaitable^{8l, 9d}.

Une étude a analysé l'efficacité du lisinopril dans la prophylaxie de la migraine. Par rapport à un placebo, une réduction de 20% de la durée (nombre de jours et/ou d'heures de céphalées) a été constatée. Une évaluation approfondie est nécessaire¹³.

Dans un essai ayant inclus 22.071 médecins américains, l'administration de 325 mg d'acide acétylsalicylique tous les 2 jours a diminué le nombre de crises migraineuses. Il faut cependant interpréter prudemment ces résultats car il s'agit d'une évaluation rétrospective 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 fréquence et le type de migraine au début de l'étude^{8m}.

Selon certaines sources, la prophylaxie par des AINS (ibuprofène, naproxène, diclofénac) ou par l'acide acétylsalicylique peut être envisagée pour autant qu'il n'y ait pas de contre-indication. Des études de grande taille à ce sujet font défaut⁵.

◆ ÉTUDES COMPARATIVES DES TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES

β-bloquants versus antisérotoninergiques

Dans une étude, le métoprolol a été comparé au pizotifène. Aucune différence d'efficacité n'a été démontrée entre les deux traitements. La prise de poids est un effet indésirable préoccupant du pizotifène. Chez plus de la moitié des patients, la prise de poids est supérieure à 2 kg^{3i, 15}.

Antagonistes du calcium versus antisérotoninergiques

Dans les études ayant comparé la flunarizine et le pizotifène ou le méthysergide, aucune différence en ce qui concerne la réduction du nombre de crises migraineuses n'a été constatée^{3k}.

Antagonistes du calcium versus β-bloquants

Dans les 5 études qui ont comparé la flunarizine et le propranolol, aucune différence d'efficacité n'a été démontrée^{3k}.

ISRS versus antidépresseurs tricycliques

Aucune différence d'efficacité entre la fluvoxamine, et l'amitriptyline à faible dose, n'a été démontrée (une étude)^{8k}.

ISRS versus β -bloquants

Une étude a analysé l'efficacité de la fémoxétine par rapport au propranolol et n'a montré aucune différence^{8k}.

Valproate de sodium versus β -bloquants

Une étude en simple aveugle a examiné l'efficacité du valproate de sodium par rapport au métoprolol et n'a montré aucune différence entre les deux groupes¹⁵.

Prophylaxie non médicamenteuse versus prophylaxie médicamenteuse

L'efficacité de la prophylaxie non médicamenteuse par rapport à la prophylaxie médicamenteuse n'a été que peu étudiée. Une étude a examiné l'acupuncture par rapport au métoprolol. Aucune différence entre les deux groupes n'a été observée en ce qui concerne la fréquence et la durée des crises migraineuses. L'intensité des céphalées était considérablement moins élevée lors du traitement au métoprolol, mais celui-ci entraînait toutefois plus d'effets indésirables⁸ⁿ. Une méta-analyse a comparé la relaxation et le propranolol. Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne l'efficacité des deux traitements prophylactiques¹⁵.

En ce qui concerne la prophylaxie non médicamenteuse chez l'enfant: voir 7.1.

6. Tableaux comparatifs des prix

Le coût d'une crise migraineuse/d'un jour de traitement, aussi bien par des antimigraineux spécifiques que par des médicaments non spécifiques, est représenté graphiquement dans les tableaux 1 et 2. Pour les médicaments non spécifiques de la migraine avec une efficacité prouvée, le coût moyen est donné sur base de la dose utilisée dans les études sur la migraine. Pour les médicaments spécifiques de la migraine, le prix de toutes les formes est mentionné, étant donné les différences importantes de prix qui existent entre les différents dosages et les différents emballages.

Dans le traitement de la crise aiguë de migraine, le prix moyen des formes à libération prolongée n'est pas mentionné étant donné que celles-ci ne sont pas indiquées dans cette situation. Par contre, dans la prophylaxie, seul le prix moyen des formes à libération prolongée est mentionné.

Étant donné les différences importantes de prix entre les médicaments spécifiques et non spécifiques dans le traitement de la migraine, le ticket modérateur des médicaments non spécifiques est trop faible pour pouvoir donner une représentation graphique correcte.

Le ticket modérateur par crise est le prix pour un assuré ordinaire. Pour les personnes qui bénéficient d'une plus grande intervention financière (VIPO), la participation personnelle sera plus faible, mais le rapport entre les différents produits reste le même.

Tableau 1. Comparaison des prix pour le traitement de la crise aiguë de migraine

Produit/dose par crise ¹	Nom déposé/conditionnement/ dosage	Prix public par crise ² (prix de la dose thérapeutique la plus basse) ┌ = 1,00 euro	Ticket modérateur ³ ; assurés ordinaires ┌ = 1,00 euro
ANTIMIGRAINEUX NON SPÉCIFIQUES			
Antidouleurs			
paracétamol	1 à 2 g		Pas de remboursement
salicylates	1 à 2 g		Pas de remboursement
AINS³			
ibuprofène	400 à 1200 mg		┌
diclofénac	50 à 1000 mg		┌
naproxène	750 à 1000 mg		┌
flurbiprofène	100 à 300 mg		┌
ANTIMIGRAINEUX SPÉCIFIQUES			
Triptans			
almotriptan	12,5 à 25 mg		Pas de remboursement
élériptan	40 à 80 mg		Pas de remboursement
naratriptan	2,5 à 5 mg		Pas de remboursement
rizatriptan	10 à 20 mg		Pas de remboursement
sumatriptan	50 à 100 mg		Pas de remboursement
zolmitriptan	2,5 à 5 mg		Pas de remboursement

Produit/dose par crise ¹	Nom dépôt/conditionnement/ dosage	Prix public par crise ² (prix de la dose thérapeutique la plus basse) └── = 1,00 euro	Ticket modérateur ³ : assurés ordinaires └── = 1,00 euro
Autres ergotamine tartrate (+ caféine)	1 à 6 mg	Cafergot® 20 compr 100 compr	Pas de remboursement
	7,5 mg	Dystonal® 30 compr	Pas de remboursement
	1,620 g	Migrpriv® 6 sachets	Pas de remboursement
	(+ métoclopramide)	20 sachets	Pas de remboursement
Rectal	Triptans sumatriptan 25 à 50 mg	à 25 mg	Pas de remboursement
		à 25 mg	Pas de remboursement
		à 25 mg	Pas de remboursement
Autres ergotamine tartrate (+ caféine)	à 2 mg	Pas de remboursement	
	à 2 mg	Pas de remboursement	
Nasal	Triptans sumatriptan 20 à 40 mg	à 20 mg	Pas de remboursement
		à 20 mg	Pas de remboursement
	Autres dihydroergotamine mésilate 0,5 mg	Diergo® 8 doses	Pas de remboursement
Sous-cutané	Triptans sumatriptan 6 à 12 mg	Imitrex® 2 amp	Sur autorisation (Bf)
	Autres dihydroergotamine mésilate 1 mg	Dihydergot® 5 amp	

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

¹ Dose telle qu'indiquée dans le Répertoire Commenté des Médicaments (antimigraineux spécifiques) ou telle qu'utilisée dans les études (antimigraineux non spécifiques).

² Source des prix: site web CBIP (www.cbip.be; prix août 2002).

³ Seulement les AINS pour lesquels des études ont été retrouvées dans la littérature consultée.

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

Produit/dose ¹	Nom déposé/conditionnement/dosage	Prix public ² (prix de la dose thérapeutique la plus basse) [] = 0,10 euro	Ticket modérateur ² : assurés ordinaires (prix de la dose thérapeutique la plus basse) [] = 0,10 euro
ANTIMIGRAINEUX NON SPECIFIQUES			
β-bloquants³			
aténolol 100 mg	*		
métoprolol 100 à 200 mg	*		
propranolol ⁴ 80 à 160 mg	*		
timolol 20 à 30 mg	*		
Antidépresseurs tricycliques			
amitriptyline 25 à 75 mg	*		
Autres			
sodium valproate ⁴ 600 mg	Depakine® 50 compr à 300 mg		Pas de remboursement dans cette indication
ANTIMIGRAINEUX SPECIFIQUES			
clonidine- hydrochloride 50 à 150 µg	Dixarit® 100 drag à 25 µg		Pas de remboursement
dihydroergotamine méésilate	Dihydrogot® 30 compr Forte à 2,5 mg 100 compr Forte à 2,5 mg 50 ml gouttes à 2mg/ml	**	
flunarizine 50 à 10 mg	Flunarimed® 50 caps à 5 mg 28 caps à 10 mg		Pas de remboursement
	Flunatop® 50 caps à 5 mg 28 caps à 10 mg		Pas de remboursement
	Sibelium® 20 caps à 5 mg 50 caps à 5 mg 28 compr à 10 mg		Pas de remboursement
méthyséride 2 à 6 mg	Deseril® 100 drag à 1 mg		Pas de remboursement
oxétorone fumarate 120 mg	NoCERTone® 30 compr à 60 mg		
pizotifène 1,5 à 3 mg	Sandomigran® 30 drag à 0,5 mg		

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

** Dans la notice scientifique de Dihydrogot® seule l'indication 'prévention de la migraine' est mentionnée, qui est une indication inacceptable.

1 Dose telle qu'indiquée dans le Répertoire Commenté des Médicaments (antimigraineux spécifiques) ou telle qu'utilisée dans les études (antimigraineux non spécifiques).

2 Source des prix: site web CBIP (www.cbip.be: prix août 2002).

3 Seulement les β-bloquants pour lesquels un effet favorable est démontré selon la littérature consultée.

4 Libération retardée.

7. Points spécifiques d'attention lors de la prise en charge de la migraine

7.1. La migraine chez l'enfant

Bien que l'incidence (nombre de nouveaux cas/an) de la migraine soit la plus élevée chez l'enfant¹, peu d'études ont été réalisées en ce qui concerne l'approche de la migraine dans cette population. Le soulagement des céphalées et l'incidence des effets indésirables ne sont pas différents avec le paracétamol 15 mg/kg et l'ibuprofène 10 mg/kg (une étude chez 106 enfants)^{7, 9b}. L'efficacité de la flunarizine dans la prophylaxie de la migraine chez l'enfant a été examinée dans 2 études en double aveugle, contrôlées par placebo 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 est efficace en ce qui concerne la diminution de la fréquence et de la durée des crises migraineuses. Cependant, cet effet n'a été observé qu'après 2 mois de traitement^{3k}. Dans une méta-analyse sur l'efficacité de la prophylaxie chez des enfants atteints de migraine, la relaxation musculaire progressive, la thérapie cognitive et le biofeedback par électromyographie ont été comparés à la prophylaxie médicamenteuse (β -bloquants, antisérotoninergiques, antagonistes du calcium et antiépileptiques). Aucune différence d'efficacité n'a été démontrée entre les différents traitements si ce n'est une différence statistiquement significative en faveur du biofeedback par rapport aux antisérotoninergiques et un certain avantage en faveur de la relaxation musculaire progressive par rapport aux antagonistes du calcium^{2d}.

7.2. Céphalées induites par les analgésiques

L'utilisation quotidienne d'analgésiques peut entraîner une dépendance qui se manifeste par deux sortes de plaintes.

1. Augmentation de la fréquence des céphalées (allant jusqu'à des crises quotidiennes). Ces céphalées induites par les analgésiques surviennent chez environ 1% de la population totale et se développent insidieusement étant donné qu'il faut attendre environ 5 ans avant que les céphalées ne se manifestent quotidiennement. Ce phénomène a été clairement décrit avec l'ergotamine mais a aussi été démontré lors de l'utilisation de triptans, d'acide acétylsalicylique, de paracétamol, de dextropropoxyphène et de codéine.

Les patients qui utilisent des préparations combinées (associations avec de la codéine et/ou de la caféine) présentent un risque accru de développer des céphalées induites par les analgésiques^{3a, 3l, 3n}.

2. Un phénomène d'accoutumance lors de l'arrêt soudain de la thérapie. Chez 2/3 des utilisateurs chroniques d'analgésiques, une aggravation des céphalées (ainsi que d'autres symptômes de sevrage, tels nausées, vomissements, transpiration, insomnie) apparaît lors de l'arrêt brutal de leurs analgésiques. Pour soulager ces plaintes, les patients vont à nouveau utiliser des analgésiques et entrent ainsi dans un cercle vicieux^{3a, 3l}.

8. Effets indésirables, contre-indications et interactions des traitements spécifiques de la migraine*

	Effets indésirables	Contre-indications	Pas d'emploi simultané avec
triptans	Fréquents: vertiges, bouffées de chaleur, somnolence, faiblesse, fatigue, nausées et vomissements, sensation d'oppression (possible à hauteur de n'importe quelle partie du corps). Rares mais graves: vasoconstriction coronaire, AVC.	Affection ischémique cardiaque, affection vasculaire périphérique, hypertension sévère ou non contrôlée, grossesse et allaitement.	Dérivés de l'ergot ou d'autres triptans, ISRS, millepertuis, IMAO
dérivés de l'ergot	Fréquents : nausées et vomissements. Rares mais graves : vasoconstriction coronaire, ergotisme.	Affection cardio-vasculaire, affection rénale ou hépatique, hypertension sévère ou non contrôlée, grossesse et allaitement.	Triptans, sympathicomimétiques, β -bloquants, macrolides et inhibiteurs de la protéase virale.
méthysergide	Fréquents: plaintes GI (nausées, vomissements, aigreurs, douleurs abdominales), vertiges et somnolence. Rares mais graves: spasmes vasculaires (comme décrits pour les dérivés de l'ergot), réactions fibrotiques (entre autres rétropéritonéales).	Comme pour les dérivés de l'ergot. De plus également contre-indiqué en cas d'affection valvulaire, d'affection pulmonaire et de maladie du collagène, d'affection des voies urinaires.	Comme pour les dérivés de l'ergot.
pizotifène	Fréquents: 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	Fréquents: 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.
nocertone	Fréquents: somnolence.		Alcool, sédatifs.

* 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: Martindale 2002, Meyler's Side Effects of Drugs 2001, British National Formulary 2002 et Farmacotherapeutisch Kompas 2002.

9. Résumé et conclusions

Les études cliniques existantes confirment les avis de diverses directives: une approche progressive de la migraine est souhaitable. Un grand nombre de patients migraineux peuvent déjà obtenir un bénéfice d'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 des gastroprocinétiques. Certains AINS (diclofénac, ibuprofène, naproxène et flurbiprofène) sont sûrs et efficaces comme deuxième étape, dans cette population le plus souvent jeune.

En cas d'efficacité insuffisante, on passera à un traitement antimigraineux spécifique. Le sumatriptan est le triptan le mieux étudié et est aussi efficace par voie orale que ses descendants (naratriptan, élétriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan). L'utilisation du naratriptan peut être envisagée en cas de réapparition rapide des céphalées, il présente cependant l'inconvénient d'agir beaucoup plus lentement. L'administration sous-cutanée du sumatriptan est plus efficace que l'administration par voie orale. La place exacte de l'ergotamine/dihydroergotamine n'est pas claire étant donné que les études disponibles sont de qualité méthodologique insuffisante. Les dérivés de l'ergot ont surtout une place en cas de crises migraineuses prolongées ou chez des patients chez qui les céphalées réapparaissent rapidement après un traitement par un triptan.

La possibilité d'un traitement prophylactique doit être discutée suffisamment tôt avec le patient. Les β -bloquants (propranolol, aténolol, timolol et métoprolol) ont été les mieux étudiés et sont au moins aussi efficaces que les autres options; ils sont dès lors les traitements de premier choix.

Le valproate de sodium, l'amitriptyline et les traitements antimigraineux spécifiques comme la flunarizine, et éventuellement le pizotifène n'entrent en ligne de compte qu'en présence de contre-indications, d'effets indésirables ou d'efficacité insuffisante des β -bloquants. L'efficacité de la flunarizine et des antisérotoninergiques (pizotifène, méthysergide) a été démontrée dans des études cliniques; l'utilisation de ces traitements donne cependant souvent lieu à des effets indésirables (parfois graves).

En ce qui concerne la prophylaxie par ISRS, AINS, la clonidine et l'oxétorone, il existe trop peu d'études pour se prononcer à ce sujet. Étant donné ses effets indésirables, le méthysergide n'est à envisager qu'en dernier recours.

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. BMJ Publishing Group. Issue 7. June 2002 (p. 990).
2. The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
 - Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness: 2a : subcutaneous, oral and intranasal sumatriptan; 2b: subcutaneous sumatriptan; 2c: acetylsalicylic acid + metoclopramide; 2d: paediatric migraine; 2e: prophylactic migraine drugs; 2f: homeopathic prophylaxis.
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews: 2g: feverfew.
3. La Revue Prescrire : 3a : 1995 (150):281-4 ; 3b : 1988(71) :6-8 ; 3c : 1993(125) :4-10 ; 3d : 1995(149) :166-73 ; 3e : 1996(162) : 345-8 ; 3f : 1998(189) :723-6 ; 3g : 1999(193) : 168-71 ; 3h : 1996(166) :672-3 ; 3i :1989(81) :10 ; 3j :1988(73) :121-2 ; 3k : 1993(132) : 446-8 ; 3l : 1999(197) :518-9 ; 3m : 1999(193) : 212-8 ; 3n :2001(222) :757.
4. Geneesmiddelenbulletin: 4a : 1997(2) :13-20 ; 4b : 1998(8) :99 ; 4c : 1997(1) :8-9 ; 4d : 1998(10) :120 ; 4e : 1998(7) :84-5 ; 4f: 2002(2):22-3; 4g: 1998(1):9; 4h: 1998(6): 78; 4i: 1998(3):34-5; 4j: 2002(1):9-10; 4k: 2000(11):138; 4l: 1999(7):79-80; 4m: 1997(5):61-62.
5. Drug & Therapeutics Bulletin. Managing migraine. 1998;36:41-4.
6. Australian Prescriber: 6a: 1997(20)86-7; 6b: 1998(21):108-11; 6c: 1997(20)71.
7. Therapeutics Letter 1997;22:1-4.
8. ACP Journal Club: 8a: 1998(129):34; 8b: 1991(115):84; 8c: 1993(118):70; 8d: 1993(119):72; 8e: 1999(130):12; 8f: 1996(124):36; 8g: 1999(130):11; 8h: 1996(124):35; 8i: 1995(123): 46; 8j: 2002(136):62; 8k: 1998(128):3; 8l: 1998(129):33; 8m: 1991(114): 10; 8n: 1994(121): 36;
9. Evidence Based Medicine: 9a: 1998(5):150; 9b: 1997(4):111; 9c: 2002(2):57; 9d: 1998(5)151.
10. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine. Arch Intern Med 2000;160: 3486-92.
11. Cady RC, Ryan RR, Jhingran P, O'Quinn S, Pait DG. Sumatriptan injection reduces productivity loss during a migraine attack. Arch Intern Med 1998;158:1013-8.
12. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet 2001;358:1668-75.
13. 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.
14. Ferrari MD. Migraine. Lancet 1998;351:1043-51.
15. Bartelink MEL, van Duijn NP, Knuistingh Neven A, Ongering JEP, Oosterhuis WW, Post D, van der Laan JR, Pijnenborg L. NHG-Standaard Migraine (oktober 1999).