



**Recommandations pour la pratique clinique**

**Prise en charge diagnostique et thérapeutique  
de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant :  
aspects cliniques et économiques**

**Argumentaire**

**Tome 2 :  
Prise en charge thérapeutique  
de la migraine  
chez l'adulte et chez l'enfant, et aspects économiques**

Octobre 2002

**Service des recommandations professionnelles**

**Service évaluation économique**

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en octobre 2002. Il peut être acheté (frais de port compris) auprès de :

**Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)**

Service communication

159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13 – Tél. : 01 42 16 72 72 – Fax : 01 42 16 73 73

© 2003. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

Les recommandations pour la pratique clinique sur le thème « Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques » ont été élaborées à la demande de la Société française d'étude des migraines et des céphalées.

Elles ont été rédigées sous l'égide de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) en collaboration avec des représentants des sociétés savantes suivantes :

- Association des neurologues des hôpitaux généraux ;
- Association des neurologues libéraux de langue française ;
- Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique ;
- Collège national des médecins de la douleur ;
- Fédération de neurologie ;
- Société française d'étude des migraines et des céphalées ;
- Société française d'étude et de traitement de la douleur ;
- Société française de neurologie ;
- Société française de radiologie et d'imagerie médicale.

La méthode de travail utilisée a été celle décrite dans le guide « Les Recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France » publié par l'ANAES en 1999.

L'ensemble du travail a été coordonné par M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> Marie-Christine MIGNON et M<sup>me</sup> Nathalie PREAUBERT sous la direction de M. le D<sup>r</sup> Patrice DOSQUET, responsable du service des recommandations et références professionnelles, et de M<sup>me</sup> Catherine RUMEAU-PICHON, responsable du service évaluation économique.

La recherche documentaire a été effectuée par M<sup>lle</sup> Nathalie DUNIA, avec l'aide de M<sup>lle</sup> Sylvie LASCOLS, sous la direction de M<sup>me</sup> Rabia BAZI, responsable du service documentation.

Le secrétariat a été réalisé par M<sup>lle</sup> Marie-Angèle GHEZZI et M<sup>lle</sup> Laetitia GOURBAIL.

En raison de son volume, l'argumentaire est présenté en deux tomes :

- Tome 1 : prise en charge diagnostique de la migraine et évaluation du handicap chez l'adulte et chez l'enfant ;
- Tome 2 : prise en charge thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant, et aspects économiques.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé tient à remercier les membres du comité d'organisation, du groupe de travail, du groupe de lecture et de son Conseil scientifique qui ont participé à ce travail.

---

## COMITE D'ORGANISATION

---

D<sup>f</sup> François Bourreau, neuro-physiologiste,  
Paris  
P<sup>f</sup> Nathalie Brion, thérapeute, VERSAILLES  
D<sup>f</sup> Frédérique Brudon, neurologue,  
Villeurbanne

D<sup>f</sup> Nathalie Dumarcet, AFSSAPS, Saint-Denis  
P<sup>f</sup> Gilles Geraud, neurologue, Toulouse  
D<sup>f</sup> Olivier Joyeux, neurologue, Valence  
P<sup>f</sup> Jean-François Meder, radiologue, Paris  
P<sup>f</sup> André Pradalier, interniste, Colombes

---

## GROUPE DE TRAVAIL

---

P<sup>f</sup> Gilles Geraud, neurologue, Toulouse – Président du groupe de travail  
D<sup>f</sup> Marie-Christine Mignon, chef de projet ANAES, Paris  
M<sup>lle</sup> Nathalie Préaubert, chef de projet ANAES, Paris

D<sup>f</sup> Gilles Baudesson, médecin généraliste,  
Saint-Ouen-l'Aumône  
D<sup>f</sup> Jacques Birge, médecin généraliste, Boulay  
D<sup>f</sup> Frédérique Brudon, neurologue,  
Villeurbanne  
D<sup>f</sup> Mayer Cikurel, radiologue, Le Chesnay  
D<sup>f</sup> Catherine Denis, AFSSAPS, Saint-Denis  
M<sup>me</sup> Elsa Diarte, AFSSAPS, Saint-Denis  
D<sup>f</sup> Nathalie Dumarcet, AFSSAPS, Saint-Denis  
D<sup>f</sup> Mohammed El Amrani, neurologue, Paris  
D<sup>f</sup> Louis-Pierre Jenoudet, interniste, Bron  
D<sup>f</sup> Michel Lanteri-Minet, neurologue, Nice  
D<sup>f</sup> Christian Lucas, neurologue, Lille

D<sup>f</sup> Jean-François Maurin, ophtalmologiste,  
Armées  
D<sup>f</sup> Philippe Michel, épidémiologiste, bordeaux  
D<sup>f</sup> Naji Mimassi, neuro-physiologiste, Brest  
D<sup>f</sup> Jean-Claude Mselati, pédiatre, ORSAY  
D<sup>f</sup> Philippe Nicot, médecin généraliste,  
Panazol  
D<sup>f</sup> Clara Pelissier, gynécologue, Paris  
D<sup>f</sup> Patrick Pochet, médecin généraliste,  
Clermont-Ferrand  
D<sup>f</sup> Françoise Radat psychiatre, Bordeaux M.  
Jacques Robert, pharmacien, Melun  
D<sup>f</sup> Dominique Valade, neurologue, Paris

---

## GROUPE DE LECTURE

---

D<sup>f</sup> Daniel Annequin, pédiatre, Paris  
D<sup>f</sup> Sylvie Aulanier, médecin généraliste, Le  
Havre  
P<sup>f</sup> Alain Autret, neurologue, Tours  
D<sup>f</sup> Laurent Barl, anesthésiste, algologue, Lons-  
le-Saunier  
D<sup>f</sup> Patrick Bastien, médecin généraliste,  
Gérardmer - membre du Conseil scientifique  
de l'Anaes  
D<sup>f</sup> Henri Becker, neurologue, Cannes

D<sup>f</sup> Claude Belmas, médecin généraliste, Perpignan  
D<sup>f</sup> François Bourreau, neuro-physiologiste, Paris  
D<sup>f</sup> Philippe Bourrier, interniste, Le Mans  
D<sup>f</sup> Jean-Claude Bourrin, neurologue, Draguignan  
P<sup>f</sup> Nathalie Brion, recherche thérapeutique,  
Versailles  
D<sup>f</sup> Hélène Chapoulart, gynécologue, Bordeaux  
D<sup>f</sup> Christelle Creac'h, neurologue, Saint-Étienne  
D<sup>f</sup> Anne Donnet, neurologue, Marseille  
D<sup>f</sup> Virginie Dousset, neurologue, Bordeaux

P<sup>f</sup> Alain Eschalier, pharmacologue, Clermont-Ferrand  
D<sup>f</sup> Nelly Fabre, neurologue, Toulouse  
D<sup>f</sup> Jean Feuillet, médecin généraliste, Sorbiers  
D<sup>f</sup> François Frété, médecin généraliste, Chaulnes  
D<sup>f</sup> Jean-Yves Gauvrit, radiologue, Lille  
P<sup>f</sup> Bernard Gay, médecin généraliste, Rions – membre du Conseil scientifique de l'Anaes  
D<sup>f</sup> Philippe Giffard, médecin généraliste, Vénissieux  
D<sup>f</sup> Patrick Ginies, anesthésiste, algologue, Montpellier  
D<sup>f</sup> Pierric Giraud, neurologue, Annecy  
D<sup>f</sup> évelyne Guegan-Massrdier, neurologue, Rouen  
D<sup>f</sup> Michel Hanon, neurologue, PARIS  
M<sup>me</sup> Isabelle Hirtzlin, économiste, PARIS  
D<sup>f</sup> Philippe Hoffliger, médecin généraliste, Nice  
D<sup>f</sup> Michel Huguet, radiologue, Villeurbanne  
D<sup>f</sup> Olivier Joyeux, neurologue, Valence  
D<sup>f</sup> Catherine Jung, médecin généraliste, Strasbourg  
D<sup>f</sup> Lucette Lacomblez, neuro-pharmacologue, Paris  
D<sup>f</sup> Jacques Lagarde, médecin généraliste, L'Isle-Jourdain  
D<sup>f</sup> Pierre Landrieu, neuropédiatre, Le Kremlin-Bicêtre  
P<sup>f</sup> Claire Lejeune, interniste, Paris  
M<sup>me</sup> Pierrette Lhez, directrice d'école de cadres

infirmiers, Bordeaux – membre du Conseil scientifique de l'Anaes  
D<sup>f</sup> Claudie Locquet, médecin généraliste, PARIS  
D<sup>f</sup> Jacques Maillecourt, neurologue, DREUX  
D<sup>f</sup> Alain Masclet, médecin généraliste, THIERS  
D<sup>f</sup> Hélène Massiou, neurologue, Paris  
D<sup>f</sup> Jean Maupetit, neurologue, LIBOURNE  
P<sup>f</sup> Jean-François Meder, radiologue, Paris  
D<sup>f</sup> Samuel Merran, radiologue, PARIS  
D<sup>f</sup> Gérard Mick, neurologue, Voiron  
D<sup>f</sup> Philippe Pariser, neuro-radiologue, PARIS  
M. Jean Parrot, pharmacien, PARIS  
P<sup>f</sup> André Pradalier, interniste, Colombes  
D<sup>f</sup> Robert Pujol, pharmacien, Saint-Béat  
D<sup>f</sup> Daniel Reizine, radiologue, PARIS  
D<sup>f</sup> Catherine Rummens, neurologue, Bayonne  
P<sup>f</sup> Jean-Michel Senard, pharmacologue, Toulouse  
D<sup>f</sup> Carole Sereni, neurologue, Paris  
D<sup>f</sup> Alain Serrie, anesthésiste, PARIS  
D<sup>f</sup> Christine Tommasi-Davenas, neurologue, Vénissieux  
D<sup>f</sup> Christophe Tzourio, neurologue, Paris  
D<sup>f</sup> Martine Veyrie-Courtade, neurologue, Toulouse  
D<sup>f</sup> Francis Vuillemet, neurologue, Colmar

## SOMMAIRE

---

Méthode de travail .....	7
I. Méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique clinique.....	7
II. Stratégie de recherche documentaire.....	8
II.1. Sources d'informations .....	8
II.2. Stratégie de recherche.....	8
Argumentaire .....	15
I. Introduction.....	15
II. Migraine de l'adulte .....	16
II.1. Coût de la migraine.....	16
II.2. Traitements médicamenteux .....	30
II.3. Traitements non médicamenteux et homéopathie.....	84
III. Particularités pédiatriques .....	89
III.1. Traitement de la crise.....	89
III.2. Traitement de fond.....	92
Références.....	96

## METHODE DE TRAVAIL

---

### I. METHODE D'ELABORATION DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'ANAES. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'ANAES a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Le groupe de travail comprenait 21 personnes, le président du groupe de travail et 7 membres du groupe ont analysé et synthétisé la littérature et rédigé l'argumentaire qui a permis au groupe de rédiger une première proposition de recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'ANAES et finalisées par le groupe de travail. Des propositions d'actions futures ont été formulées.

Une recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données : MEDLINE, EMBASE, PASCAL et *Cochrane Library*. Elle a identifié les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale et les revues de littérature et méta-analyses (sur 10 ans). Elle a été généralement complétée par une recherche d'essais cliniques en langue française ou anglaise, sur un ou plusieurs aspects du thème demandé. Si nécessaire, d'autres banques de données ont pu être interrogées. La littérature grise (c'est-à-dire les productions non indexées dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée (par contacts directs auprès de sociétés savantes, par Internet ou tout autre moyen).

Cette bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. D'une part, les membres du groupe de travail ou du groupe de lecture ont transmis des articles. D'autre part, les sommaires de revues générales et de revues du thème concerné ont été dépouillés sur une période de 6 mois pour actualiser l'interrogatoire en ligne, les banques de données. De plus, les listes de références citées dans les articles déjà identifiés ont été consultées. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le sujet ont été consultés.

Des grilles de lecture destinées à apprécier la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique de ces documents ont été utilisées. Les documents ont été classés selon les grilles en différentes catégories. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Ces recommandations ont été fondées soit sur un niveau de preuve scientifique, soit, en l'absence de preuve, sur un accord professionnel.

L'argumentaire et les recommandations ont été établis selon la méthodologie proposée par l'ANAES. Chaque article a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique figurant dans la classification proposée par l'ANAES (*tableau 1*).

**Tableau 1.** Grade des recommandations concernant la thérapeutique.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
Niveau 1	
Essais comparatifs randomisés de forte puissance	A
Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
Analyse de décision basée sur des études bien menées	Preuve scientifique établie
Niveau 2	
Essais comparatifs randomisés de faible puissance	B
Études comparatives non randomisées bien menées	
Études de cohorte	Présomption scientifique
Niveau 3	
Études cas-témoins	C
Niveau 4	
Études comparatives comportant des biais importants	Faible niveau de preuve
Études rétrospectives	
Séries de cas	

En l'absence de précision sur le grade, les recommandations proposées sont fondées sur un accord professionnel entre les membres des groupes de travail et de lecture.

## II. STRATEGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

### II.1. Sources d'informations

La recherche bibliographique a été faite par interrogation des bases de données bibliographiques MEDLINE (*National library of medicine*, USA), EMBASE (Elsevier, Pays-Bas), PASCAL (CNRS-INIST, France). Seules les publications de langue française et anglaise ont été retenues.

La recherche bibliographique a été complétée par la consultation de la *Cochrane Library*, de l'HTA Database, de l'EconLit, de la base CODECS (Collège des Économistes de la Santé), de la Banque de Données en Santé Publique (BDSP) et des sites Internet des sociétés savantes et des agences d'évaluation en santé.

Les recherches ont été actualisées régulièrement par l'interrogation de MEDLINE via PubMed et par la consultation des sommaires des revues suivantes : *Headache*, *Cephalalgia*, *Neurology* et *Revue Neurologique* (Paris).

### II.2. Stratégie de recherche

La stratégie d'interrogation de MEDLINE, EMBASE et PASCAL précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH

pour MEDLINE), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

Seules les publications de langue française ou anglaise ont été retenues.

Une présentation synthétique sous forme de tableau (*tableau 2*) reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

**Tableau 2.** Résultats de la recherche

Sujets/Types d'études	Période	Nombre d'articles
Termes utilisés		
<b>Recommandations, conférences de consensus</b>	1990-2001	73
Équation 1 <i>Migraine</i> OU <i>Common Migraine</i> OU <i>Classic Migraine</i> ET Équation 2 <i>Practice Guideline(s)</i> (descripteur, type de document) OU <i>Guideline(s)</i> (descripteur, type de document, titre) OU <i>Health Planning Guidelines</i> OU <i>Recommendation(s)</i> (titre) OU <i>Consensus Development Conferences</i> (descripteur, type de document) OU <i>Consensus Development Conferences, NIH</i> (descripteur, type de document) OU <i>Consensus Conference(s)</i> (titre, résumé) OU <i>Consensus Statement(s)</i> (titre, résumé)		
<b>Revus de littérature, méta-analyses</b>	1990-2001	61
Équation 1 ET Équation 3 <i>Meta-Analysis</i> (descripteur, type de document, titre) OU <i>Review Literature</i> (descripteur, type de document) OU <i>Systematic Review</i> (titre) OU <i>Review of Effectiveness</i> (titre)		
<b>Analyses de la décision médicale</b>	1990-2001	19
Équation 1 ET Équation 4 <i>Medical Decision Making</i> OU <i>Decision Support Techniques</i> OU <i>Decision Trees</i> OU <i>Decision Analysis</i> (titre) OU <i>Patient Selection</i>		
<b>Données épidémiologiques françaises</b>	Sans limite	9
Équation 1 ET Équation 5 <i>Epidémiologie</i> OU <i>Incidence</i> OU <i>Prévalence</i> OU <i>Morbidité</i>		
<b>Données économiques</b>	1995-2001	100
Équation 1 ET Équation 6 <i>Cost Allocation</i> OU <i>Cost-Benefit Analysis</i> OU <i>Cost Control</i> OU <i>Cost of Illness</i> OU <i>Cost Saving</i> OU <i>Cost Effectiveness Analysis</i> OU <i>Health Care Cost</i> OU <i>Health Economic</i> OU <i>Economic Aspect</i> OU <i>Pharmacoeconomics</i> OU <i>Cost</i> (titre) OU <i>Econom</i> (titre)		

<b>Évaluation du handicap</b>	1990-2001	41
Équation 1 ET		
Équation 7 <i>Quality of Life</i> OU <i>Quality-Adjusted Life Year(s)</i> OU <i>Activities of Daily Living</i> OU <i>Daily Life Activity</i> OU <i>Patient Satisfaction</i> OU <i>Patient Care Management</i> OU <i>Disease Management</i> OU <i>Disability Evaluation</i> OU <i>Work Capacity Evaluation</i> OU <i>Disability</i> OU <i>Social Disability</i> OU <i>Work Disability</i> OU <i>Absenteeism</i> OU <i>Loss of Productivity</i> OU <i>Socioeconomic Factors</i> OU <i>Socioeconomics</i> OU <i>Economic Value Of Life</i>		
ET		
Équation 8 <i>Health Status</i> OU <i>Health Status Indicators</i> OU <i>Sickness Impact Profile</i> OU <i>Severity of Illness Index</i> OU <i>Pain Measurement</i> OU <i>Pain Assessment</i> OU <i>Questionnaire(s)</i> OU <i>Psychologic(al) Test(s)</i> OU <i>Psychometrics</i> OU <i>Psychometry</i> OU <i>Inventory</i> (titre)		
<b>Qualité de vie : données épidémiologiques</b>	1990-2001	70
Équation 1 ET		
Équation 7 ET		
Équation 9 <i>Epidemiology</i>		
<b>Qualité de vie et traitements de crise (triptans)</b>	1995-2001	23
Équation 1 ET		
Équation 7 ET		
Équation 10 <i>Sumatriptan</i> OU <i>Naratriptan</i> OU <i>Zolmitriptan</i> OU <i>Triptan</i>		
<b>Qualité de vie et traitements de fond</b>	1990-2001	20
Équation 1 ET		
Équation 7 ET		
Équation 11 <i>Ergotamine</i> OU <i>Dihydroergotamine</i> OU <i>Methysergide</i> OU <i>Propranolol</i> OU <i>Metoprolol</i> OU <i>Pitozifen</i> OU <i>Oxetoron</i> OU <i>Flunarizine</i> OU <i>Indoramine</i> Ou <i>Verapamil</i> OU <i>Valproate</i> OU <i>Acide Valproïque</i>		
EXCLU		
Equation 10 <i>Sumatriptan</i> OU <i>Naratriptan</i> OU <i>Zolmitriptan</i> OU <i>Triptan</i>		
<b>Diagnostic, validité et spécificité</b>	1990-2001	56
Équation 1 ET		
Équation 12 Diagnostic		
ET		
Équation 13 <i>Diagnostic Value</i> OU <i>Sensitivity and Specificity</i> OU <i>Quality Control</i> OU <i>Reference Standards</i> OU <i>Diagnostic Errors</i> OU <i>False Negative Reactions</i> OU <i>False Positive Reactions</i> OU <i>Observer Variation</i> OU <i>Reproducibility of Results</i> OU <i>Reproducibility</i> OU <i>Reliability</i> OU <i>Diagnostic Accuracy</i> OU <i>Diagnosis, Differential</i> OU <i>Predictive Value of Tests</i> OU <i>Quality Assurance, Health Care</i> OU <i>Quality Criteria</i> (dans le titre)		

<b>Diagnostic : essais contrôlés et/ou randomisés</b> Équation 1 ET Équation 12 Diagnostic ET Équation 14 <i>Randomized controlled trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Controlled clinical trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Double-blind method</i> OU <i>Double blind procedure</i> OU <i>Random allocation</i> OU <i>Comparative study</i> OU <i>Randomization</i> OU <i>Comparison</i> OU <i>Random*</i> (texte libre) OU <i>Compar*</i> (titre) OU <i>Versus</i> (titre) OU <i>Cross-over studies</i>	1995-2001	121
<b>Autre technique : IRM</b> Équation 1 ET Équation 15 <i>Magnetic Resonance Imaging</i> OU <i>Nuclear Magnetic Resonance Imaging</i>	1990-2001	31
<b>Autre technique : scanner</b> Équation 1 ET Équation 16 <i>Tomography</i> OU <i>Tomography, Emission-Computed</i> OU <i>Tomography, X-Ray</i> OU <i>Tomography, X-Ray Computed</i> OU <i>CT Scan</i> (texte libre) OU <i>Neuroimaging</i> (titre)	1990-2001	98
<b>Ponction lombaire</b> Équation 1 ET Équation 17 <i>Spinal Puncture</i> OU <i>Lumbar Puncture</i>	1990-2001	9
<b>Électroencéphalogramme</b> Équation 1 ET Équation 18 <i>Electroencephalography</i> OU <i>Electroencephalogram</i>	1990-2001	48
<b>Radiographie du rachis cervical</b> Équation 1 ET Équation 19 <i>Cervical Spine Radiography</i> OU <i>Cervical Vertebrae</i>	Sans limite	8
<b>Radiographie des sinus</b> Équation 1 ET Équation 20 <i>Paranasal Sinus(es)</i> OU <i>Sinus(es) Radiography</i> (texte libre) OU <i>Nasal Cavity</i>	Sans limite	2
<b>Écho-Doppler</b> Equation 1 ET Equation 21 <i>Echocardiography, Doppler</i> OU <i>Doppler Echocardiography</i>	Sans limite	2
<b>Examens orthoptiques</b> Équation 1 ET Équation 22 <i>Orthoptic Examination</i> (texte libre) OU <i>Ophthalmologic Examination</i> (texte libre) OU <i>Optometry</i> OU <i>Orthoptics</i>	Sans limite	1

<b>Stratégies thérapeutiques et traitements de crise</b>	1990-2001	247
Équation 1		
ET		
Équation 14 <i>Randomized controlled trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Controlled clinical trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Double-blind method</i> OU <i>Double blind procedure</i> OU <i>Random allocation</i> OU <i>Comparative study</i> OU <i>Randomization</i> OU <i>Comparison</i> OU <i>Random*</i> (texte libre) OU <i>Compar*</i> (titre) OU <i>Versus</i> (titre) OU <i>Cross-over studies</i>		
ET		
Équation 23 <i>Drug Therapy</i>		
ET		
Équation 24 <i>Acute Disease</i> OU <i>Acute</i> (texte libre)		
ET		
Équation 25 <i>Child</i> OU <i>Adolescent</i> OU <i>Adolescence</i> (pour les recherches spécifiques à l'enfant)	1990-2001	92
<b>Stratégies thérapeutiques et traitements préventifs</b>	1995-2001	76
Équation 1		
ET		
Équation 14 <i>Randomized controlled trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Controlled clinical trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Double-blind method</i> OU <i>Double blind procedure</i> OU <i>Random allocation</i> OU <i>Comparative study</i> OU <i>Randomization</i> OU <i>Comparison</i> OU <i>Random*</i> (texte libre) OU <i>Compar*</i> (titre) OU <i>Versus</i> (titre) OU <i>Cross-over studies</i>		
ET		
Équation 26 <i>Prevention</i> OU <i>Prophylaxis</i> OU <i>Prophylactic Drug(s)</i> (texte libre) OU <i>Prophylactic Treatment(s)</i> (texte libre)		
ET		
Équation 25 <i>Child</i> OU <i>Adolescent</i> OU <i>Adolescence</i> (pour les recherches spécifiques à l'enfant)	1995-2001	27
<b>Autres thérapies</b>		
<b><u>Médecine traditionnelle</u></b>		
Équation 1	1990-2001	30
ET		
Équation 14 <i>Randomized controlled trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Controlled clinical trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Double-blind method</i> OU <i>Double blind procedure</i> OU <i>Random allocation</i> OU <i>Comparative study</i> OU <i>Randomization</i> OU <i>Comparison</i> OU <i>Random*</i> (texte libre) OU <i>Compar*</i> (titre) OU <i>Versus</i> (titre) OU <i>Cross-over studies</i>		
ET		
Équation 27 <i>Therapy</i> OU <i>Medicine, Traditional</i> OU <i>Traditional Medicine</i> OU <i>Phytotherapy</i>		
<b><u>Rétrocontrôle</u></b>	1990-2001	26
Équation 1		
ET		
Équation 14 <i>Randomized controlled trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Controlled clinical trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Double-blind method</i> OU <i>Double blind procedure</i> OU <i>Random allocation</i> OU <i>Comparative study</i> OU <i>Randomization</i> OU <i>Comparison</i> OU <i>Random*</i> (texte libre) OU <i>Compar*</i> (titre) OU <i>Versus</i> (titre) OU <i>Cross-over studies</i>		
ET		
Équation 28 <i>Biofeedback (Psychology)</i> OU <i>Feedback System</i>		

<b><u>Techniques de relaxation</u></b>	1990-2001	9
Équation 1		
ET		
Équation 14 <i>Randomized controlled trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Controlled clinical trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Double-blind method</i> OU <i>Double blind procedure</i> OU <i>Random allocation</i> OU <i>Comparative study</i> OU <i>Randomization</i> OU <i>Comparison</i> OU <i>Random*</i> (texte libre) OU <i>Compar*</i> (titre) OU <i>Versus</i> (titre) OU <i>Cross-over studies</i>		
ET		
Équation 29 <i>Relaxation Techniques</i> OU <i>Relaxation Training</i>		
<b><u>Thérapies comportementales et cognitives</u></b>	1990-2001	18
Équation 1		
ET		
Équation 14 <i>Randomized controlled trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Controlled clinical trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Double-blind method</i> OU <i>Double blind procedure</i> OU <i>Random allocation</i> OU <i>Comparative study</i> OU <i>Randomization</i> OU <i>Comparison</i> OU <i>Random*</i> (texte libre) OU <i>Compar*</i> (titre) OU <i>Versus</i> (titre) OU <i>Cross-over studies</i>		
ET		
Équation 30 <i>Behavior Therapy</i> OU <i>Cognitive Therapy</i> OU <i>Stress Management</i> (titre)		
<b><u>Homéopathie</u></b>	1990-2001	4
Équation 1		
ET		
Équation 14 <i>Randomized controlled trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Controlled clinical trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Double-blind method</i> OU <i>Double blind procedure</i> OU <i>Random allocation</i> OU <i>Comparative study</i> OU <i>Randomization</i> OU <i>Comparison</i> OU <i>Random*</i> (texte libre) OU <i>Compar*</i> (titre) OU <i>Versus</i> (titre) OU <i>Cross-over studies</i>		
ET		
Équation 31 <i>Homeopathy</i>		
<b><u>Acupuncture</u></b>	1990-2001	15
Équation 1		
ET		
Équation 14 <i>Randomized controlled trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Controlled clinical trial(s)</i> (descripteur ou type de publication) OU <i>Double-blind method</i> OU <i>Double blind procedure</i> OU <i>Random allocation</i> OU <i>Comparative study</i> OU <i>Randomization</i> OU <i>Comparison</i> OU <i>Random*</i> (texte libre) OU <i>Compar*</i> (titre) OU <i>Versus</i> (titre) OU <i>Cross-over studies</i>		
ET		
Équation 32 <i>Acupuncture</i>		
<b><u>Éducation du patient</u></b>	1990-2001	34
Équation 1		
ET		
Équation 33 <i>Patient Education</i> OU <i>Health Education</i> OU <i>Health Promotion</i> OU <i>Education Program</i> OU <i>Patient Participation</i> OU <i>Patient Information</i> OU <i>Patient Counseling</i>		
<b><u>Enfant et vertige</u></b>	1990-2001	31
Équation 34 <i>Vertigo</i>		
ET		
Équation 25 <i>Child</i> OU <i>Adolescent</i> OU <i>Adolescence</i> (pour les recherches spécifiques à l'enfant)		

<b>Nombre total de références</b>	
Nbre d'articles retrouvés dans les bases de données	1401
Nbre d'articles analysés	883
Nbre d'articles cités	217

## ARGUMENTAIRE

---

Le thème général est « Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques ». Les domaines suivants n'ont pas été abordés : pathologies associées à la migraine en dehors des troubles psychiatriques, facteurs favorisants, migraine de la femme enceinte, migraine cataméniale, migraine et contraception orale, migraine et tabac, migraine transformée, formes rares et compliquées de la migraine. Les céphalées autres que la migraine ne seront développées que dans le cadre du diagnostic différentiel.

L'étude a porté sur la prise en charge de l'adulte et de l'enfant. Le groupe de travail a répondu à quatre questions :

- Quelle est la stratégie diagnostique de la migraine ?
- Comment évaluer le handicap du migraineux pour une prise en charge optimale ?
- Quelle est la stratégie thérapeutique de la crise ?
- Quelle est la stratégie thérapeutique prophylactique ?

Une étude économique a été réalisée en parallèle à l'étude clinique.

L'argumentaire et les recommandations ont été établis selon la méthodologie proposée par l'ANAES. Chaque article a été analysé selon les principes d'analyse de la littérature afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Les grades A, B et C ont été attribués aux recommandations concernant la thérapeutique, selon le niveau de preuve scientifique figurant dans la classification proposée par l'ANAES (cf. Méthode de travail).

### I. INTRODUCTION

La migraine se manifeste par des crises de céphalées idiopathiques et récurrentes, souvent unilatérales et pulsatiles, d'intensité modérée à sévère, associées à des troubles digestifs et/ou à une phonophobie et pouvant être précédées de troubles neurologiques transitoires (aura). C'est une maladie bénigne mais handicapante qui peut altérer la qualité de vie des patients de manière importante, perturber les relations affectives et retentir sur les activités professionnelles.

En France, chez l'adulte de 18 à 65 ans, l'étude FRAMIG (1), réalisée en 1999 en population générale, a estimé la prévalence de la migraine à 12,4 %. La répartition selon le sexe et l'âge a mis en évidence une prédominance féminine : 16,5 % des femmes (prévalence maximale entre 18 et 49 ans) contre 8,3 % des hommes (prévalence maximale entre 30 et 49 ans).

Outre le handicap personnel du patient migraineux et de son entourage, la maladie constitue également un poids pour la collectivité : le retentissement économique de la maladie, qu'il soit lié aux dépenses médicales ou aux pertes de productivité, est probablement non négligeable du fait de sa prévalence élevée en population générale et particulièrement dans la population en activité.

La migraine est une maladie sous-diagnostiquée : dans les études françaises, 30 à 45 % des migraineux n'ont jamais consulté pour leurs migraines, ignorent leur statut de migraineux et les possibilités de prise en charge existantes. Cet état conduit à une automédication importante de la part de ces patients au moment de leurs crises.

Depuis 10 ans, la prise en charge thérapeutique a beaucoup progressé avec le développement des molécules de la famille des triptans qui sont actuellement sous-utilisées.

L'étude FRAMIG (1) démontre que 94 % des migraineux soignent leurs crises à l'aide d'antalgiques non spécifiques. Il existerait donc, à l'heure actuelle, une insuffisance de prise en charge médicale probablement liée à un déficit d'information des malades et des médecins aboutissant à une insatisfaction globale des migraineux. L'hétérogénéité des crises de migraine dans la population migraineuse mais également pour chaque migraineux nécessite une prise en charge individualisée de la maladie.

L'objet de ce travail est d'établir des recommandations pratiques à l'usage des médecins afin que les sujets migraineux bénéficient d'une prise en charge optimale et d'une utilisation rationnelle de toutes les ressources actuelles de la thérapeutique.

## **II. MIGRAINE DE L'ADULTE**

### **II.1. Coût de la migraine**

Dans un article de 1998, l'Organisation mondiale de la santé (2) faisait de la migraine un problème de santé publique : des taux de prévalence et d'incidence significatifs, une dégradation de la qualité de vie du patient et de son entourage, une prise en charge coûteuse tant pour le système de santé, la collectivité, que pour l'individu et sa famille constituant ainsi un poids important. Les chapitres suivants ont pour objectif, à l'image des recommandations étrangères déjà établies (3,4), de mesurer les coûts associés à la maladie en France, et supportés par la société.

#### **II.1.1. Coût de la maladie : définitions, littérature**

##### *— Coût de la maladie*

###### **Définition**

Le concept de coût de la maladie se fonde sur l'hypothèse que la maladie engendre un poids pour le patient, sa famille et la société. Les analyses de coûts cherchent à quantifier cette charge en l'exprimant en termes monétaires (5).

###### **Définition des coûts mesurés**

Traditionnellement, trois types de coûts sont distingués : les coûts directs, les coûts indirects et les coûts « intangibles ».

Les coûts directs sont composés des coûts directs médicaux qui recouvrent l'utilisation des ressources médicales telles que les consultations chez le généraliste ou le neurologue, les médicaments (traitements de crise ou antalgiques), les examens complémentaires (imagerie, etc.), ou l'hospitalisation. Les coûts directs non médicaux ont trait au transport du patient par exemple.

Les coûts indirects recouvrent principalement les pertes ou baisses de productivité et de production attribuables à la maladie (l'absence nécessaire du migraineux et son incapacité à travailler).

La dernière catégorie de coûts a trait à l'ensemble des souffrances psychologiques et sociales vécues par l'individu à cause de sa maladie. Dans le cas de la migraine, il peut s'agir de douleur, de perte de confiance en soi, de renoncement à une carrière et d'interruption des activités sociales par crainte d'une nouvelle crise (2). Il s'agit du coût psychologique de la maladie.

— *Littérature française disponible*

Introduction

L'approche médico-économique de la migraine s'est développée avec l'apparition sur le marché des triptans, médicaments coûteux mais plus efficaces que les thérapies traditionnellement utilisées. Dès lors, les auteurs qui se sont interrogés sur l'intérêt de ces traitements pour l'individu et la société ont recherché plus systématiquement le coût social lié à l'existence d'une population migraineuse (5). On retrouve ainsi une estimation des coûts de la maladie dans les études étrangères (6-9) mais cette évaluation reste encore très balbutiante en France en 2001. À ce jour, 4 études épidémiologiques fournissent les données de référence sur la migraine en France et les éléments d'informations sur les coûts associés (*tableau 1*).

Enquêtes françaises

*L'enquête du Groupe de Recherches Interdisciplinaire sur la Migraine (GRIM)*

L'enquête épidémiologique du GRIM (10) a été réalisée en 1990, et a étudié le comportement médical de 340 migraineux issus d'un échantillon représentatif de la population française. Le questionnaire clinique qui leur était administré explorait leur satisfaction et leur confiance vis-à-vis de la prise en charge médicale mais permettait également d'identifier les migraineux ayant déjà consulté et ceux n'ayant jamais consulté pour leurs céphalées. Ses résultats ont permis de fournir une estimation nationale du coût direct de la migraine à partir de la consommation médicale de ces 340 sujets recueillie rétrospectivement sur une période de 6 mois.

*Hémicrania (11,12)*

C'est une étude prospective conçue à partir d'un échantillon de 2 500 céphalalgiques tirés au sort et de 2 500 sujets non céphalalgiques avec le même sexe ratio, tous issus de la cohorte GAZEL. Cette dernière permet de suivre l'état de santé et les principaux facteurs de risque de 20 000 agents EDF-GDF. Hémicrania consistait en un suivi annuel par autoquestionnaire postal visant à recueillir des données cliniques sur les céphalées, des données sur les arrêts de travail, la consommation médicale et la qualité de vie des migraineux. Des informations étaient collectées auprès des services médicaux de l'entreprise pour atténuer la subjectivité des réponses des agents concernés.

*Mig Access (13,14)*

L'étude Mig Access, transversale pour une part et prospective pour une autre part, avait pour objectif d'évaluer l'accès aux soins et les facteurs associés, de mesurer la consommation de services médicaux et de médicaments d'un groupe de migraineux et

de non-migraineux et les taux d'absentéisme imputables à la migraine. Un échantillon de 650 migraineux identifiés lors d'une étude en population générale a ainsi été comparé à un échantillon de contrôle de 650 individus (administration d'un questionnaire) puis suivi sur 3 mois (remplissage quotidien par les patients d'un agenda des crises) pour calculer les ratios d'absentéisme.

#### *FRAMIG (1)*

FRAMIG était une étude épidémiologique transversale constituée d'un échantillon de 3 003 personnes représentatives de la population française parmi lesquelles ont été identifiés 374 migraineux. Elle se composait d'une enquête téléphonique dont le but était de classer les sujets selon qu'ils se savaient migraineux ou non, de connaître les caractéristiques des crises migraineuses, d'étudier les attitudes thérapeutiques des sujets migraineux ainsi que leurs attentes (cette enquête a porté sur 369 sujets, 5 n'ayant pas eu de crises dans les 12 derniers mois).

**Tableau 1.** Études françaises retenues pour le coût de la migraine.

Étude	Type d'étude	Données recueillies	Valorisation des coûts ?
<b>GRIM</b> Michel, 1993 (10)	Étude transversale en population générale	Recueil rétrospectif de la consommation médicale de migraineux diagnostiqués.	OUI- coûts directs.
<b>Hémicrania</b> Lindoulsi, 1994 (11)	Étude dans l'entreprise EDF-GDF	Recueil rétrospectif de la consommation médicale des migraineux.	NON
Michel, 1997 (12)	Étude dans l'entreprise EDF-GDF	Recueil prospectif et indépendant des pertes de productivité liées à la migraine.	NON
<b>Mig Access</b> Michel, 1996 (13)	Étude transversale en population générale	Recueil rétrospectif de la consommation des migraineux et des non-migraineux.	NON
Michel, 1999 (14)	Étude transversale en population générale	Recueil prospectif de l'absentéisme (durée et type).	OUI- coûts indirects.
<b>FRAMIG</b> Lantéri-Minet, 2000 (1)	Étude transversale en population générale	Caractéristiques des migraineux, de leurs crises, recueil rétrospectif de leur attitude thérapeutique.	NON
Richard, 1999 (15)	NP	Profil des patients migraineux et comportement de consommation.	NON

NP : non précisé

L'étude de Richard (15) était une étude indépendante des autres enquêtes. Son objectif était d'évaluer parmi les consultants en médecine générale la proportion de migraineux non identifiés et de comparer le profil clinique des migraineux identifiés et des migraineux non identifiés. Un attaché scientifique s'est rendu dans 175 cabinets de médecins généralistes pour remettre un questionnaire à chaque patient sortant de consultation. Parallèlement, le médecin devait remplir pour chaque patient une fiche de diagnostic et de comorbidité. La migraine était considérée comme identifiée par un médecin si elle avait été précédemment diagnostiquée par un médecin généraliste ou spécialiste ou si le médecin interrogé venait d'en faire le diagnostic principal ou

associé (15). L'étude a porté sur 2 353 patients dont 203 migraineux non identifiés (soit 58 % du nombre total de migraineux de cette étude), 148 migraineux identifiés et 1 477 céphalalgiques non migraineux.

#### L'apport des études

La littérature disponible manque de valorisation des coûts. Il n'existe pas à notre connaissance d'article synthétique proposant une estimation du coût total de la maladie en France. Cependant, les articles de Michel (13,14) portaient sur la même population, consistaient en deux étapes différentes de Mig Access (recours aux soins et absentéisme lié à la migraine), et fournissaient donc des éléments sur ce coût total. Lorsque les coûts étaient quantifiés, leurs sources étaient clairement exposées. Les études sélectionnées possèdent l'avantage de procéder à des évaluations comparatives permettant de bien mesurer l'impact de la maladie : les migraineux étaient, dans la majorité des cas, comparés soit à des non- migraineux (13-15), soit à des migraineux non identifiés (15).

### II.1.2. Résultats des études

#### — *La mesure des coûts directs*

##### Introduction

La mesure des coûts directs requiert la collecte de données sur le comportement du patient et du médecin en matière de consommation et de prescription médicales. L'itinéraire initial du patient migraineux est peu documenté. D'après l'expertise collective de l'INSERM (5), les filières suivies différaient vraisemblablement d'un patient à l'autre. Sur la base d'une revue de la littérature française et étrangère, l'auteur révèle une diversité des points d'entrée dans le système de soins comprenant tous les contacts possibles avec les professionnels de santé : médecins généralistes, spécialistes (gynécologues, ophtalmologistes, neurologues...), acupuncteurs, homéopathes et également les services d'urgence des hôpitaux avec ou sans hospitalisation. Il ressort des études qu'une partie de la population migraineuse n'a pas recours au système de soins et qu'une seconde partie y a recours de façon désordonnée. En outre, l'attitude thérapeutique des migraineux relève majoritairement de l'automédication et de la faible utilisation des médicaments spécifiques de la migraine. Ces comportements ont des conséquences sur le coût direct de la maladie.

##### La prise en charge des migraineux et le comportement du patient

###### *Le recours au système de soins*

L'étude du GRIM (10) révélait que 56 % des 340 migraineux avaient consulté au moins une fois dans leur vie pour leurs céphalées ce qui signifie que 44 % échappaient au système de soins. Dans les 6 mois précédents, plus de 20 % des migraineux avaient consulté plus d'un médecin généraliste et 30 % plus d'un spécialiste, essentiellement des ophtalmologistes, des homéopathes et des acupuncteurs. Ces résultats se fondaient sur des données déclaratives de consommation médicale entraînant probablement une sous-estimation, mais ce constat a été renforcé par l'étude Hémicrania (11), et les enquêtes étrangères déjà analysées par l'expertise collective de l'INSERM (5) (tableau 2).

**Tableau 2.** Le recours au système de soins.

Étude	Nbre de sujets	Sujets échappant au syst. de soins
GRIM, 1993 (10)	340	44 %
Hémicrania, 1994 (11)	991	30 %
Étude de prévalence, 1993 (16)	138	36 %
Pays-Bas, 1995 (6)	436	40 %
<i>American Migraine Study I</i> , 1998 (17)	1 720	60 %
<i>American Migraine Study II</i> , 2001 (18)	3 738	50 %

Dans Hémicrania (11), 30 % des migraineux échappaient au système de soins. Cette proportion était moins élevée que dans les enquêtes en population générale car les sujets de la cohorte GAZEL bénéficiaient, de par leur appartenance à EDF-GDF, d'un suivi médical régulier. Parallèlement, dans les 6 mois précédant l'enquête, 50 % des migraineux avaient eu recours à un généraliste et 30 % à un spécialiste.

Au Canada, l'étude de prévalence (16) avait mis en évidence que la majorité des migraineux consultants avaient été envoyés vers des spécialistes : neurologues (pour 64 % d'entre eux), ophtalmologistes, ORL, psychiatres mais également d'autres professionnels de santé comme les chiropracteurs, acupuncteurs et homéopathes. Aux États-Unis, la plupart des migraineux ayant consulté pour leurs céphalées (17) s'étaient adressés en première intention à leur médecin de famille, les autres ayant eu recours aux neurologues, internistes, gynécologues et ophtalmologistes.

La limite de notre argumentaire réside dans l'ancienneté des articles eux-mêmes élaborés à partir d'enquêtes antérieures. Les études plus récentes (1,13) révélaient, elles, un plus grand recours au système de soins qui avait souvent permis de poser le diagnostic de migraine et permis aux individus de connaître leur statut. L'étude FRAMIG (1) révélait que  $\frac{3}{4}$  des migraineux interrogés se savaient migraineux grâce à un effort préalable de consultation, l'étude ne fournissant aucun élément sur la filière initiale de diagnostic suivie par ces individus. La moitié de la population migraineuse avait recours au système de soins de façon irrégulière en appelant le médecin généraliste en cas de crise invalidante ou en se rendant dans un service d'urgence (1). Cette information témoigne de la nature paroxystique de la maladie qui implique un recours ponctuel au système de soins. D'après les auteurs, cette proportion laisse également supposer qu'il existe un défaut de prise en charge thérapeutique des migraineux. Une problématique similaire a été soulevée dans l'étude d'Edmeads au Canada (16) : au moment de l'enquête, parmi les 81 % des sujets de l'étude qui avaient déjà consulté et avaient été diagnostiqués comme migraineux, seulement 36 % consultaient régulièrement pour un suivi.

Cette hétérogénéité des recours au système de soins soulève deux questions : quel est le profil des patients migraineux qui consultent (15), quelles sont les raisons de consultation et de non-consultation?

*Les motifs de consultation et de non-consultation.*

Le faible recours au système de soins n'est, *a priori*, pas la conséquence d'un défaut de remboursement des prestations liées à la migraine. Actuellement, l'ensemble des médicaments contre la migraine est remboursé à 65 % par la sécurité sociale, y compris les traitements spécifiques les plus récents. Dans l'étude du GRIM (10), les

migraineux ayant déjà consulté dans leur vie avaient une meilleure couverture sociale que ceux n'ayant jamais consulté (75 % couverts contre 66 %) mais la différence n'était pas significative. Les autres études retenues n'ayant pas tenu compte de cette variable, on peut penser qu'elle ne constitue pas un réel motif de « non-recours » aux soins.

Les crises migraineuses étant très variées d'un individu à l'autre tant en intensité de la douleur qu'en fréquence et en sévérité de la crise (association de nausées et/ou vomissements, du besoin de se coucher...), le ressenti personnel et la gêne occasionnée par les crises peuvent pousser le migraineux à se tourner vers le médecin. Il ressort de l'étude de Richard (15) que les migraineux identifiés avaient des crises plus sévères que les migraineux non identifiés. Le *tableau 3* présente les résultats de l'étude selon les 4 critères de sévérité de la migraine : nausées et/ou vomissements, céphalées fortes à très fortes, besoin de se coucher, limitation dans le travail et/ou dans la vie quotidienne.

**Tableau 3.** Proportion de patients présentant les caractéristiques des crises de migraine, d'après Richard, 1999 (15).

Patients	Présence des 4 critères	Présence de 3 critères	Présence de 2 critères	1 seul critère	Aucun critère
Mig. identifiés	39 %	28 %	20 %	13 %	1 %
Mig. non ident.	12 %	23 %	26 %	27 %	12 %

Les différences sont significatives :  $p < 0,001$

L'intensité de la douleur était plus souvent très forte chez les migraineux identifiés que chez les migraineux non identifiés. Les nausées, vomissements et le besoin de se coucher étaient plus fréquents. La moitié des migraineux identifiés déclaraient arrêter leurs activités quotidiennes lors de la crise contre 26 % des migraineux non identifiés ( $p < 0,001$ ). Enfin, la fréquence des crises était plus importante chez les migraineux identifiés (45 % ont plus d'une crise par mois contre 28 % des non-identifiés).

Dans le modèle logistique issu de l'étude du GRIM (10), la fréquence des crises et la gêne occasionnée étaient explicatives du recours aux soins. Enfin, dans l'étude FRAMIG (1), les migraineux se sachant migraineux ont déclaré plus fréquemment la survenue de nausées et/ou vomissements (42 % vs 19 % pour les migraineux l'ignorant) et une importante perturbation de leur vie familiale, sociale et professionnelle.

Les caractéristiques cliniques de la crise et le retentissement sur la vie quotidienne semblent être des raisons de consultation de la part des migraineux. Comme elles sont propres à chacun, elles peuvent expliquer le manque d'homogénéité dans les recours au système de soins.

#### *Le comportement thérapeutique du migraineux*

**L'importance de l'automédication** a été rapportée dans la plupart des études françaises ou étrangères notamment en Grande-Bretagne (19), au Canada (16) et aux États-Unis (17,18). L'automédication est l'achat et la consommation de produits pharmaceutiques en dehors d'une prescription médicale spécifique. Les études américaines montraient une stabilité dans le temps : les deux enquêtes *American Migraine Study* séparées de 10 ans (17,18) indiquent respectivement 59 % et 57 %

d'automédication. Cette dernière pourrait être liée à une ignorance par le patient de sa maladie, et donc pratiquée plus particulièrement par les personnes n'ayant jamais consulté pour leurs migraines. Elle pourrait aussi être la conséquence d'un recours antérieur au système de soins et d'une absence de satisfaction du traitement prescrit par un médecin ou de la prise en charge médicale (5).

L'étude FRAMIG révélait que 91 % des 369 migraineux identifiés traitaient systématiquement leurs crises. Ils adoptaient donc un comportement actif et non résigné face à leurs crises (1). Cependant, dans 48 % des cas, il s'agissait d'une automédication, et dans seulement 20 % des cas, le traitement avait été prescrit lors d'une consultation spécifique. Ces résultats confirmaient ceux de l'étude Mig Access de 1996 (13). Une large part des migraineux (72 %) affirmait traiter systématiquement ses crises mais la moitié des médicaments utilisés étaient pris en automédication. De façon similaire, 86,6 % des sujets migraineux de la cohorte GAZEL (11) se soignaient eux-mêmes au moment d'une crise alors que 70 % avaient déjà consulté pour leurs céphalées. Les résultats présentés ne permettent pas de quantifier la part de l'automédication pratiquée sur l'initiative de l'individu et celle résultant d'un recours au système de soins, ce qui limite leur portée.

#### **Médicaments usuels : une sous-utilisation des traitements spécifiques**

Lorsque les patients étaient interrogés sur leur consommation habituelle de médicaments au moment de la crise, on constatait une sous-utilisation de « l'arsenal thérapeutique de la crise » mis à disposition de la population.

Dans l'étude FRAMIG 99 (1), la quasi-totalité (94 %) des crises migraineuses était traitée avec des antalgiques non spécifiques, particulièrement le paracétamol, l'aspirine et l'ibuprofène. Le reste des crises était traité par les médicaments spécifiques de la migraine : les triptans (3 %) et les dérivés de l'ergot de seigle (2 %) dont l'efficacité clinique est pourtant prouvée (13).

Cette sous-utilisation des traitements spécifiques de la crise peut provenir des contraintes dans le mode d'administration des triptans (forme injectable) mais également du défaut de recours au système de soins (ces médicaments ne sont pas disponibles sans prescription médicale) et d'une insuffisance de la prise en charge thérapeutique. Dans FRAMIG, cette idée était renforcée par le fait qu'il n'y avait aucune différence de comportement thérapeutique entre les migraineux se sachant migraineux et ceux l'ignorant (1). La moitié des patients considéraient les antalgiques comme la thérapie la plus efficace (13) et méconnaissaient la gamme thérapeutique des médicaments spécifiques de la crise. Dans l'étude de Michel (13), une liste des thérapies de crise a été adressée aux sujets de l'étude : seuls 17 % des migraineux déclaraient connaître les médicaments de nom et 10 % déclaraient en avoir déjà consommé.

Enfin, les études suggéraient que la faible prise en charge était associée à une consommation médicamenteuse importante puisque la moitié des migraineux avouaient prendre 2 à 3 médicaments pour la même crise, certains allant même jusqu'à 8 unités et 3 médicaments différents (1).

L'attitude des migraineux telle qu'elle ressort des études traduirait ainsi une méconnaissance de la maladie et des avancées thérapeutiques. Elle n'est pas sans conséquence sur le coût direct de la migraine.

### La valorisation des coûts directs

Le coût direct de la migraine est complexe à quantifier du fait des comportements hétérogènes d'utilisation des ressources médicales, de la population échappant au système de soins et de celle pratiquant une importante automédication.

#### *Estimation nationale en 1990*

En France, l'étude de référence sur la consommation médicale des migraineux est celle de Michel (10). Les données sur cette consommation concernaient les consultations de médecins spécialistes ou généralistes, les dépenses d'hospitalisation, les examens paracliniques effectués ainsi que les médicaments pris lors de la dernière crise et l'existence de traitement de fond. Les coûts ont été calculés selon les tarifs conventionnels des actes en vigueur au 31/03/90, les coûts standard de l'hôpital, les prix des médicaments.

Les résultats sont présentés dans le *tableau 4*.

**Tableau 4.** Estimation nationale\* des coûts directs de la migraine en 1990, en millions d'euros\*\*, d'après Michel, 1993 (10).

Poste de dépense	Coût total	Prise en charge par l'assurance maladie
Hôpital	100,77	la totalité = 100,77
Consultation généraliste	31,25	24,70
Autres consultations	81,87	62,20
Examens paracliniques	75,16	55,34
Pharmacie	73,63	21,65
Total	362,68	264,65

\*La prévalence estimée de la migraine était de 12,1 % de la population française et était légèrement surestimée par la forte proportion de femmes dans l'échantillon (biais d'échantillon).

\*\* Les coûts ont été convertis au taux 1 € = 6,55957 F sans actualisation.

Sur la base d'une prévalence de 12,1 %, les dépenses de consommation médicale liées à la migraine s'élevaient pour le dernier semestre de l'année 1989 à 0,37 milliard d'euros dont 0,27 milliard de prise en charge par l'assurance maladie (73 %). Les auteurs concluaient que si la consommation restait stable sur l'année, la consommation annuelle s'élèverait à 0,76 milliard d'euros, soit 1 % de la consommation médicale totale française de 1990.

L'hospitalisation était le poste le plus important de dépense (30 % du coût total) mais on ne sait pas s'il s'agit d'un recours aux services d'urgence ou d'une hospitalisation réelle. L'actualisation de ce coût est aujourd'hui difficile *via* le PMSI du fait de l'hétérogénéité du GHM et l'enquête de morbidité hospitalière ne fournit pas de renseignement sur cette pathologie. Les dépenses en pharmacie étaient peu élevées au niveau du coût social (8 %) et reflétaient l'importance de l'automédication des migraineux puisqu'elles représentaient 20 % du coût médical total. Par ailleurs, les consultations de généraliste représentaient 8,6 % du coût total et illustraient le modeste recours au système de soins.

D'après les auteurs, ces résultats mettaient en lumière la mauvaise prise en charge des migraineux : un faible recours au système de soins de la part d'une sous-population de migraineux et des dépenses élevées de consommation médicale pour une autre

catégorie. Le coût pour le système de soins semblait lié à des prescriptions importantes d'examens complémentaires (20,8 % du coût total) qui traduisaient le manque de formation des médecins sur le diagnostic de la migraine ou bien la pression exercée par des patients pour obtenir des prescriptions les rassurant (10).

L'étude est limitée par la collecte rétrospective des données pouvant donner lieu à des problèmes de remémoration de la part des patients. Ainsi, il est possible que la consommation rapportée soit liée à d'autres pathologies, surestimant ainsi le coût direct de la maladie. De plus, son actualisation est complexe car depuis que l'enquête a été menée, les structures de la consommation et des coûts ont dû changer du fait de l'arrivée sur le marché des médicaments spécifiques de la migraine, les triptans, de la meilleure connaissance de la maladie par les migraineux qui se traduit par un recours plus systématique (1) mais également de la meilleure formation des médecins. Enfin, l'étude ne permet pas de juger du poids réel de la migraine puisqu'elle n'offre aucune comparaison de consommation avec un groupe de non-migraineux.

#### *Données comparatives sur la consommation médicale des migraineux*

L'étude Mig Access (13), qui comparait la consommation médicale des migraineux à un groupe de contrôle non migraineux, indiquait que le recours au système de soins en termes de consultations de médecine générale était significativement plus élevé chez les migraineux que chez les non-migraineux : 76 % avaient consulté un généraliste dans les 6 derniers mois contre 69 % des non-migraineux ( $p < 0,01$ ). Il n'y avait en revanche aucune différence entre les 2 échantillons sur le nombre d'hospitalisations, l'utilisation des services d'urgence, les examens complémentaires (sauf l'imagerie), les consultations de spécialistes et surtout la consommation de médicaments (53 % des migraineux contre 50 % des non-migraineux, par contre le type de médicaments est différent). La fréquente association de comorbidités chez les migraineux a rendu difficile l'appréciation de la consommation médicale relative à la migraine.

L'étude, bien que réalisée 4 ans après celle de Michel *et al.* (10), confortait ses conclusions : peu de migraineux consultaient pour migraine (2 % des consultations des migraineux avaient pour motif principal la migraine (13) et seule une minorité utilisait les médicaments spécifiques de la crise alors qu'une majorité des patients (47 % des hommes et 60 % des femmes) avait déjà parlé de ses migraines à son médecin généraliste.

#### Conclusion

Les études témoignent d'une absence de recours au système de soins d'une partie de la population migraineuse. Ce « non-recours » pourrait être justifié par un moindre retentissement fonctionnel de la crise sur la vie du migraineux et une capacité du migraineux à gérer ses crises. Malgré cela, les résultats suggèrent de ne pas négliger les caractéristiques cliniques et l'impact personnel des crises de cette sous-population ne consultant pas, et qu'il paraît nécessaire d'identifier (1,10,15). Par ailleurs, on constate que le recours n'implique pas toujours un suivi.

Ces attitudes peuvent entraîner un excès de consommation des médicaments n'ayant pas de preuves établies d'efficacité dans le soulagement de la migraine, excès qui a des conséquences sur le coût direct.

D'après ces résultats, il apparaît nécessaire de renforcer l'éducation et l'information des

patients et des professionnels de santé. Enfin, ces attitudes génèrent une absence de consommation chez certains migraineux qui souffrent également d'un retentissement fonctionnel susceptible de se répercuter sur le coût indirect de la migraine.

— *La mesure des coûts indirects*

Introduction

La théorie du « capital humain » définit les coûts indirects comme la valeur de ce que les individus ne produisent pas à cause de la maladie (20), de la perte de productivité et de l'absentéisme. Ce raisonnement suppose implicitement que si les migraineux ne l'étaient pas, ces coûts seraient évités (12). En réalité, d'après l'étude Mig Access (13), les migraineux souffrent fréquemment de comorbidités, on peut s'interroger sur la part réelle de la perte de travail attribuée à la crise migraineuse. Pour mesurer les coûts indirects, les études sélectionnées ont comparé l'absentéisme et la perte de productivité des migraineux et des non-migraineux (12,14).

L'absentéisme des migraineux

*Comparaison des migraineux et des non-migraineux*

En 1997, Michel (12) a sélectionné 1 991 migraineux et 1 757 non-migraineux de la cohorte GAZEL qui ont rempli un questionnaire se focalisant particulièrement sur les items suivants issus du SF-36 : réduction de l'attention au travail, arrêts de travail et incapacité à remplir certaines tâches.

La fréquence des troubles de santé (troubles psychologiques ou psychosomatiques), tout comme les scores d'anxiété, étaient significativement plus élevés chez les migraineux que chez les non-migraineux, quel que soit le sexe. L'analyse des résultats révélait que l'absentéisme des migraineux et des non-migraineux était proche. On note toutefois un absentéisme plus élevé chez les femmes migraineuses que chez les non-migraineuses : sur une période de 4 ans, elles avaient en moyenne manqué 10 jours de plus que les non-migraineuses. Ce léger différentiel est en fait expliqué par la plus grande fréquence des comorbidités observée chez les femmes migraineuses (12). L'analyse multivariée, tous sexes confondus, concluait à une absence de différence significative de l'absentéisme entre les migraineux et les non-migraineux. Ainsi, l'absentéisme du migraineux, quand il existait, semblait associé à l'existence de comorbidités dont la part était difficile à estimer. L'étude portait néanmoins sur la population particulière des employés d'EDF-GDF où les taux d'absentéisme étaient globalement plus élevés qu'ailleurs, ce qui pouvait sous-estimer la différence entre migraineux et non-migraineux. De plus, elle se fondait sur des données déclaratives et doit être prudemment interprétée avant d'extrapoler les résultats.

*Migraine, comorbidités, absentéisme*

Avec l'étude Mig Access, l'auteur (14) a cherché à connaître le coût induit par l'absentéisme du migraineux et les raisons de cet absentéisme. Par rapport à la précédente (12), l'étude possède l'avantage d'avoir été réalisée en population générale. Elle a porté sur 231 migraineux et 188 non-migraineux. On trouvait, également, plus de troubles de santé chez les migraineux que chez les non-migraineux (en moyenne 1,7 contre 1,2,  $p < 0,0001$ ) (13) tels que la fatigue, l'anxiété, la dépression, les douleurs abdominales et dorsales. Les migraineux avaient statistiquement plus de périodes

d'absentéisme pour maladie que les non-migraigneux (1,45 jour en moyenne contre 0,96 jour chez les non-migraigneux,  $p < 0,04$ ), mais cette différence n'était pas significative quand on distinguait les jours avec migraine des jours sans migraine. En fait, l'absentéisme était plus élevé chez les migraigneux en dehors des périodes de crise ( $p < 0,07$ ).

Les types d'absentéisme définis dans les hypothèses de l'étude (nombre de jours de travail interrompus pour raisons médicales et nombre de jours non travaillés pour raisons médicales) variaient d'un échantillon à l'autre. En dehors des crises, les migraigneux avaient 9,7 fois plus de jours de travail perdus qu'interrompus, alors que ce ratio était de 2,6 en période de crises. Ces résultats étaient inversés pour les non-migraigneux et laissaient supposer que les migraigneux avaient un absentéisme médical pour d'autres raisons que la migraine et évitaient de perdre des jours de travail pour cette dernière, ce qui confortait les conclusions précédentes (14). L'extrapolation des résultats sur l'année a permis de dégager que les migraigneux s'absentaient en moyenne 11,15 jours par an pour raisons médicales dont 2,18 purement liés à la migraine.

### Conclusion

Ces deux études indiquent qu'en dépit de la gêne occasionnée par la crise migraineuse, les « actifs migraigneux » s'absentent peu de leur travail pour cette raison (12). Ainsi, les coûts indirects sont sous-estimés lorsqu'ils sont uniquement valorisés par l'absentéisme car les migraigneux qui restent sur le lieu de travail ressentent une baisse de productivité dont il faut tenir compte.

### La baisse de productivité

Dans l'étude de Michel (12), c'est sur le critère de baisse de productivité ressentie que la différence entre les groupes de migraigneux et de non-migraigneux apparaissait. Les *odd ratios* des migraigneux, relatifs à la réduction de l'attention (OR = 1,79) et à la réduction du temps de travail (OR = 1,46), confirmaient le risque de baisse de productivité lié à la crise migraineuse. De manière générale, la performance au travail était plus mauvaise chez les migraigneux que chez les non-migraigneux. Le *tableau 5* fournit les données sur la performance telle qu'elle est ressentie par les migraigneux.

**Tableau 5.** Auto-évaluation des migraigneux sur leur performance au travail.

% de personnes ayant répondu « oui » aux questions suivantes	Hommes (en % des migraigneux)	Femmes (en % des migraigneuses)
Troubles de l'attention	29,1	44,6
Temps de travail réduit	20,7	29,7
Quantité de travail réduite	43,1	58

La moitié des migraigneux, hommes ou femmes, affirmait ressentir une baisse de sa production et de sa quantité de travail ce qui rejoignait les conclusions des travaux récents de Lipton avec l'échelle MIDAS (21) : 51 % des répondants de *l'American Migraine Study II* indiquaient que leur productivité au travail était réduite d'au moins 50 % au moment d'une crise. Ces résultats corroboraient ceux d'une précédente enquête réalisée à Baltimore (22) à l'aide de l'échelle MIDAS sur 97 personnes, et dans laquelle les jours de travail perdus par la baisse de productivité étaient plus nombreux que les jours liés à l'absentéisme (4,93 contre 1,63 dans les trois mois précédant l'enquête).

Dans son article de 1996, Clarke (19) a évalué l'absentéisme lié à la migraine chez des employés du *Royal Hull Hospital* au Royaume-Uni. 76 % des migraineux n'avaient pas pris de jours pour leurs crises au cours des 3 mois précédant l'étude. Les répondants ont avoué qu'ils sentaient leurs capacités productives réduites de moitié. Une extrapolation a permis d'estimer le nombre de jours perdus par la baisse de productivité à 5,5 par employé migraineux et le nombre de jours d'absentéisme à 2. Le retentissement de la migraine sur l'activité professionnelle de cette population particulière était donc de 7,5 jours de travail perdus par an. Le manque de comparaison à un groupe de contrôle limite cependant la portée de l'étude et les conclusions sur l'impact sur le coût indirect de la maladie.

#### La valorisation des coûts indirects

L'extrapolation annuelle de l'étude de Michel (14) relatait 2,18 jours d'absentéisme par an chez les migraineux pour migraine contre 0,5 jour pour maux de tête chez les sujets non enclins aux migraines. L'absentéisme annuel relatif à la migraine était donc de 1,68 jour par an. Néanmoins, ces moyennes cachaient d'importantes disparités et, si chez la plupart des migraineux le retentissement sur l'activité professionnelle est limité à une baisse de productivité de quelques heures, chez les autres, l'absentéisme pour cette raison est notable (23).

En tenant compte des taux de prévalence de la migraine, de la population active et des salaires moyens par catégories professionnelles, Michel (14) a calculé un coût indirect de la migraine en France de 0,8 milliard d'euros [4,5-5,9] soit 236,45 euros par migraineux.

La limite attribuée à cette mesure réside dans le fait que les auteurs ont négligé le travail non salarié et sous-estimé vraisemblablement la baisse de productivité au travail, même si un jour de travail interrompu a été considéré comme un jour d'absence. En effet, le fait que les migraineux ne s'absentent pas pour leurs migraines mais qu'ils ressentent une baisse de productivité pendant leur crise renforce l'idée que les études de coûts doivent s'orienter vers la mesure de la performance au travail.

#### Conclusion

Les résultats ont montré une intrication forte entre migraine et comorbidités. L'impact de la migraine ne s'accompagnait pas d'un absentéisme supérieur des patients migraineux pour ce motif, mais plus facilement d'un absentéisme attribuable aux comorbidités. Les études retenues révélaient que les migraineux continuaient à travailler pendant leurs périodes de crise malgré la gêne occasionnée et n'avaient pas plus d'arrêts de travail pour ce motif particulier que le reste de la population. Le coût indirect lié à la migraine serait donc essentiellement dû à une baisse de productivité au moment de la crise. En outre, on ne peut exclure qu'une amélioration de la prise en charge des migraineux entraînerait une baisse des comorbidités susceptible d'avoir un impact positif sur les coûts indirects de la maladie, qu'il faudrait alors comparer aux coûts supplémentaires de prise en charge.

#### — *Le coût psychologique de la migraine*

Les coûts intangibles de la migraine sont par définition difficilement quantifiables. Ils peuvent mener de la simple conduite d'évitement des facteurs déclenchants de la crise à l'arrêt complet des relations sociales ou au renoncement à une carrière. Il est quasiment impossible de mettre une valeur monétaire sur ces coûts « humains »

relatifs à la dégradation de la qualité de vie quotidienne, professionnelle et familiale du sujet. L'impact de la migraine sur la vie de l'individu est une perception subjective propre à chaque migraineux et dépend, entre autres, de ses objectifs, de ses attentes, de sa carrière, et de ses relations personnelles (2). Dans l'article de Michel (12), le poids de la migraine pour l'individu a été mesuré par la qualité de vie et le questionnaire SF-36. De manière générale, la population migraineuse avait des scores de qualité de vie plus mauvais que les groupes de contrôle et percevait clairement une incapacité à réaliser les tâches de la vie quotidienne (*tableau 6*).

**Tableau 6.** Scores\* du SF-36 des migraineux et non-migraineux.

Items	Migraineux	Non-migraineux
Fonctions physiques	85,8	89,6
Fonction sociale	76,0	86,1
Santé mentale	58,9	69,1
Énergie/vitalité	57,1	66,5
Douleur	56,2	76,4
Perception générale de la santé	66,5	74

Toutes les différences étaient significatives :  $p < 0,001$ .

\*Les scores vont de 0 (plus mauvaise qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

En ne tenant pas compte des coûts intangibles, le coût de la migraine est par conséquent sous-estimé dans les études car il est très probable que les implications personnelles de la migraine, non valorisables, aient une portée, même économique, considérable. Aucune étude à notre connaissance n'a cherché à évaluer ces coûts intangibles. Il faut néanmoins en tenir compte dans l'interprétation des résultats des études de coût et majorer le poids de la migraine pour l'individu et la société.

#### — Comparaisons internationales

La recherche documentaire n'a pas fourni d'évaluation complète du coût de la migraine en France. Les études retrouvées, malgré les limites méthodologiques recensées, permettaient d'estimer le coût direct à 71,5 euros par personne et par an (1990) (10), et le coût indirect à 236,45 euros par personne et par an (1999) (14). Bien qu'incomplets, ces résultats peuvent être mis en regard de ceux obtenus par les études étrangères (*tableau 7*).

**Tableau 7.** Le coût de la migraine (en euros).

Étude	Pays	Coûts directs	Coûts indirects
Michel, 1993, 1999 (10,14)	France	71,5 €/migraineux	236,45 €/migraineux
Hu, 1999 (8)	USA	111,22 €/migraineux	767,43 €/homme 1 253,48 €/femme
Van Roijen, 1995 (6)	Pays-Bas	60,81 millions € au total	234,42 millions € au total
Clouse, 1994 (24)	USA	424,87 €/migraineux	Non calculés
Blau, 1991 (25)	RU	36 millions € au total	968 millions € au total
Cull, 1992 (26)			

Les chiffres ont été convertis en euros au taux d'octobre 2001 sans tenir compte des taux d'actualisation et des années de calcul.

Outre les différences inhérentes à l'organisation des systèmes de santé, la comparaison

des résultats est rendue complexe en raison de différences méthodologiques entre les études.

Il n'existe pas de méthode idéale d'estimation des pertes de productivité et de l'absentéisme et la base de calcul des coûts indirects était variable : Michel (10) et Blau (25) limitaient l'analyse à l'absentéisme, alors que Hu (8) et Van Roijen (6) incluaient également la baisse de productivité associée à la crise migraineuse. Les conclusions de ces études étaient néanmoins convergentes et révélaient un faible impact de la migraine sur l'absentéisme. L'effet de la pathologie sur la productivité était en revanche moins clair. Il est possible que la baisse de productivité soit pour l'essentiel ressentie pendant quelques heures et qu'elle fasse souvent l'objet d'un rattrapage ultérieur par le migraineux ou ses collègues (27). Concernant la productivité domestique, Van Roijen (6) n'a pas conclu à une baisse significative pendant les crises.

De plus, la population de référence sur laquelle se fondaient ces évaluations variait d'un pays à l'autre. Ainsi, dans l'étude de Hu (8), les coûts ont été estimés sur la base de données nationales de consommation médicale alors que les évaluations de Van Roijen (6), Clouse (24), Michel (10) et Blau (25) ont été réalisées par l'extrapolation à la population générale des résultats de l'interrogation d'un échantillon de migraineux. Ces analyses sont potentiellement entachées de deux biais, le premier lié à l'interrogation de patients, le second à la représentativité de l'échantillon.

Enfin, les études ne fournissant pas toutes une estimation du coût de la maladie par migraineux, les possibilités de comparaison internationales sont limitées.

De manière générale, le coût de la migraine pour la société dans les différents pays semble plus résulter de la taille de la population concernée (12,1 % de la population française) que d'un coût élevé par patient. Le poids des coûts directs dans les différents pays représentait 0,1 % des dépenses du NHS au Royaume-Uni (25) et 0,3 % de la consommation médicale totale aux Pays-Bas (6). En France, cette part a été estimée à 1 % de la consommation médicale totale (10). Ce point semble corroboré par les études soulignant un traitement sous-optimal des migraineux (1,13).

#### — *Conclusion*

Il paraît difficile de proposer une estimation du coût de la migraine en France. Les études disponibles sont relativement anciennes et valorisent de manière incomplète les coûts, qu'ils soient directs ou indirects. De plus, elles ont été réalisées avant la mise sur le marché des triptans dont l'impact sur le coût de la maladie et sur la qualité de vie reste peu connu en France. L'absence d'étude calculant un coût global de la migraine provient également de la difficulté de valoriser l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients. Pourtant, la gêne ressentie semble être un des éléments majeurs à prendre en considération (2,12). Le retentissement fonctionnel de la migraine est différent selon les individus, ce qui conduit à une hétérogénéité des recours au système de soins, voire à l'absence de recours. Il apparaît donc important d'identifier, parmi l'ensemble des migraineux en France, ceux nécessitant une prise en charge. Les critères de détection seraient principalement l'atteinte de la qualité de vie et l'importance des pertes de productivité. L'opportunité d'un dépistage de la migraine, compte tenu de la prévalence encore trop élevée des patients souffrant de crises migraineuses non identifiées et de l'efficacité des traitements, devrait être étudiée.

## II.2. Traitements médicamenteux

### II.2.1. Traitement de la crise

— *Comportements thérapeutiques dans la crise migraineuse en population générale française adulte*

Deux études épidémiologiques françaises ont été identifiées. Elles ont été réalisées en 1999 et en 2000 en population générale adulte selon la méthode des quotas pour une représentativité socioprofessionnelle.

L'étude FRAMIG 99 a été décrite dans la section sur le coût de la migraine (29).

L'étude FRAMIG 2000 a analysé les comportements thérapeutiques des migraineux (28) notamment à l'aide des scores MIDAS, ce qui a permis d'approcher la sévérité de la maladie sur les 3 mois précédents, en cotant également l'intensité moyenne des crises (30,31).

Les principaux résultats de l'étude FRAMIG 2000 (28) figurent ci-dessous :

- 22 % des migraineux avaient une maladie migraineuse invalidante (score MIDAS III ou IV) ;
- 97 % des migraineux prenaient systématiquement un traitement pour la crise avec un délai moyen de prise de 6,4 heures ;
- le paracétamol était pris dans 60 % des cas, l'aspirine 29 %, les AINS 28 %, les opioïdes 23 %. Les triptans représentaient 8 % des traitements de crise et les dérivés de l'ergot de seigle, 4 % ;
- quel que soit le score MIDAS, le soulagement significatif était peu fréquent (4,9 crises sur 10 pour le score MIDAS I, 3,6 crises sur 10 pour le score MIDAS II, 3 crises sur 10 pour le score MIDAS III et 2 crises sur 10 pour le score MIDAS IV) ;
- pour les patients non soulagés, l'attente d'un effet thérapeutique vis-à-vis du traitement de la crise était estimée par les patients à 4 heures alors que l'effet thérapeutique positif est estimé à 2 heures dans les essais cliniques ;
- 36 % des patients (n = 37) avec soulagement complet avaient une récurrence de la crise, définie par la réapparition d'une crise migraineuse modérée à sévère moins de 24 heures après son soulagement initial, (estimation sur 10 crises) et reprenaient alors un second traitement qui était le même dans 89 % des cas et un autre dans 11 % des cas ;
- les utilisateurs de triptans estimaient que leur traitement agissait très vite (37 %) ou vite (47 %) *versus* 6 % et 42 % pour les utilisateurs de traitements de crise non spécifiques.

En conclusion, il existe une surconsommation d'antalgiques non spécifiques dans la migraine avec une absence de soulagement significatif dans 1 cas sur 2. La récurrence de la crise migraineuse en population générale paraît être la même que celle observée dans les essais thérapeutiques. Un faible nombre de patients utilise les traitements de crise spécifiques.

— *Les traitements médicamenteux de la crise migraineuse*

En matière de traitement de la crise migraineuse on distingue :

- les traitements non spécifiques (antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens) ;
- les traitements spécifiques (triptans et dérivés ergotés), qui, par action sur les récepteurs 5 HT<sub>1B/D</sub>, inhibent l'inflammation neurogène et la vasodilatation supposées être à l'origine de la céphalée migraineuse.

La posologie, les principaux effets indésirables et contre-indications de ces molécules figurent dans le *tableau 8* (le tableau ne reprend que les traitements symptomatiques de la crise de migraine et les troubles digestifs associés, et les traitements spécifiques). Pour avoir plus d'informations sur ces médicaments, il convient de se référer aux données publiées dans le dictionnaire *Vidal*.

**Tableau 8. Médicaments ayant l'AMM dans le traitement de la crise migraineuse.**

Principes actifs	Posologie (par jour)	Effets indésirables	Contre-indications
<b>Traitement symptomatique de la crise de migraine et des troubles digestifs associés</b>			
Carbasalate + métoclopramide Acétylsalicylate de lysine + métoclopramide	900 mg en début de crise	<u>Liés au métoclopramide</u> Troubles neuro- psychiques, dyskinésies tardives, syndromes extra-pyramidaux, troubles endocriniens <u>Liés au salicylé</u> Troubles digestifs, syndrome hémorragique, accident de sensibilisation, syndrome de Reye	<u>Liées au métoclopramide</u> Phéochromocytome, hémorragie gastro- intestinale, sténose ou perforation digestive, ATCD de dyskinésie tardive médicamenteuse <u>Liées au salicylé</u> Ulcère gastro-duodéal en évolution, hypersensibilité aux salicylés, risque hémorragique
<b>Traitements spécifiques : dérivés ergotés</b>			
Ergotamine (tartrate)	Adulte/enfant > 10 ans Adulte : 2 mg/j (jusqu'à 6 mg/j maxi et 10 mg/sem maxi) Enfant > 10 ans : ½ dose	Ergotisme, nausées, vomissements	Hypersensibilité aux dérivés de l'ergot de seigle, maladie artérielle oblitérante, insuffisance coronaire, choc, hypertension artérielle, infection sévère, insuffisance hépatique sévère
Dihydroergotamine	Adulte > 16 ans et < 65 ans <u>Solution endonasale</u> 1 pulvérisation dans chaque narine en début de crise <u>Solution injectable</u> 1 ampoule renouvelable, 30 à 60 minutes plus tard 2 mg maxi par jour et 8 mg maxi par semaine	Ergotisme, précordialgies pour la forme injectable, réactions locales transitoires à type d'obstruction nasale et de rhinorrhée pour la forme endonasale	
<b>Traitements spécifiques : agonistes sélectifs des récepteurs 5HT<sub>1</sub> (adulte de 18 à 65 ans)</b>			
Almotriptan	Cp : 12,5 mg/jour ; jusqu'à 25 mg/j	Bouffées vasomotrices, vertiges, sensation de faiblesse, asthénie,	Hypersensibilité, antécédents :
Élétriptan	Cp : 40 mg/jour ; jusqu'à 80 mg/j maxi	somnolence, nausées, vomissements, rares cas de spasmes coronariens,	- d'infarctus du myocarde ou pathologie cardiaque ischémique, vasospasme coronarien (Angor de Prinzmetal),
Frovatriptan	Cp : 2,5 mg par jour – maxi 5 mg/j	hypertension modérée ou sévère,	- de pathologie vasculaire périphérique,
Naratriptan	Cp : 2,5 mg renouvelable – maxi 5 mg/j	sensation de fourmillement, de chaleur, de pression ou d'oppression	- d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire.
Rizatriptan	Cp, lyop. : 10 à 20 mg/crise		Patients ayant une insuffisance hépatique sévère.
Sumatriptan	Cp : 50 à 100 mg par jour (max 300 mg par jour) Injection SC* : 6 mg par crise renouvelable une fois Suppositoires : 25 mg par jour (max 50 mg par jour) Pulvérisation nasale : 10 à 20 mg par crise		Hypertension modérée ou sévère et chez les patients ayant une hypertension légère non contrôlée.
Zolmitriptan	Pulvérisation nasale : 5 mg/0,1 ml Cp 2,5 mg par jour – maxi 10 mg/j		Association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Cp : comprimé, lyop : lyophilisat, SC : sous-cutanée, \* : certaines spécialités injectables par voie sous-cutanée ont une AMM à partir de 15 ans.

L'expertise collective de l'INSERM (32) a évalué jusqu'en 1997 l'efficacité de ces thérapeutiques. Les principales données seront reprises dans les paragraphes qui suivent sans être réévaluées et complétées par les études publiées depuis cette date. La qualité méthodologique des essais s'est accrue avec le temps en raison de l'introduction des critères IHS en 1988, de la publication en 1991 et de l'actualisation en 2000 des recommandations de l'IHS sur les essais thérapeutiques contrôlés des médicaments dans la migraine (33). Les articles ont été sélectionnés, sur les critères suivants, d'après les recommandations de l'IHS publiées en 2000 (34) :

1/Sélection des patients

- Selon les critères IHS
- Durée de la maladie : supérieure à 1 an
- Âge des patients : 18 à 65 ans

2/ Méthode

- Essai randomisé, en double aveugle, contre placebo  
L'effet placebo dans le traitement de la crise migraineuse varie de 6 à 47 % (32). Un essai évaluant l'efficacité d'un nouveau traitement par rapport à un traitement de référence doit donc comporter un bras placebo pour tester la « réactivité » des patients par rapport au placebo.
- *Cross-over* ou groupe parallèle

3/ Critère de jugement principal

- Pourcentage de patients ayant un soulagement de la douleur à 2 heures  
Le soulagement de la douleur est défini par le passage d'une céphalée sévère ou modérée à une céphalée légère ou absente à 2 heures.
- Pourcentage de patients ayant une disparition de la céphalée à 2 heures
- L'intensité de la douleur est recueillie par une échelle qualitative à 4 items (0 = pas de céphalées, 1 = céphalée légère, 2 = céphalée modérée, 3 = céphalée sévère) ou par une échelle visuelle analogique.

Remarque d'ordre méthodologique pour l'analyse des études

Dans le traitement de la crise migraineuse par voie orale, les patients reçoivent les traitements de l'étude (traitement étudié, placebo, traitement de référence) pour traiter à domicile la crise migraineuse suivante quand celle-ci se produira. Certains patients randomisés ne seront donc pas traités, en l'absence de crise migraineuse pendant la durée de l'étude. Ils ne seront pas retenus pour l'analyse. Dans ce contexte, l'analyse en intention de traiter<sup>1</sup> portera sur tous les sujets randomisés ayant pris au moins une dose de traitement.

Le niveau de preuve scientifique de chaque étude est indiqué dans la première colonne des tableaux : N1 à N4 (niveau 1 à 4).

---

<sup>1</sup> L'analyse en intention de traiter consiste à inclure dans l'analyse tous les patients randomisés, c'est-à-dire pour lesquels un tirage au sort du traitement a été effectué.

## Les antalgiques

*Les antalgiques non morphiniques*

## Aspirine en monothérapie

Aucune étude méthodologiquement satisfaisante n'a envisagé l'efficacité de l'aspirine *versus* placebo. Seules deux études ont été réalisées en *cross-over* (35,36), l'une en 1984, avant l'introduction des critères IHS et l'autre après leur introduction, en 1994. Pour chacune des études, l'un des bras comportait de l'aspirine seule, à des doses allant de 650 mg à 1 000 mg. Elles ont conclu à l'efficacité de l'aspirine sur le placebo dans le traitement de la crise migraineuse.

Depuis 1997, deux études randomisées contrôlées ont été retenues (37,38). Les principales caractéristiques et les résultats de ces études figurent dans le *tableau 9*.

**Tableau 9.** Essais randomisés publiés après 1997 évaluant l'efficacité de l'aspirine dans le traitement de la crise migraineuse.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critère de jugement principal	Résultats des études
Lange, 2000 (37) N1	Multicentrique, groupe parallèle, double aveugle	N = 374 Critères IHS Traitement ambulatoire Migraine modérée à sévère 1 à 6 crises par mois 1 crise migraineuse traitée	- Aspirine effervescente dosée à 1 000 mg (n = 169) - Placebo effervescent (n = 174)	Soulagement à 2 heures Intensité recueillie par une échelle qualitative à 4 items	Efficacité Taux de réponse = 55 % pour le groupe aspirine et 36,8 % pour le groupe placebo (p < 0,001)  Effets indésirables 8,3 % dans le groupe aspirine <i>versus</i> 2,9 % dans le groupe placebo Pas d'effets indésirables graves
Diener, 1999 (38) N1	Multicentrique, groupe parallèle, double aveugle	N = 278 Critères IHS, avec ou sans aura Migraine modérée à sévère 2 à 6 crises par mois 1 crise migraineuse traitée	- Aspirine 1 000 mg IV (n = 119) - Sumatriptan 6 mg SC (n = 114) - Placebo parentéral (n = 42) (rapport 1/6 par rapport à la substance active)	Soulagement à 2 heures Intensité recueillie par une échelle qualitative à 4 items	Efficacité Taux de réponse = 73,9 % pour le groupe aspirine, 91,2 % pour le groupe sumatriptan et 23,8 % pour le groupe placebo (p < 0,0001)  Effets indésirables 7,6 % dans le groupe aspirine, 32,8 % dans le groupe sumatriptan et 9,3 % dans le groupe placebo  11 événements sévères (n = 4 avec l'aspirine, n = 6 avec le sumatriptan et n = 1 avec le placebo)

**CONCLUSION :** les études publiées permettent de conclure à l'efficacité de l'aspirine par voie orale dans le traitement de la crise de migraine modérée à sévère. Par voie injectable, l'aspirine est moins efficace que le sumatriptan injectable qui est, en revanche, responsable de plus d'événements indésirables.

#### Aspirine en association avec le métopropramide

Deux essais ont comparé l'association aspirine (900 mg)-métopropramide (10 mg) par voie orale au placebo (39,40) dans le traitement de la crise migraineuse modérée à sévère, montrant la supériorité de l'association sur la céphalée, les signes digestifs associés ou le recours à un traitement de secours.

Deux études (41,42) ayant inclus respectivement 355 et 385 patients ont comparé l'association aspirine-métopropramide par voie orale au sumatriptan dans le traitement de la crise migraineuse modérée à sévère. Aucune différence significative n'a été constatée entre les 2 produits : soulagement dans 56 à 53 % des cas sous sumatriptan contre 45 et 57 % sous aspirine-métopropramide (p respectivement égal à 0,078 et 0,50).

Depuis 1997, aucune étude n'a été publiée.

**CONCLUSION :** dans le traitement de la crise de migraine modérée à sévère, les études permettent de conclure à l'efficacité de l'association aspirine-métopropramide par voie orale. Il n'y a pas de différence d'efficacité entre l'association aspirine-métopropramide par voie orale et sumatriptan par voie orale.

#### Aspirine en association avec la caféine

Aucune étude n'a été publiée.

#### Aspirine en association avec le paracétamol et la caféine

Trois études dont les critères d'inclusion, les traitements comparés et les critères de jugement étaient identiques ont été identifiées, faisant l'objet d'une seule publication (43). Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été effectué pour chaque étude. Les résultats de ces 3 études ont été poolés. Les caractéristiques de ces études et leurs résultats figurent dans le *tableau 10*.

**Tableau 10.** Essais randomisés publiés après 1997 évaluant l'efficacité de l'aspirine en association avec le paracétamol et la caféine dans le traitement de la crise migraineuse modérée à sévère.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critère de jugement principal	Résultats des études poolés
Lipton, 1998 (43)	Étude 1 1 seul centre	N = 1 357 Critères IHS	- Association paracétamol (250 mg), aspirine (250 mg), caféine (65 mg)	Soulagement à 2 heures	Efficacité
N4	Études 2 et 3 Multicentrique	1 crise tous les 2 mois à 6 mois	2 comprimés	Intensité recueillie par une échelle qualitative à 4 items	Taux de réponse = 59 % pour le groupe PAC <i>versus</i> 33 % pour le groupe placebo (p < 0,001)
	Groupe parallèle, double aveugle	crises par mois 1 crise migraineuse traitée	- Placebo 2 comprimés		Effets indésirables Pas d'effets indésirables graves 1,9 % d'effets sévères dans le groupe PAC <i>versus</i> 1,7 % dans le groupe placebo

PAC : paracétamol, aspirine, caféine

L'analyse en intention de traiter n'est pas explicite. Le motif d'exclusion des patients de l'analyse n'est pas justifié, mais il n'y a pas de différence entre les 2 groupes de traitement.

**CONCLUSION :** l'association paracétamol 250 mg, aspirine 250 mg et caféine 65 mg par voie orale est supérieure au placebo dans le traitement de la crise de migraine modérée à sévère. Cette association n'a pas fait la preuve d'une potentialisation d'effet.

Paracétamol en association avec du métopropramide, de la codéine ou en monothérapie  
Deux études ont évalué l'intérêt du paracétamol. L'étude de Dexter (44) a montré une supériorité du paracétamol à 1 000 mg associé au métopropramide à 10 mg sur le placebo sur un essai comportant 44 patients.

L'association paracétamol à 400 mg avec de la codéine à 25 mg s'avère aussi efficace que 1 000 mg d'aspirine et supérieure au placebo (36).

Depuis 1997, deux études (45,46) évaluant l'efficacité du paracétamol ont été identifiées. La première (45) qui évaluait l'efficacité du paracétamol en association avec la dompéridone n'a pas été retenue en l'absence d'une définition précise des critères d'inclusion des patients dans l'étude.

La seconde (46) a été retenue. Les principales caractéristiques et les résultats de cette étude figurent dans le *tableau 11*.

**Tableau 11.** Essai randomisé publié après 1997 évaluant l'efficacité du paracétamol dans le traitement de la crise migraineuse modérée à sévère.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critère de jugement principal	Résultats des études
Lipton, 2000 (46) N4	2 centres, groupe parallèle, double aveugle	N = 351 Critères IHS 1 crise tous les 2 mois à 6 crises par mois 1 crise migraineuse traitée	- Paracétamol 1 000 mg (n=176) - Placebo (n = 175)	Soulagement à 2 heures Intensité recueillie par une échelle qualitative à 4 items	Efficacité Taux de réponse = 57,8 % pour le groupe paracétamol et 38,7 % pour le groupe placebo (p < 0,002) Effets indésirables 32 % dans le groupe paracétamol <i>versus</i> 36,6 % dans le groupe placebo Pas d'effets indésirables graves

L'analyse en intention de traiter n'est pas explicite. Le motif d'exclusion des patients de l'analyse n'est pas justifié pour tous les patients, mais il n'y a pas de différence entre les 2 groupes de traitement. Le résultat de l'étude n'est pas remis en cause.

**CONCLUSION :** les études publiées concluent à l'efficacité du paracétamol en association dans la crise de migraine modérée à sévère.

En monothérapie, le paracétamol a été évalué sur une seule étude dans seulement deux centres. Le groupe de travail recommande de poursuivre le paracétamol chez les patients qui sont soulagés par cette molécule.

## Autres associations contenant du paracétamol

L'efficacité de l'association isomethéptène mucate (agent sympathomimétique), dichloralphénazone (myorelaxant) et paracétamol a été évaluée dans un essai randomisé contrôlé *versus* sumatriptan (47). Les caractéristiques et les résultats de cette étude figurent dans le *tableau 12*.

**Tableau 12.** Essai randomisé publié après 1997 évaluant l'efficacité de l'association isomethéptène mucate, dichloralphénazone et paracétamol *versus* sumatriptan dans le traitement de la crise migraineuse modérée à sévère.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critère de jugement principal	Résultats des études
Freitag, 2001 (47) N2	Multicentrique Groupe parallèle, double aveugle	N = 137 Critères IHS, avec ou sans aura 2 à 8 crises par mois 1 crise migraineuse traitée	- 10 comprimés répartis sur 3 heures - Bras IMDP : 5 comprimés de IMDP, substance active et 5 comprimés de placebo de sumatriptan - Bras sumatriptan : 25 mg 2 comprimés de sumatriptan, 5 comprimés de placebo d'IMDP et 3 comprimés de placebo de sumatriptan	[1] Soulagement ou disparition de la céphalée à 2 et/ou 4 heures Intensité recueillie par une échelle qualitative à 4 items [2] Absence de récurrence dans les 24 heures	Efficacité Taux de réponse à 4 h = 76 % pour le groupe IMDP <i>versus</i> 80 % pour le groupe sumatriptan (DNS) Absence de récurrence à 24 heures : 82 % dans les 2 groupes (DNS) Effets indésirables (EI) Pas d'effets indésirables graves 15 EI dans le groupe IMDP <i>versus</i> 25 dans le groupe sumatriptan

IMDP : association isomethéptène mucate, dichloralphénazone et paracétamol

**CONCLUSION :** cette étude ne met pas en évidence de différence entre l'association isomethéptène mucate, dichloralphénazone, paracétamol et le sumatriptan dans le traitement de la crise migraineuse modérée à sévère. Cette association ne dispose pas d'AMM.

Aucune étude évaluant l'efficacité de l'association paracétamol-caféine n'a été évaluée. La caféine seule n'a pas fait la preuve de son efficacité dans des essais cliniques.

## Autres antalgiques non morphiniques

Aucune étude évaluant l'efficacité de la noramidopyrine dans la migraine n'a été identifiée.

*Les antalgiques morphiniques*

## Butorphanol per-nasal

Cet agoniste-antagoniste a fait l'objet d'une étude (48) (N4) randomisée, contrôlée *versus* placebo. Le critère de jugement principal était la diminution de la douleur de modérée, sévère ou invalidante à légère ou absente. Le nombre de sujets nécessaire n'était pas calculé. La démarche statistique n'était pas explicitée. Les résultats de cette étude ont montré une amélioration ou une disparition de la céphalée chez 47 % des patients, contre 16 % après placebo une heure après l'administration. Sur le plan des

effets indésirables, 58 % de vertiges, 38 % de nausées et/ou vomissements et 29 % de somnolence ont été notifiés dans le groupe butorphanol, contre respectivement 4 %, 18 %, et 0 % dans le groupe placebo. L'utilisation de cette molécule est donc limitée en raison de l'importance des effets indésirables.

Depuis 1997, aucune étude n'a été publiée.

CONCLUSION : cette étude conclut à l'efficacité du butorphanol per-nasal dans le traitement de la migraine modérée à sévère mais comporte des biais remettant en question ses conclusions.

Ce principe actif n'a pas d'AMM en France.

#### Mépéridine

Quatre essais, réalisés dans des services d'urgence, comparatifs randomisés versus chlorpromazine (49), ketorolac (50,51) ou méthotrimeprazine (52) ont été identifiés. Les résultats de ces essais sont contradictoires et ne permettent pas de conclure à l'efficacité de la mépéridine dans le traitement de la crise de migraine.

Depuis 1997, deux études sur l'utilisation de la mépéridine ont été identifiées (53,54). Elles n'ont pas été retenues en raison du dessein expérimental des études qui ne comportaient pas de groupe placebo.

CONCLUSION : les données de la littérature ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité de la mépéridine dans le traitement de la crise de migraine modérée à sévère.

Ce principe actif n'a pas d'AMM en France.

#### Dextropropoxyphène

Aucune étude contrôlée, randomisée, n'a été identifiée ni dans l'expertise collective de l'INSERM, ni depuis 1997.

#### Anti-inflammatoires non stéroïdiens

##### *AINS en monothérapie*

Des essais cliniques satisfaisants sur le plan méthodologique ont montré l'efficacité du naproxène (au moins 3 essais randomisés à des posologies allant de 750 mg à 825 mg *per os*) (55-57), de l'ibuprofène (2 essais à des posologies de 200 et 800 mg) (58,59), de l'acide tolfénamique (2 essais à 200 et 400 mg) (60,61) et du diclofénac (3 essais à 50 et 100 mg) (62-64) par rapport au placebo.

Les données concernant le flurbiprofène et l'acide méfénamique sont discutables.

Depuis 1997, trois études (65-67) évaluant l'efficacité de 3 AINS (acide tolfénamique, diclofénac, kétoprofène) dans la crise migraineuse *versus* placebo et *versus* sumatriptan ont été identifiées. Les caractéristiques de ces études et leurs résultats figurent dans le *tableau 13*.

**Tableau 13.** Essais randomisés publiés après 1997 évaluant l'efficacité d'un AINS *versus* placebo et *versus* sumatriptan dans le traitement de la crise migraineuse modérée à sévère.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critère de jugement principal	Résultats des études
Myllylä, 1998 (65) N1	Multicentrique, double aveugle, groupe parallèle	N = 151 Critères IHS, avec ou sans aura 1 à 6 crises par mois 2 crises migraineuses traitées	- Sumatriptan 100 mg (n = 46) - Acide tolfénamique 200 mg (n = 47) - Placebo (n = 48)	Diminution de la douleur, de sévère ou modérée à légère ou absente à 2 heures : intensité recueillie par une échelle qualitative à 4 items	Efficacité Taux de réponse = 77 % pour le groupe AT, 29 % pour le groupe P, 79 % pour le groupe S, pas de différence significative AT/S, différence significative (p < 0,001) AT/P et S/P Effets indésirables Pas d'effets indésirables graves Au moins 1 EI : 26 % pour le groupe AT, 38 % pour le groupe S et 19 % pour le groupe P
<i>The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group</i> , 1999 (66) N1	Multicentrique, double aveugle, <i>cross-over</i>	N = 156 Critères IHS, avec ou sans aura 2 à 6 crises par mois 4 crises migraineuses traitées consécutivement sur 3 mois	- Diclofénac 50 mg <i>versus</i> P - Diclofénac 100 mg <i>versus</i> P - Sumatriptan 100 mg <i>versus</i> P - Diclofénac 50 mg <i>versus</i> sumatriptan - Diclofénac 100 mg <i>versus</i> sumatriptan	Intensité de la douleur à 2 heures, recueillie par une échelle visuelle analogique	Efficacité Pas de différence significative entre diclofénac et sumatriptan Différence significative entre diclofénac et placebo et sumatriptan et placebo (p < 0,001) Effets indésirables Pas d'EI graves EI en rapport avec le traitement (15 % D 50, 12 % D 100, 31 % S, 18 % P) EI entraînant l'arrêt du traitement : 1,6 % D 100, 1,5 % P
Dib, 2002 (67) N1	Multicentrique, double aveugle, <i>cross-over</i>	N = 838 Critères IHS, avec ou sans aura, 1 à 6 crises par mois, 4 crises migraineuses consécutives traitées	- Kétoprofène 75 mg (n = 214) - Kétoprofène 150 mg (n = 211) - Zolmitriptan 2,5 mg (n = 208) - Placebo (n = 205)	Soulagement de la douleur à 2 heures	Efficacité Soulagement à 2 heures - placebo : 28 % - K 75 : 63 %* - K 150 : 62 %* - Z 2,5 : 67 %* * : différence significative <i>versus</i> placebo (p < 0,001) Effets indésirables Pas d'effets indésirables graves sous K ou Z (1 sous placebo) Pourcentage de patients avec EI : - 9 % sous P - 6 % sous K 75 - 11 % sous K 150 - 16 % sous Z 2,5

AT : acide tolfénamique, S : sumatriptan, P : placebo, K 75 : kétoprofène 75 mg, K 150 : kétoprofène 150 mg, Z 2,5 : zolmitriptan 2,5 mg

### *AINS en association*

Une étude évaluant l'efficacité de l'association ibuprofène-arginine *versus* placebo (68) a été identifiée. Elle n'a pas été retenue en raison des faiblesses méthodologiques de l'étude : 6 critères de jugement pertinents mais non hiérarchisés, pas de calcul du nombre de sujets nécessaire.

CONCLUSION : Les études :

- permettent de conclure à l'efficacité du naproxène, de l'ibuprofène, de l'acide tolfénamique, du kétoprofène et du diclofénac dans le traitement de la crise de migraine modérée à sévère ;
- ne permettent pas de mettre en évidence de différence entre l'acide tolfénamique ou le diclofénac et le sumatriptan.

L'acide tolfénamique ne dispose pas d'AMM en France. L'ibuprofène, le naproxène, le diclofénac et le kétoprofène n'ont pas d'indication dans la pathologie migraineuse.

Remarque : les nouveaux AINS inhibiteurs spécifiques de la Cox-2 n'ont pas été évalués dans la migraine.

### Les dérivés de l'ergot de seigle

La limite de leur utilisation repose sur leur tolérance avec risque de majoration des troubles digestifs à type de nausées et vomissements, présents chez un quart des migraineux (1), et risque d'ergotisme majoré par certaines associations (macrolides et propranolol).

### *Dihydroergotamine (DHE)*

#### Voie per-nasale

Trois publications (69-71) ont permis de montrer l'efficacité de 2 mg de DHE, voie nasale par rapport au placebo, dès la première heure suivant l'administration. Le rapport bénéfice-risque semble optimal pour la dose de 2 mg puisque l'efficacité apparaît discutable pour des doses plus faibles (72) et les effets indésirables plus fréquents à la dose de 3 mg (70).

Depuis 1997 une étude (73) portant sur l'efficacité de la DHE voie nasale par rapport au placebo a été publiée. Elle n'a pas été retenue en raison des défauts méthodologiques suivants : manque de précision quant aux critères de sélection de la population, critères de jugements non définis, absence de calcul du nombre de sujets nécessaire.

#### Voies injectables

La DHE par voie intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse n'a jamais été évaluée dans des essais cliniques randomisés contre placebo. Une étude récente publiée en 2001 (74) a évalué l'association dihydroergotamine et métoclopramide par voie intramusculaire *versus* valproate de sodium par voie intraveineuse dans le traitement de la crise migraineuse. Cette étude n'a pas été retenue en raison des défauts méthodologiques suivants : absence de groupe placebo, absence de définition du critère de jugement principal, absence de justification statistique.

Les études comparant l'efficacité de la DHE sous-cutanée au sumatriptan sous-cutané sont décrites dans le chapitre consacré au sumatriptan sous-cutané.

### Voie orale

La DHE par voie orale a fait l'objet de deux essais (75,76) dont un contrôlé *versus* placebo (76), de qualité méthodologique insuffisante. Depuis 1997, aucune étude n'a été publiée.

CONCLUSION : les études permettent de conclure à l'efficacité de la dihydroergotamine par voie per-nasale et injectable dans le traitement de la crise de migraine modérée à sévère.

Le tartrate d'ergotamine en monothérapie ou en association à la caféine

L'utilisation de l'ergotamine dans le traitement de la crise migraineuse a fait l'objet d'une revue de la littérature et d'un consensus européen en 2000 (77).

Dix-huit études contrôlées, en double aveugle, évaluant l'efficacité de l'ergotamine en monothérapie ou de l'ergotamine associée à de la caféine ont été identifiées. Dix études ont comparé l'ergotamine au placebo et 8 ont utilisé l'ergotamine comme traitement de référence. La dose initiale d'ergotamine variait de 1 à 5 mg. Les critères de jugement utilisés n'étaient pas toujours validés et variaient considérablement, allant du bénéfice recueilli à l'interrogatoire à l'utilisation d'une échelle verbale. Les faiblesses méthodologiques de certaines études étaient les suivantes : critères d'inclusion imprécis, absence d'évaluation initiale, absence de randomisation, dessein expérimental de certaines études en *cross-over* inadapté avec un nombre de crises par patient variable, études de supériorité sans analyse statistique adaptée.

L'ergotamine, à la posologie de 1 à 5 mg, était supérieure au placebo dans 7 essais tandis que dans 3 essais, il n'y avait pas de différence significative entre l'ergotamine utilisée à la dose de 2 à 3 mg et le placebo.

L'ergotamine était supérieure à l'aspirine (500 mg) dans 2 essais.

L'ergotamine a été comparée à l'isometheptene dans 2 études dont les résultats étaient contradictoires.

Il n'y avait pas de différence d'efficacité entre l'ergotamine et l'ergocristine, l'acide tolfénamique, le dextropropoxyphène, le naproxène et le pirprofène. L'ergotamine a été comparée au diclofénac dans 2 études dont les résultats étaient contradictoires.

Le sumatriptan 100 mg par voie orale avait une efficacité supérieure à 2 mg d'ergotamine associés à 200 mg de caféine. La combinaison de 900 mg d'aspirine et de 10 mg de métoclopramide était supérieure à 1 mg d'ergotamine associé à 100 mg de caféine. L'élétriptan à la dose de 40 et 80 mg était supérieur à 2 mg d'ergotamine associés à de la caféine.

CONCLUSION : en l'absence de preuve scientifiquement établie, les experts du consensus européen ont défini la place de l'ergotamine dans la prise en charge des patients migraineux. Leurs recommandations sont les suivantes :

- quand un traitement spécifique est indiqué, l'utilisation d'un triptan est un choix plus adapté chez la plupart des patients ;
- quand un patient est soulagé par de l'ergotamine, sans contre-indication, sans escalade de dose, il convient de ne pas modifier le traitement ;
- l'ergotamine présente un intérêt chez les patients ayant des récurrences fréquentes ou dont la durée des crises est supérieure à 48 heures.

### Les triptans

L'évaluation de l'efficacité des triptans par voie orale fait référence à une méta-analyse (78) concernant 53 essais ayant porté sur le sumatriptan 25, 50 et 100 mg ; le zolmitriptan 2,5 et 5 mg ; le naratriptan 2,5 mg ; le rizatriptan 5, 10 mg ; l'élétriptan 20, 40, 80 mg ; le frovatriptan à 2,5 mg et l'almotriptan 12,5 mg. Elle sera complétée par les études publiées depuis, en fonction des différents principes actifs et des autres formes galéniques.

### La méta-analyse de Ferrari

Les critères de sélection des études dans la méta-analyse figurent dans le *tableau 14*.

**Tableau 14.** Critères de sélection des études dans la méta-analyse de Ferrari, 2001 (78).

Réf.	Méthode	Population	Critères de jugement
Ferrari, 2001 (78)	Essais randomisés, contre placebo ou traitement de référence, en double aveugle Intensité recueillie par une échelle qualitative à 4 items, une crise de migraine étudiée Données publiées et non publiées collectées auprès des firmes pharmaceutiques	Adulte de 18 à 65 ans Migraine modérée à sévère avec ou sans aura, définie selon les critères IHS	- Soulagement à 2 h - Disparition de la douleur à 2 h - Taux de récurrences* - Taux de disparition complète de la céphalée jusqu'à 24 heures** - Constance de la réponse intra-individuelle*** - Effets indésirables

\* La récurrence est définie comme la réapparition de la crise migraineuse, soulagée initialement, avec une intensité modérée ou sévère, moins de 24 heures après le début de celle-ci.

\*\* Le taux de disparition complète de la céphalée jusqu'à 24 heures est défini comme la proportion de patients ayant une réponse totale à 2 heures et qui n'ont pas de récurrence et pas recours à un traitement de secours entre 2 et 24 heures.

\*\*\* La constance de la réponse intra-individuelle est définie comme la proportion de patients répondeurs au moins à 2 crises traitées sur 3 dans les études contrôlées *versus* placebo.

Soixante-seize études ont été évaluées, 53 ont été retenues portant sur 24 089 patients. Les 23 essais exclus l'ont été principalement en raison de l'absence de groupe contrôle, de l'utilisation de doses non recommandées, ou de populations particulières sélectionnées.

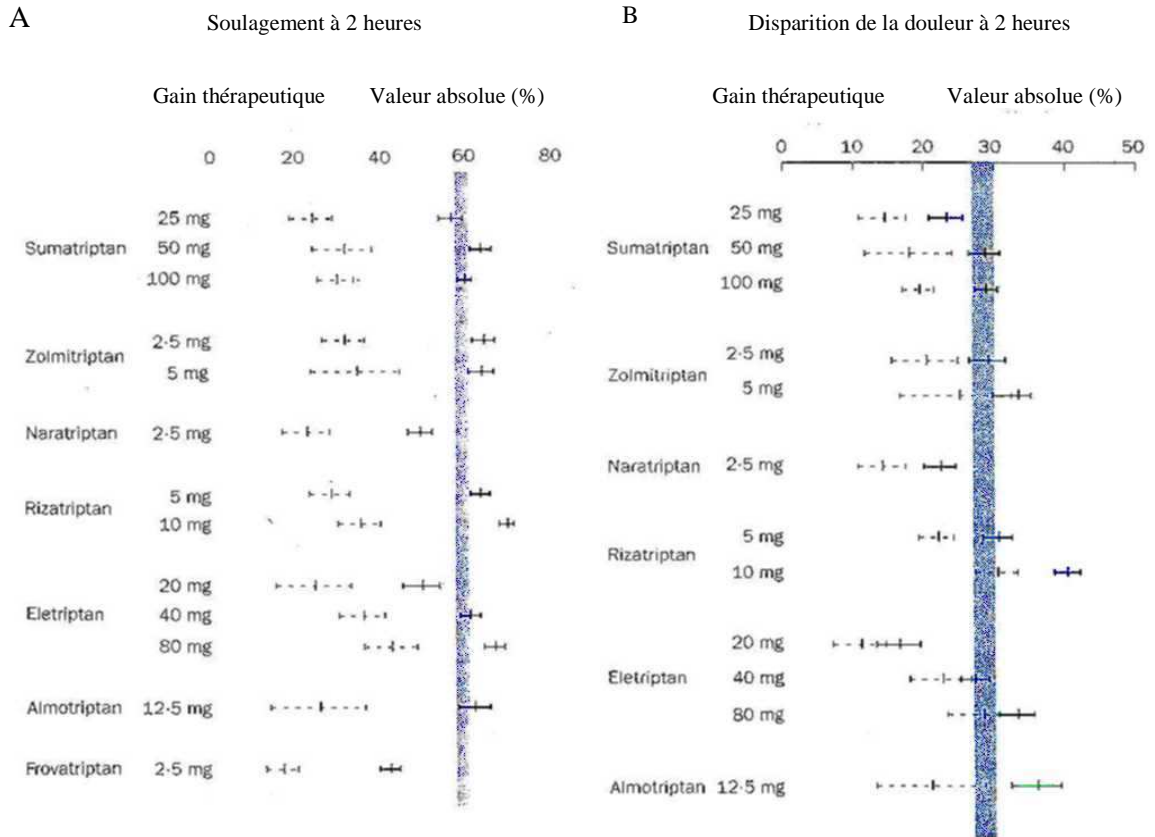
Le sumatriptan 100 mg a été choisi comme la substance et la dose de référence, étant utilisé par la plupart des pays européens en première intention, même si quelques pays comme la France utilisent la dose de 50 mg. Les résultats sur les critères d'efficacité et sur le pourcentage d'effets indésirables sont indiqués en valeurs absolues et en gain thérapeutique (proportion sous traitement actif moins proportion sous placebo). Pour le sumatriptan 100 mg, ces valeurs sont indiquées dans le *tableau 15*.

**Tableau 15.** Valeurs des critères d'efficacité et de tolérance pour le sumatriptan 100 mg.

Critères de jugement	Valeurs absolues (IC 95 %)	Gain thérapeutique (IC 95 %)
Soulagement à 2 heures	59 % (57-60)	29 % (26-34)
Disparition de la douleur à 2 heures	29 % (27-30)	19 % (17-22)
Taux de récurrences	30 % (27-33)	-
Taux de disparition complète de la céphalée jusqu'à 24 heures	20 % (18-21)	-
Constance de la réponse intra-individuelle	67 % (63-70)	-
Effets indésirables (soustraits du placebo)	13 % (8-18)	-
- concernant le système nerveux central	6 % (3-9)	-
- symptômes thoraciques	2 % (1-3)	-

Les résultats de la méta-analyse sont représentés par les *figures 1 et 2*.

**Figure 1.** Paramètres d'efficacité à 2 heures en valeur absolue et gain thérapeutique (% actif - % placebo) d'après Ferrari, 2001 (78).

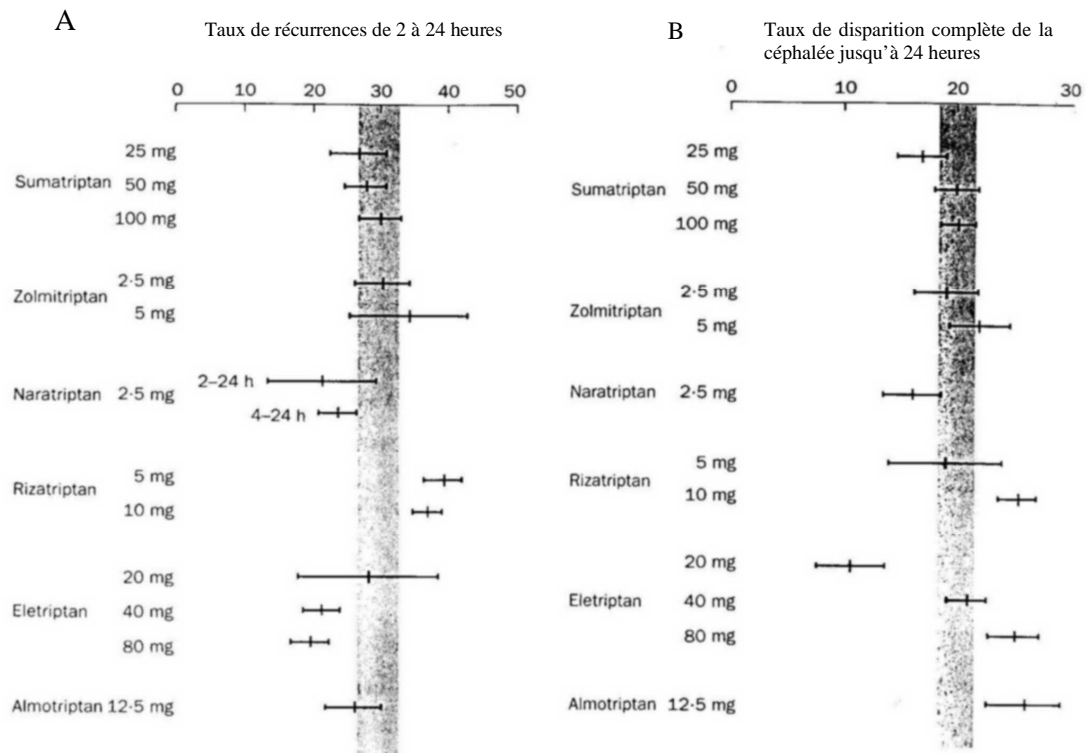


**A :** Taux de soulagement à 2 heures

**B :** Taux de disparition de la douleur à 2 heures

Les moyennes et les intervalles de confiance à 95 % sont donnés pour chaque triptan. Les régions grisées correspondent à l'intervalle de confiance à 95 % du sumatriptan 100 mg.

**Figure 2.** Taux de récurrences et de disparition complète de la céphalée jusqu'à 24 heures d'après Ferrari, 2001 (78).



**A :** Taux de récurrences entre 2 et 24 heures

**B :** Taux de disparition complète de la céphalée jusqu'à 24 heures

Les moyennes et les intervalles de confiance à 95 % sont donnés pour chaque triptan. Les régions grisées correspondent à l'intervalle de confiance à 95 % du sumatriptan 100 mg. Pour le naratriptan, le taux de récurrences est donné 4 à 24 heures après la dose (comme dans la publication originale) et 2 à 24 heures après recalcul.

Cette méta-analyse permet de mettre en évidence les éléments suivants :

- L'efficacité des triptans oraux avec soulagement significatif, c'est-à-dire passer d'une crise d'intensité sévère (score à 3) ou modérée (score à 2) à une crise légère (score à 1) ou à une absence de douleur (score à 0) est de 40 à 70 % à 2 heures selon les études et les molécules.
- Ces molécules sont efficaces sur la céphalée mais aussi sur les symptômes associés (signes digestifs et neurosensoriels). Ces molécules ne sont pas efficaces si le patient les prend pendant l'aura.
- Si on raisonne sur le « gain thérapeutique » (efficacité en % du produit étudié moins efficacité en % du placebo), les chiffres d'efficacité varient de 17 à un peu plus de 40% pour le soulagement à 2 heures et de 10 à un peu moins de 30 % pour la disparition totale de la céphalée, en fonction des études et des posologies utilisées.
- Concernant la disparition complète de la céphalée jusqu'à 24 heures ou *sustained pain free* des Anglo-Saxons, qui correspond vraisemblablement au critère de jugement principal le plus pertinent dans les essais cliniques, il est de 10 à 25 %.

- Concernant la constance de la réponse intra-individuelle étudiée sur 3 crises, elle est de 47 % à 72 %. La réponse aux triptans ne s'épuise pas avec le temps. Il n'y a pas d'échappement thérapeutique quand le patient est initialement répondeur.
- Malgré la très bonne efficacité de ces molécules, il persiste un écueil qui est celui de la récurrence de la crise migraineuse dans 17 à 40 % des cas suivant les molécules. La physiopathologie de la récurrence n'est pas éclaircie à ce jour mais semble intrinsèquement d'origine migraineuse avec possiblement les centres migrainogènes du tronc cérébral qui restent actifs.
- Concernant la tolérance, les effets indésirables sont très souvent mineurs et transitoires, oscillant de 1,9 à 25 % pour l'ensemble des effets indésirables. Le *chest pain* ou sensation d'oppression thoracique, dont la physiopathologie n'est pas éclaircie mais qui n'est pas d'origine coronarienne, survient dans 2 à 13 % des cas. Les effets indésirables affectant le système nerveux central (sommolence, paresthésies...) vont de 1 à 14 %.

Une comparaison des triptans entre eux est proposée dans le *tableau 16*, d'après les résultats de la méta-analyse. Le sumatriptan 100 mg est utilisé comme référence.

**Tableau 16.** Comparaison de l'efficacité et de la sécurité des triptans entre eux, d'après la méta-analyse de Ferrari, 2001 (78).

	Soulagement à 2 heures	Disparition complète de la céphalée jusqu'à 24 h	Constance d'efficacité	Tolérance
Sumatriptan 50 mg	=	=	=/-	=
Sumatriptan 25 mg	-	=/-	-	+
Zolmitriptan 2,5 mg	=	=	=	=
Zolmitriptan 5 mg	=	=	=	=
Naratriptan 2,5 mg	-	-	-	++
Rizatriptan 5 mg	=	=	=	=
Rizatriptan 10 mg	+	+	++	=
Élériptan 20 mg	-	-	-	=
Élériptan 40 mg	=/+	=/+	=	=
Élériptan 80 mg	+(+)	+	=	-
Almotriptan 12,5 mg	=	+	+	++

= signifie une absence de différence avec le sumatriptan

+ signifie supérieur au sumatriptan

- signifie inférieur au sumatriptan

Les auteurs de cette méta-analyse concluent que :

- le rizatriptan 10 mg a une efficacité et une constance d'efficacité meilleures et une tolérance similaire ;
- l'élériptan 80 mg a une meilleure efficacité, une constance d'efficacité similaire mais une tolérance moins bonne ;
- l'almotriptan 12,5 mg a une efficacité similaire mais une constance d'efficacité et une tolérance meilleures ;
- le sumatriptan 25 mg, le naratriptan 2,5 mg, l'élériptan 20 mg, le frovatriptan 2,5 mg sont moins efficaces mais mieux tolérés ;
- le zolmitriptan 2,5 mg et 5 mg, l'élériptan 40 mg, le rizatriptan 5 mg et le sumatriptan 50 mg ont des résultats très similaires au sumatriptan 100 mg, tant en termes d'efficacité que de tolérance.

Dans cette même méta-analyse, les auteurs ont analysé séparément 22 essais comparatifs directs de 2 traitements entre eux. Les différences observées ont été en général petites et allaient dans le même sens que la méta-analyse des essais contre placebo.

#### Commentaires

Il est possible qu'il existe des différences entre essais, indépendamment des molécules étudiées. Il est alors difficile de rapporter les différences entre essais à des différences entre molécules. Ce problème n'existe pas lorsque les molécules sont comparées dans un même essai. Pour réduire cet inconvénient, on peut calculer le gain thérapeutique, ce qui tend à réduire les différences entre essais, mais ne résoud pas complètement le problème. Un même écart au placebo n'indique pas forcément une similarité d'effet des produits, pas plus qu'un écart différent n'implique que les molécules comparées dans un même essai présenteraient une différence significative. Une hétérogénéité des différents essais, malgré une méthodologie très proche, existe probablement car la plupart des différences observées sur les données brutes ne le sont plus lorsqu'elles sont exprimées sous forme de gain thérapeutique (une fois l'effet placebo soustrait). Ainsi, le rizatriptan dont la valeur brute est la plus haute pour la réponse à 2 heures est celui pour lequel l'effet placebo est le plus élevé, ramenant les résultats obtenus pour cette molécule au niveau des autres triptans, lorsque le résultat est exprimé en gain thérapeutique.

Par ailleurs, l'existence d'une différence entre 2 triptans n'est en rien démontrée par les résultats de la comparaison de ces 2 triptans vis-à-vis d'un triptan de référence. Il est donc important de souligner qu'aucune différence entre les différents triptans (en dehors du sumatriptan) n'est statistiquement démontrée par la méthode utilisée dans cette méta-analyse.

CONCLUSION : tous les triptans administrés *per os* sont plus efficaces que le placebo. L'absence répétée de réponse aux triptans est rare : 79 à 89 % des patients répondent à au moins 1 crise traitée sur 3. Les différences entre triptans sont minimes. Rien ne permet de prédire la réponse d'un triptan donné sur un patient donné.

#### Sumatriptan

##### *Sumatriptan sous-cutané (ampoules à 6 mg)*

Vingt études (79-98) ont été effectuées, 15 en parallèle, 5 en *cross-over*, 18 *versus* placebo, 2 *versus* dihydroergotamine (DHE).

Dans les 18 études *versus* placebo, le sumatriptan est toujours significativement plus efficace, entraînant un soulagement à 2 heures dans 70 à 83 % des cas contre 15 à 34 % sous placebo. Une disparition complète de la céphalée est obtenue dans 40 à 62 % des cas contre 8 à 12 % sous placebo. Ces études montrent par ailleurs l'inefficacité du sumatriptan pendant l'aura, l'inefficacité d'une deuxième injection si la première a échoué, la survenue d'une rechute dans un tiers des cas et l'efficacité d'une deuxième injection sur ces rechutes.

Dans les études comparatives avec la DHE, le sumatriptan est plus efficace que la DHE intranasale (81 % *versus* 53 % de soulagement) (96). Comparé à la DHE sous-cutanée (1 mg), son effet varie en fonction du temps : 2 heures après l'injection, le

sumatriptan est supérieur à la DHE (85 % *versus* 73 %) mais à 4 heures, il n'y a plus de différence et, à 24 heures, la DHE est supérieure car il y a moins de rechutes sous DHE (18 %) que sous sumatriptan (45 %) (98).

Depuis 1997, deux études de Göbel et Diener ont été publiées (99,100). Seule l'étude de Diener a été retenue (100), l'étude de Göbel n'étant ni contrôlée, ni randomisée. L'étude de Diener est décrite dans le paragraphe consacré à l'alnitidan.

#### *Sumatriptan intranasal*

Huit études ont été effectuées. Sept études (101-107) ont été comparées au placebo avec dans toutes une supériorité du sumatriptan : soulagement à 2 heures dans 37 à 78 % des cas *versus* 25 à 35 % sous placebo. Une étude (103) a été effectuée *versus* DHE avec une supériorité du sumatriptan pour le soulagement : 63 % *versus* 51 % mais une différence non significative pour la disparition de la céphalée : 39 *versus* 32 %.

Depuis 1997, deux études ont été identifiées (108,109). L'étude d'Ashford réalisée de manière rétrospective n'a pas été retenue. Les caractéristiques et les résultats de l'étude de Boureau (109) figurent dans le *tableau 17*.

**Tableau 17.** Essai randomisé publié après 1997 évaluant l'efficacité du sumatriptan intranasal dans le traitement de la crise migraineuse modérée à sévère.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critère de jugement principal	Résultats des études
Boureau, 2000 (109) N1	Multicentrique, double aveugle, <i>cross-over</i>	N = 368 Critères IHS, avec ou sans aura 1 à 6 crises par mois Migraine sévère ou modérée 2 crises migraineuses traitées	- Sumatriptan spray nasal 20 mg + placebo de DHE (n = 185, premier groupe de traitement) - DHE nasal spray 1 mg + placebo de sumatriptan (n = 183, premier groupe de traitement)	Soulagement de la douleur, de sévère ou modérée à légère ou absente à 1 heure : intensité recueillie par une échelle qualitative à 4 items	Efficacité Taux de réponse = 53 % pour le groupe S <i>versus</i> 41 % pour la DHE (p < 0,001)  Effets indésirables 2 arrêts de traitement après la prise de DHE - 5 % de trouble du goût après S, - 4 % de symptômes nasaux, 3 % de troubles digestifs après DHE

#### *Sumatriptan suppositoires*

Trois études (110-112) ont été effectuées contre placebo avec constamment une supériorité significative du sumatriptan : soulagement à 2 heures dans 51 à 74 % des cas contre 21 à 48 % sous placebo, disparition de la céphalée dans respectivement 36 à 42 % des cas *versus* 19 à 22 %.

Depuis 1997, une étude a été publiée (113). Les caractéristiques et les résultats de cette étude figurent dans le *tableau 18*.

**Tableau 18.** Essai randomisé publié après 1997 évaluant l'efficacité du sumatriptan suppositoire dans le traitement de la crise migraineuse modérée à sévère.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critère de jugement principal	Résultats des études
Tepper, 1998 (113) N2	Multicentrique Groupe parallèle, double aveugle	N = 184 Critères IHS, avec ou sans aura 1 à 6 crises par mois 1 crise migraineuse traitée	- sumatriptan suppositoire 12,5 mg (S12,5), n = 57 - sumatriptan suppositoire 25 mg (S25), n = 66 - placebo, n = 59	Soulagement de la douleur à 2 heures : intensité recueillie par une échelle qualitative à 4 items	<p>Efficacité</p> <p>Taux de réponse à 2 h = 68 % pour le S25, 47 % pour le groupe S12,5 <i>versus</i> 25 % pour le groupe placebo, p &lt; 0,05</p> <p>Effets indésirables (EI) Pas d'effets indésirables graves 20 % d'EI dans le groupe placebo <i>versus</i> 17 % dans le groupe S12,5 <i>versus</i> 26 % dans le groupe S25</p>

#### *Combinaison sumatriptan oral et nasal*

Une étude a été identifiée (114). Elle n'a pas été retenue car elle n'est ni randomisée ni contrôlée.

CONCLUSION : quelle que soit la forme pharmaceutique, les études permettent de conclure à l'efficacité du sumatriptan dans le traitement de la crise de migraine modérée à sévère.

#### Naratriptan

Trois études (115-117) ont été publiées. Les caractéristiques et les résultats de ces études figurent dans le *tableau 19*.

**Tableau 19.** Essais randomisés publiés après 1997 évaluant l'efficacité du naratriptan par voie orale.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critère de jugement principal	Résultats des études
Stark, 2000 (116) N1	Groupes parallèles, en double aveugle, vs placebo	N = 347 Critères IHS, avec ou sans aura 1 à 6 crises par mois Patients se déclarant mauvais répondeurs au sumatriptan 50 mg <i>per os</i>	1 <sup>re</sup> crise traitée en simple aveugle par sumatriptan 2 <sup>e</sup> crise traitée par N 2,5 chez les mauvais répondeurs au sumatriptan (n = 99) et comparaison vs placebo (n = 107)	Soulagement de la douleur à 4 heures	Efficacité Taux de réponse à 4 h = 41 % pour le N 2,5, 19 % pour le groupe placebo, p < 0,001 Absence de douleurs à 4 h = 22 % pour le N 2,5 mg ; 10 % pour le placebo, p = 0,022
Göbel, 2000 (117) N1	Cross-over, en double aveugle	N = 253 Critères IHS, avec ou sans aura 1 à 6 crises par mois Patients ayant des récurrences migraineuses ≥ 50 % des crises	- Naratriptan 2,5 mg (N 2,5 mg), n = 164 - sumatriptan 100 mg (S100), n = 181	Récurrence et maintien de l'amélioration de la céphalée migraineuse sans recours à un traitement de secours pendant 24 h sur 2 crises, une traitée par N 2,5 et l'autre par S 100	Récurrence migraineuse entre 4 et 24 h : 41 % dans le groupe N 2,5 et 57 % dans le groupe S 100, p = 0,005 Pas d'effets indésirables graves 22 % d'EI dans le groupe N 2,5 versus 33 % dans le groupe S100
Havanka, 2000 (115) N1	Groupes parallèles, en double aveugle, avec étude de dose	N = 643 Critères IHS, avec ou sans aura 1 à 6 crises par mois	- naratriptan 1 (n = 85), 2,5 (n = 87), 5 (n = 93), 7,5 (n = 93) et 10 mg (n = 96) - sumatriptan 100 mg (S100), n = 98 - placebo, n = 91	Soulagement de la douleur à 4 heures	Efficacité 64 % pour N1, 63 % pour N 2,5, 65 % pour N 5, 80 % pour N 7,5, 80 % pour N 10 (p < 0,05 à toutes les doses vs placebo), 80 % pour S100 (p < 0,05 vs N 1, 2,5 et 5 mg) et 39 % pour le placebo Pas d'effets indésirables graves 20 % d'EI dans le groupe N 1, 21 % dans N 2,5, 32 % dans N 5, 37 % dans N 7,5 et 35 % dans N 10 versus 26 % dans le groupe S100 et 23 % dans le groupe placebo

Le choix de l'évaluation du soulagement à 4 heures n'est ni éthique ni pertinent, empêchant les patients d'avoir recours à un traitement de secours après 2 heures.

CONCLUSION : les résultats de ces études mettent en évidence les éléments suivants :

- le naratriptan à la dose de 2,5 mg a un rapport bénéfice/risque favorable ;
- chez les patients se déclarant mauvais répondeurs au sumatriptan, le naratriptan par voie orale semblerait efficace ;
- chez les patients ayant des récurrences dans plus de 50 % des crises, il y a moins de récurrences sous naratriptan que sous sumatriptan.

### Rizatriptan

Deux méta-analyses ont été publiées : (118,119) ainsi que 2 études (120,121).

L'étude publiée par Solomon en 2001 (120) était une étude pragmatique conçue pour comparer le rizatriptan comprimés standard au rizatriptan comprimés oro-dispersibles et à d'autres antimigraineux « non-triptans ». Cette étude n'a pas été retenue en raison des défauts méthodologiques suivants : absence de randomisation, absence de groupe contrôle : pas de comparaison à un groupe « non-triptans » mais comparaison de type avant-après entre les valeurs initiales des patients et les valeurs obtenues après rizatriptan.

L'étude publiée en 2000 par Klapper (121), évaluant l'efficacité d'une autre formulation de rizatriptan sous forme sub-linguale, n'a pas été retenue en raison des défauts méthodologiques suivants : absence de définition du critère de jugement principal, absence de justification statistique, manque de puissance.

Oldman (118) a sélectionné dans sa méta-analyse les essais randomisés contre placebo, en double aveugle, dose standard, pour lesquels les données étaient disponibles pour au moins un critère de jugement principal, jusqu'en juillet 2000. Seules les études publiées ont été retenues. Six études ont été analysées portant sur 3 528 patients.

Ferrari (119) a sélectionné toutes les études de phase III conduites par Merck jusqu'à la fin de l'année 1998. Sept études ont été analysées portant sur 4 814 patients.

Les 2 méta-analyses ont conclu à l'efficacité du rizatriptan.

CONCLUSION : les études permettent de conclure à l'efficacité du rizatriptan dans le traitement de la crise de migraine modérée à sévère. Le dosage à 10 mg a un rapport bénéfice-risque plus favorable. Ce principe actif n'est pas commercialisé en France.

### Élétriptan

Une méta-analyse (122) et 2 études (123,124) ont été publiées.

Smith (122) a sélectionné dans sa méta-analyse les essais randomisés contre placebo, en double aveugle, dose standard, pour lesquels les données étaient disponibles pour au moins un critère de jugement principal. Toutes les données, publiées ou non, fournies par la firme Pfizer ont été analysées. Sept études portant sur 2 926 patients ont été analysées. La méta-analyse a conclu à l'efficacité de l'élétriptan.

Les caractéristiques et les résultats des études réalisées par Diener (123) et Stark (124) figurent dans le *tableau 20*.

**Tableau 20.** Essai randomisé publié après 1997 évaluant l'efficacité de l'élétriptan dans le traitement de la crise migraineuse modérée à sévère.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critère de jugement principal	Résultats des études
Diener, 2002 (123) N4	Multicentrique Groupe parallèle, double aveugle	N = 733 Critères IHS, avec ou sans aura 1/6 semaines < fréquence des crises < 6/mois 1 crise migraineuse traitée	- Élétriptan 40 (E40), n = 210 - Élétriptan 80 (E80), n = 214 - Ergotamine + caféine (EC) - Placebo (P), n = 106	Soulagement de la douleur à 2 heures : intensité recueillie par une échelle qualitative à 4 items	Efficacité Taux de réponse à 2 h = 68 % pour E80, 54 % pour E40, 33 % pour EC <i>versus</i> 21 % pour P, p < 0,01  Effets indésirables (EI) 2 à 5 % d'effets indésirables sévères dans chaque groupe
Stark, 2002 (124) N1	Multicentrique Groupe parallèle, double aveugle Randomisation 2 : 2 : 1	N = 1 153 patients Critères IHS, avec ou sans aura Au moins 1 crise toutes les 6 semaines 3 crises migraineuses traitées	1 <sup>re</sup> crise - Élétriptan 40 (E40), n = 453 - Élétriptan 80 (E80), n = 462 - Placebo (P), n = 238  2 <sup>e</sup> /3 <sup>e</sup> crise - Élétriptan 40 mg (patients sous placebo et E40 lors de la 1 <sup>re</sup> crise) - Élétriptan 80 mg (patients sous placebo et E80)	Soulagement de la douleur à 2 heures intensité recueillie par une échelle qualitative à 4 items	Efficacité Taux de réponse à 2 h = 62 % pour E40 <i>versus</i> 65 % pour E80 <i>versus</i> 19 % pour le placebo, p < 0,0001  Effets indésirables (EI) EI les plus fréquents : asthénie (6,6 % pour E40, 12 % pour E80, 2 % pour P), vertiges (3,8 % pour E40, 6,9 % pour E80, 2,5 % pour P), somnolence (3,1 % pour E40, 4,8 % pour E80, 1,3 % pour P)

Dans l'étude de Diener (123), le motif d'exclusion des patients de l'analyse en ITT n'est pas explicite.

CONCLUSION : les études permettent de conclure à l'efficacité de l'élétriptan dans le traitement de la crise de migraine modérée à sévère. L'efficacité et les effets indésirables sont dose-dépendants.

### Zolmitriptan

Quatre études ont été publiées (125-128). Les études réalisées par Gruffyd-Jones, Gallagher, et Géraud n'ont pas été retenues en raison de l'absence de bras placebo. Les caractéristiques et les résultats de l'étude de Pascual figurent dans le *tableau 21*.

**Tableau 21.** Essai randomisé publié après 1997 évaluant l'efficacité du zolmitriptan dans le traitement de la crise migraineuse modérée à sévère.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critère de jugement principal	Résultats
Pascual, 2000 (126) N1	Multicentrique Groupe parallèle, double aveugle Stratification sur l'utilisation antérieure du rizatriptan ou zolmitriptan	N = 882 Critères IHS, avec ou sans aura 1/mois < fréquence des crises < 8/mois 1 crise migraineuse traitée	- Rizatriptan 10 mg (R), n = 292 - Zolmitriptan 2,5 mg (Z) ; n = 289 - Placebo (P), n = 146	Disparition de la douleur à 2 heures : intensité recueillie par une échelle qualitative à 4 items	Efficacité Taux de réponse à 2 h : 43,2 % pour R, 35,6 % pour Z <i>versus</i> 9,6 % pour P, p < 0,001  Effets indésirables (EI) Imputables au traitement : 10 % pour P, 25 % pour R et 28 % pour Z

CONCLUSION : sur la disparition de la douleur à 2 heures, le taux de réponse est supérieur sous rizatriptan que sous zolmitriptan.

#### Alnitidan

Une étude évaluant l'efficacité de l'alnitidan par voie sous-cutanée *versus* le sumatriptan par voie sous-cutanée a été publiée (100).

Les caractéristiques et les résultats de cette étude figurent dans le *tableau 22*.

**Tableau 22.** Essai randomisé publié après 1997 évaluant l'efficacité de l'alnitidan sous-cutané dans le traitement de la crise migraineuse modérée à sévère

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critère de jugement principal	Résultats
Diener 2001 (100) N1	Muticentrique, Groupes parallèles, double aveugle	N = 924 Critères IHS, avec ou sans aura 1/mois < fréquence des crises < 6/mois	- Alnitidan 1,4 mg, (A 1,4) n = 309 - Alnitidan 1,8 mg, (A 1,8) n = 141 - Sumatriptan (S) 6 mg, n = 317 - Placebo (P), n = 156	Disparition de la douleur à 2 heures	<p>Efficacité</p> <p>Taux de réponse à 2 heures : 14,1 % pour P, 56,3 % pour A 1,4, 61,7 % pour A 1,8 et 65,9 % pour S</p> <p>Comparaison A 1,4 <i>versus</i> placebo (p &lt; 0,001) et A 1,4 <i>versus</i> S (p = 0,015)</p> <p>Effets indésirables imputables au traitement : 39,5 % pour P, 69,3 % pour A 1,4, 64,5 % pour A 1,8 et 66,2 % pour S</p>

CONCLUSION : sur la disparition de la douleur à 2 heures, le taux de réponse sous alnitidan 1,4 mg est supérieur au placebo et le taux de réponse sous sumatriptan est supérieur à l'alnitidan 1,4 mg.

Ce principe actif n'est plus commercialisé.

#### Almotriptan

Une étude a été publiée (129). Les caractéristiques et les résultats de cette étude figurent dans le *tableau 23*.

**Tableau 23.** Essai randomisé publié après 1997 évaluant l'efficacité de l'almotriptan dans le traitement de la crise migraineuse modérée à sévère.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critère de jugement principal	Résultats
Pascual, 2000 (129) N1	Multicentrique Groupe parallèle, double aveugle, randomisation 1 : 2 : 2	N = 722 Critères IHS, avec ou sans aura 1/mois < fréquence des crises < 6/mois 3 crises migraineuses traitées	- Almotriptan 6,25 mg (A 6,25), n = 360 - Almotriptan 12,5 mg (A 12,5), n = 373 - Placebo, n = 176	Nombre de crises soulagées (de sévère ou modérée à légère ou absente) sur les 3 à 2 heures Sévère : alitement nécessaire Modérée : gênant l'activité normale sans alitement nécessaire Légère : permettant une activité normale	Efficacité Taux de réponse à 2 h = 38 % pour le placebo, 60 % pour le groupe A6,25 versus 70 % pour le groupe A12,5, p < 0,001 A6,25 versus A12,5, p = 0,002 Effets indésirables (EI) - 22 % pour P - 21 % pour A6,25 - 26 % pour A12,5 EI sévères - 3 % pour P - 3 % pour A6,25 - 2 % pour A12,5

CONCLUSION : les études permettent de conclure à l'efficacité de l'almotriptan dans le traitement de la crise de migraine modérée à sévère. Le dosage à 12,5 mg a un rapport bénéfice-risque plus favorable.

— *Stratégie médicamenteuse lors de la crise migraineuse*

La fiche de transparence sur la prise en charge de la migraine, réalisée par la Commission de transparence (130), recommande de commencer par les antalgiques périphériques puis les AINS, pour une question de coût, et de passer en cas d'échec aux traitements spécifiques de la crise. Il est tout à fait concevable en fonction de l'intensité de la crise et de sa répercussion dans la vie socioprofessionnelle du patient de débiter par un traitement spécifique. Ceci a été établi par l'étude DISC (131).

Les auteurs comparaient 3 stratégies de prise en charge, sur 6 crises migraineuses chez 835 adultes migraineux avec utilisation du score MIDAS. (cf. chapitre sur le handicap). Les patients ayant un score MIDAS III ou IV avaient une altération significative de leur qualité de vie à cause de la migraine. Les 3 stratégies étaient les suivantes :

- la stratégie pas à pas ascendante au cours de la même crise (en commençant par de l'aspirine de 800 à 1 000 mg associée à 10 mg de métoclopramide et avec en traitement de secours à 2 heures : zolmitriptan 2,5 mg) ;
- la stratégie pas à pas ascendante d'une crise à l'autre (en commençant par de l'aspirine de 800 à 1 000 mg associée à 10 mg de métoclopramide et si le patient ne répondait pas à ce traitement au moins lors de 2 crises parmi les 3 premières, on utilisait pour les 3 crises suivantes du zolmitriptan 2,5 mg) ;
- une stratégie stratifiée avec utilisation d'emblée d'un triptan (zolmitriptan à 2,5 mg) chez les patients ayant un score MIDAS III ou IV et de l'aspirine de 800 à 1 000 mg associée à 10 mg de métoclopramide chez les patients avec un score MIDAS I et II.

Les auteurs ont montré que :

- la réponse à 2 heures était significativement supérieure dans le groupe stratégie stratifiée (52,7 %) que dans le groupe stratégie pas à pas ascendante d'une crise à l'autre (40,6 % ;  $p < 0,001$ ) ou la stratégie pas à pas ascendante au cours de la même crise (36,4 % ;  $p < 0,001$ ) ;
- le temps d'incapacité fonctionnelle, évalué sur 6 crises, était significativement plus faible dans le groupe stratégie stratifiée (moyenne de l'aire sous la courbe : 185,0 mm.h) que dans le groupe stratégie pas à pas ascendante au cours de la même crise (moyenne de l'aire sous la courbe : 199,7 mm.h ;  $p < 0,01$ ) et que dans la stratégie pas à pas ascendante d'une crise à l'autre.

L'attitude de stratégie stratifiée, avec utilisation d'emblée de traitement spécifique en fonction du retentissement dans la vie du patient des crises migraineuses, se défend au plan médical et vraisemblablement au plan économique. Une analyse de décision menée au Royaume-Uni a comparé le rapport coût-efficacité de cette démarche, avec stratification par degré de sévérité, à la stratégie pas à pas (132). À l'aide des données cliniques de l'essai DISC (131), le modèle élaboré valorisait les coûts directs liés aux deux stratégies. Trois degrés de thérapies étaient retenus : les antalgiques puis la combinaison aspirine-métoclopramide, puis le zolmitriptan 2,5 mg. Les résultats révélaient une supériorité de la stratégie stratifiée, plus efficace en termes de réduction des crises annuelles à coûts directs moins élevés que la stratégie pas à pas (132). Le coût attendu annuellement par patient s'élevait à £157 (**256,12 €**) pour la stratégie pas à pas et à £151,5 (**247,15 €**) pour la stratégie stratifiée, différence ne tenant pas compte de la réduction probable des coûts associés aux comorbidités.

Concernant les ratios coût-efficacité : la dépense nécessaire au soulagement d'une crise était de £23,43 (**38,22 €**) pour la stratégie pas à pas et de £12,60 (**20,55 €**) pour la stratégie stratifiée. Plus le niveau d'incapacité s'approchait des scores MIDAS III ou IV, plus les ratios étaient favorables à la stratification. En France, aucune étude en population migraineuse, valorisant les coûts directs et indirects et pouvant étayer cet argumentaire économique sur la stratégie stratifiée, n'est disponible.

L'étude FRAMIG 99 (1) a montré que près de 90 % des migraineux adultes utilisaient des antalgiques non spécifiques, paracétamol en tête, avec dans le même temps un recours en urgence au médecin généraliste à domicile.

Vingt-deux pour cent des migraineux adultes ont un score MIDAS III ou IV (FRAMIG 2000) (1), suggérant, eu égard à la prévalence de la migraine de 12 % dans la population générale, qu'un peu moins de 2 millions de migraineux adultes ont un retentissement significatif de la maladie migraineuse sur leur vie quotidienne.

La stratégie pas à pas ascendante d'une crise à l'autre, très répandue, consistant à commencer par les antalgiques non spécifiques, puis éventuellement les AINS puis éventuellement les traitements spécifiques, est à dénoncer : elle entraîne des allers-retours chez le praticien en cas de non-satisfaction, ce qui est fréquent, ou pire une sortie de la filière de soins, ce qui est le cas de 82 % des migraineux.

Mais, en l'absence de validation de l'échelle MIDAS dans la pratique quotidienne, la stratégie stratifiée ne peut pas être recommandée.

— *Traitements de crise et qualité de vie*

Depuis la mise sur le marché des triptans, l'évaluation de la qualité de vie a pris une place de plus en plus importante dans les essais cliniques (133) et est devenue une mesure de l'efficacité de ces thérapeutiques. L'objet de ce paragraphe est de présenter l'impact des médicaments sur la qualité de vie des migraineux.

Présentation des études

*Méthodologies utilisées*

Les études sélectionnées utilisent les questionnaires SF-36, ou MSQoLQ ou QVM pour évaluer l'impact des traitements sur la qualité de vie du patient (*tableau 24*).

Les études ayant pour objectif de révéler la satisfaction et les préférences des patients pour les différentes thérapies ont également été analysées. Le recueil de la satisfaction des individus ne repose pas sur des outils « standard » mais sur des questionnaires construits pour chaque étude. De manière générale, les patients devaient classer par ordre d'importance les attributs qu'un antimigraineux devait posséder pour influencer leur choix de traitement (rapidité d'action, durée d'action, facilité d'utilisation, retour rapide aux activités quotidiennes, absence de récurrence, coût). Il leur était ensuite demandé de classer, sur cette échelle d'attributs, les médicaments utilisés habituellement et la molécule testée. Parfois, en fin d'étude, les individus donnaient leur avis sur la thérapie qu'ils envisageaient de suivre après l'essai et leurs préférences sur les médicaments pris au cours des 12 derniers mois. Ces techniques, dont l'objectif est de mettre le patient au cœur de l'évaluation, laissent une large place à la subjectivité. Ainsi, lorsque les patients doivent répertorier les phases d'évolution de la crise (passage de migraine sévère à modérée) puis de soulagement de la douleur (phase de satisfaction), cela repose uniquement sur leur propre définition de la douleur et de son intensité, perceptions variables d'un individu à l'autre.

*La littérature retenue*

La littérature sélectionnée ainsi que les outils utilisés sont détaillés dans le *tableau 24*.

**Tableau 24.** Traitements de crise, qualité de vie et satisfaction des patients.

Pays	Traitement	Outils
Australie, Canada, Allemagne, Italie, Suède, 1997 (134)	Sumatriptan SC 6 mg	SF-36, MSQoLQ
USA, 1996 (135)	Sumatriptan SC 6 mg	SF-36, MSQoLQ
USA, 1996 (136)	Sumatriptan SC 6 mg	SF-36, MSQoLQ, questionnaire sur les incapacités productives
USA, 1995 (137)	Sumatriptan	SF-36, questionnaire sur la douleur
France, 1995 (138)	Sumatriptan SC	Questionnaire QVM
France, 2000 (139)	Sumatriptan 20 mg voie nasale	Questionnaire QVM
USA, 2001 (140)*	Zolmitriptan 5 mg	MSQoLQ
Australie, Canada, Allemagne, Italie, Suède, 1997 <sup>†</sup> (141)	Sumatriptan SC 6 mg	Révélation de préférences, satisfaction des patients
USA, 1995 (142)	Sumatriptan SC 6 mg	Révélation de préférences
USA, 2000 (143)	Naratriptan 2,5 mg	Révélation de préférences

\* Cette étude a également été reportée dans une revue de la littérature sur le zolmitriptan (145).

<sup>†</sup> Les études de Dahlöf (134) et Bouchard (141) sont issues du même protocole international.

#### Remarques préliminaires

- Il y a peu d'information publiée sur l'impact des traitements non spécifiques de la migraine (aspirine, paracétamol et AINS) sur la qualité de vie des patients. Seule l'étude de Boureau (138) fait une comparaison directe entre thérapies conventionnelles et sumatriptan puisque les patients utilisent les deux au cours de l'étude. Les études utilisant la révélation des préférences des individus fournissent également des informations. Elles permettent, en effet, de hiérarchiser ces thérapeutiques dites conventionnelles et les nouvelles thérapies. Il n'y a pas d'information publiée sur l'impact des autres médicaments spécifiques de la migraine (dihydroergotamine, association ergotamine-caféine).
- L'analyse de l'impact du traitement sur la qualité de vie portera essentiellement sur le rôle des triptans. Notons toutefois que le sumatriptan, premier sur le marché, a fait l'objet de nombreuses études, et est devenu, par la suite, le comparateur pour tous les autres triptans. Les nouvelles générations de triptans, elles, n'ont pas fait l'objet de nombreuses publications.
- Les auteurs, pour obtenir un panorama complet des effets sur la qualité de vie, utilisent les deux types d'échelles : spécifique et générique. En réalité, si les questionnaires génériques facilitent les comparaisons entre les diverses populations de malades et entre les différents états de santé, ils sont néanmoins plus limités pour évaluer les changements dans la qualité de vie d'un patient liés à une intervention clinique et/ou thérapeutique (133,144). Les échelles spécifiques, plus adaptées à une pathologie, permettent de pallier ce manque (133) et sont utilisées en parallèle.

#### Les traitements évalués

La majorité des études concernait la forme injectable du sumatriptan (134-138,141,142). En revanche, si les études ciblaient le même médicament, il était parfois administré selon des protocoles différents. Ainsi, dans les études de Dahlöf et de Bouchard (134,141), le sumatriptan était prescrit après 12 semaines de traitement du migraineux avec sa thérapie usuelle (non spécifique). Les patients inclus dans l'étude de Cohen (135) devaient utiliser le sumatriptan, dès le début, en première intention. Enfin, le médicament de secours en cas de non-soulagement de la migraine ou de récurrence de la céphalée pouvait être soit le même médicament (139,142), soit une autre thérapie (135). Les autres articles (140,143) portaient sur les nouvelles générations de triptans.

#### Périodes d'étude

Les essais portaient sur des périodes s'étendant de 3 mois (139) à 2 ans (136). Leur objectif principal était de mesurer l'évolution de la qualité de vie liée à la prise systématique du même traitement sur plusieurs crises. Trois études étaient plus « isolées » : l'étude de Luciani (142) qui ne donnait pas d'indication de durée, celle de Boureau (138) dans laquelle les patients devaient traiter 12 crises avec le sumatriptan et 12 crises avec les thérapies conventionnelles, et celle de Powers (143) qui étudiait la qualité de vie après 3 migraines traitées avec traitement spécifique.

#### Populations, échantillons

Les échantillons ont été constitués de manière identique. Toutes les études ont utilisé les mêmes critères d'inclusion : sujets adultes (18-65 ans), remplissant les critères de l'IHS, ayant 2 à 6 migraines modérées à sévères dans le mois, ayant déjà consulté pour leur migraine et ayant au moins 6 mois à 1 an d'histoire de migraine. Le nombre de sujets inclus dans les études était compris entre 126 et 1 383.

Les individus participant aux programmes d'évaluation de la qualité de vie sous traitement sont la plupart du temps des migraineux sévères et des migraineux ayant recours au système de soins. Les études sont comparables mais leurs résultats sont difficilement extrapolables à l'ensemble de la population migraineuse.

#### Résultats des études

##### *L'amélioration de la qualité de vie*

La qualité de vie du patient migraineux est affectée au moment des crises mais également entre les crises (conduite d'évitement des facteurs déclenchants, évitement des relations sociales par crainte d'une nouvelle crise). Les questionnaires tiennent compte de l'ensemble de ces facteurs.

##### Les scores du SF-36

Il ressort des études que la qualité de vie globale des patients mesurée par le SF-36, s'améliore, au cours de l'essai, avec la prise systématique de triptans au moment de la crise. On note toutefois des différences d'évolution entre les items du questionnaire (*tableau 25*).

**Tableau 25.** Evolution des scores du SF-36.

Étude	Traitement et durée	Items avec amélioration significative	Items avec amélioration non significative
USA, 1996 (136)	Sumatriptan SC, 24 mois	- douleur (p < 0,01) - état de santé (p < 0,04) - relations sociales (p < 0,02)	- activité physique - vitalité - état émotionnel - santé mentale
USA, 1996 (135)	Sumatriptan SC, 12 mois	- tous (p < 0,05), excepté l'activité physique	- activité physique
USA, 1995 (137)	Sumatriptan, 9 mois	- relations sociales - douleur - limitations physiques (p < 0,05)	- santé mentale - état de santé - activité physique - vitalité - limitations émotionnelles
USA, 2000 (140)	Zolmitriptan, 3 mois	- douleur (p < 0,01) - état de santé (p < 0,01)	- activité physique - santé mentale, vitalité
5 pays, 1997 (134)	- Thérapies classiques, 3 mois - Sumatriptan SC, 6 mois	- relations sociales - limitations physiques (p < 0,05)	- les 6 autres

Dans toutes les études, la douleur physique et les relations sociales étaient significativement améliorées par le traitement. Ces améliorations étaient observées dès la première visite intermédiaire, en général 3 mois après le début du traitement. Cet impact reste stable dans le temps car les résultats de Dahlöf (134) et de Jhingran (136) convergent alors que la durée d'observation était 4 fois plus longue chez Jhingran (24 mois *vs* 6 mois). En revanche, le sumatriptan semble avoir peu d'effets sur la « santé mentale » et la « perception de l'état de santé ». D'après Solomon (137), le traitement, malgré son efficacité, n'agit pas sur la fréquence des crises de migraine et n'élimine pas le vécu des patients migraineux. De ce fait, il n'a que peu d'impact sur ces items et seul un traitement de long terme, agissant sur la fréquence des crises, permettrait d'agir sur ces dimensions de la qualité de vie.

#### Les questionnaires spécifiques

Le MSQoLQ explore 3 dimensions spécifiques de la migraine : les limitations dans les activités quotidiennes, les incapacités quotidiennes et les effets psychologiques. Les études ayant utilisé ce questionnaire pour mesurer l'impact des triptans (134-136,145) ont abouti à une amélioration significative des 3 dimensions entre le début et la fin de l'essai sur une échelle allant de 0 (plus mauvaise qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

Les résultats de 3 études (134-136) sont présentés dans les *tableaux 26, 27, 28*. Ceux de Dahlöf (134) sont issus de l'interprétation des graphiques présentés par pays. Quant à ceux de Patrick (140), ils n'étaient pas détaillés par item.

**Tableau 26.** Évolution des scores de l'item « limitations quotidiennes ».

Étude	Score de départ	Visite 1	Visite 2	Visite 3
Jhingran, 1996 (136)	55,7	59,5	62,3	62,8
Cohen, 1996 (135)	65	85	87	Sans
Dahlöf, 1997 (134) – Australie	50	53	67	70
Dahlöf, 1997 (134) – Canada	50	53	69	72
Dahlöf, 1997 (134) – Allemagne	53	58	69	71
Dahlöf, 1997 (134) – Italie	52	55	65	68
Dahlöf, 1997 (134) – Suède	63	67	75	80

p &lt; 0,05

Les visites 1 pour Dahlöf correspondent à la phase de « traitements usuels », les visites 2 et 3, à la phase « sumatriptan ».

**Tableau 27.** Évolution des scores de l'item « incapacités quotidiennes ».

Étude	Score de départ	Visite 1	Visite 2	Visite 3
Jhingran, 1996 (136)	54,4	56,9	59,2	60,2
Cohen, 1996 (135)	50	74	71	Sans
Dahlöf, 1997 (134) – Australie	49	53	71	72
Dahlöf, 1997 (134) – Canada	52	53	75	77
Dahlöf, 1997 (134) – Allemagne	60	63	70	72
Dahlöf, 1997 (134) - Italie	65	69	78	75
Dahlöf, 1997 (134)- Suède	65	69	75	79

p &lt; 0,05

**Tableau 28.** Évolution des scores de l'item « impact psychologique ».

Étude	Score de départ	Visite 1	Visite 2	Visite 3
Jhingran, 1996 (136)	65,6	70,2	73,6	75,5
Cohen, 1996 (135)	55	78	78	Sans
Dahlöf, 1997 (134) - Australie	55	61	75	80
Dahlöf, 1997 (134) - Canada	65	68	80	83
Dahlöf, 1997 (134) - Allemagne	62	69	80	80
Dahlöf, 1997 (134) - Italie	73	77	82	81
Dahlöf, 1997 (134) - Suède	78	81	88	90

p &lt; 0,05

Les 4 études étaient convergentes : dans celle de Dahlöf (134), tous les scores de qualité de vie se trouvaient significativement ( $p < 0,05$ ) améliorés dans les 5 pays (Allemagne, Italie, Canada, Australie, et Suède) par rapport aux thérapies conventionnelles après 12 semaines puis 24 semaines de traitement par sumatriptan. Dans celle de Patrick (140), une augmentation du score global de qualité de vie de 4,1 points était observée ( $p < 0,01$ ) après 6 mois de zolmitriptan 5 mg.

En France, deux études (138,139) ont utilisé le QVM (*cf.* section sur les échelles de qualité de vie) pour mesurer l'impact du sumatriptan sur la qualité de vie des patients. Tous les scores étaient statistiquement plus faibles ( $p < 0,001$ ) à la fin de la période d'évaluation qu'au début, surtout pour l'axe le plus discriminant : le retentissement social (139) (*tableau 29*).

**Tableau 29.** Résultats avec le sumatriptan nasal, d'après Géraud, 2000 (139).

Score	Moyenne avant traitement	Évolution moyenne du score (en points)
Global	53,3	-13,7
Fonctionnel	57,5	-4,8
Psychologique	52,8	-10,9
Social	56,5	-14,8
Iatrogène	31,2	-13,4

Évolutions significatives :  $p < 0,001$ 

L'amélioration des scores était plus importante chez les patients ayant plus de 50 % de leurs crises soulagées par le traitement. Les résultats de l'étude de Boureau (138) avaient également montré une amélioration de la qualité de vie par rapport aux thérapies conventionnelles après 2 mois de traitement par sumatriptan. Cette amélioration se traduisait par 21 % d'amélioration du score global sous sumatriptan contre 7 % sous traitement non spécifique ( $p < 0,001$ ). La plus forte augmentation provenait de la dimension « retentissement social » : + 23 % pour le groupe sous sumatriptan et + 4 % pour le groupe sous thérapie usuelle ( $p < 0,001$ ).

À l'inverse du SF-36, les questionnaires spécifiques révélaient une amélioration de l'impact psychologique de la maladie, sous triptans. Cette différence n'est pas surprenante. Elle illustre les limites méthodologiques attribuées au questionnaire générique qui n'est pas assez sensible pour détecter les changements liés à une intervention thérapeutique dans une pathologie donnée (133).

#### Limites

##### Type d'étude

Les études sont des études ouvertes qui ne comportent pas de groupe contrôle permettant de mesurer précisément l'association entre amélioration de la qualité de vie et prise de médicaments spécifiques. Cette amélioration peut résulter de la participation à un essai clinique et du sentiment par les patients qu'on accorde une importance à leur maladie. Ainsi les résultats de Dahlöf (134) témoignaient déjà d'une amélioration significative de la qualité de vie sous traitements non spécifiques. D'après les auteurs, les études portaient sur des périodes trop longues pour qu'il soit « éthiquement » possible de les réaliser, contrôlées en double aveugle (135,136). Pour pallier ce manque, Dahlöf (134) a fait une comparaison entre les scores des patients ayant abandonné l'étude à la phase sumatriptan (pour perte d'intérêt dans l'étude, oubli des rendez-vous de suivi, effets indésirables du sumatriptan ou non-respect du protocole), considérés comme le groupe contrôle et ceux ayant utilisé le sumatriptan jusqu'au bout : les scores étaient significativement meilleurs pour les patients du groupe sumatriptan.

##### Populations

Les patients sont des migraineux sévères qui sont souvent en échec thérapeutique avec les médicaments usuels (136,137,139). Leurs scores moyens de qualité de vie étaient, dès le départ, inférieurs à ceux des populations migraineuses qui consultent (137). De plus, ils ont été recrutés dans les centres de santé ou adressés par des médecins. On peut penser qu'ils sont représentatifs des migraineux qui consultent mais il paraît difficile d'extrapoler ces résultats à l'ensemble de la population migraineuse. D'ailleurs, malgré l'amélioration de la qualité de vie provoquée par le traitement, ces patients gardaient des scores inférieurs à la population générale (137).

#### Prise en compte des récurrences

Seules les études de Boureau (138) et Géraud (139) ont présenté des données sur l'incidence des récurrences après traitement par triptans. Deux à 24 heures après le soulagement complet de la crise, les récurrences sont apparues dans 25 % des cas dans l'étude de Géraud (139) et dans 28 à 33 % des cas dans l'étude de Boureau sans différence significative avec les thérapies usuelles ( $p = 0,06$ ) (138). Une revue de la littérature sur les aspects cliniques du sumatriptan (146) indiquait que les taux de récurrences dans les essais cliniques étaient de l'ordre de 40 % des patients. Cette information est confirmée dans la méta-analyse de Ferrari (78). Toutes les autres études sélectionnées ont négligé ces aspects qui peuvent pourtant constituer une limite à l'amélioration de la qualité de vie des patients. Ces études ont toutes été réalisées grâce à un financement des industriels concernés (sauf (137)), ce qui peut expliquer cette omission. En effet, sans remettre en cause la validité méthodologique des essais, ni même l'efficacité intrinsèque des triptans, on peut penser que l'intervention des fabricants biaise potentiellement l'orientation de l'étude et que surtout, l'horizon choisi pour l'étude ne soit pas le plus pertinent, tant au plan clinique que sur le plan de la qualité de vie.

#### Conclusion

L'utilisation systématique des triptans au moment de la crise chez les migraineux modérés à sévères entraîne une amélioration significative des scores de qualité de vie. En outre, cette amélioration est particulièrement visible sur les trois items qui caractérisent les migraineux : la douleur physique, les limitations liées à l'état physique et les relations sociales. Ces scores ont, pour la plupart, été mesurés sans tenir compte des récurrences observées dans les études cliniques, récurrences qui peuvent potentiellement minorer l'impact des traitements sur la qualité de vie.

#### *La satisfaction des patients*

La prise en compte de la satisfaction et des préférences des patients dans les essais cliniques renseigne de façon indirecte sur l'impact des traitements sur leur qualité de vie. Les études (141-143) recueillant la satisfaction du patient s'orientaient autour de 2 axes : l'importance accordée par le patient aux différents attributs des antimigraineux, et le classement de sa thérapie usuelle et du traitement évalué selon ces attributs.

#### Les propriétés des antimigraineux

De manière générale, les patients exigeaient d'un antimigraineux qu'il soit fiable, qu'il agisse vite de façon à retourner rapidement à une activité normale mais également qu'il agisse suffisamment longtemps pour diminuer les incapacités liées à la maladie.

Dans l'étude de Bouchard (141), tous les attributs proposés (la rapidité et la durée d'action, la fiabilité du produit, la facilité d'utilisation et la capacité à permettre le retour à des activités normales) étaient jugés importants par les patients malgré quelques nuances : ainsi, la rapidité d'action, la fiabilité du traitement et sa capacité à permettre le retour à une activité normale étaient considérées comme « extrêmement importantes à très importantes » chez 80 à 90 % des patients.<sup>2</sup> La facilité d'utilisation

---

<sup>2</sup> L'auteur (141) indique que les données, convergentes pour les 5 pays, ont été synthétisées pour présenter un résultat global.

était l'attribut le moins « coté », seuls 63 % la jugeaient « extrêmement à très importante ». Ces résultats convergeaient vers ceux de Luciani (142). La quasi-totalité des patients (99 %) considérait l'efficacité comme l'attribut incontournable d'un antimigraineux. Ensuite, venaient la fiabilité et la rapidité d'action (en moyenne 85 % des patients les classaient « très importantes »). Ici, encore, la facilité d'utilisation était notée plus faiblement que les autres attributs, tout comme le coût du médicament (jugé important par seulement 32 % des patients).

Dans l'étude de Powers<sup>3</sup> (143), les 115 sujets ayant utilisé le naratriptan pour soigner trois migraines avouaient préférer ce traitement aux traitements non spécifiques parce qu'il soulageait rapidement la douleur (pour 86 % des patients) et permettait un retour rapide aux activités quotidiennes (pour 81 % des patients).

Au total, la préoccupation du patient était le soulagement de la douleur et toutes les considérations d'ordre économique (cela est probablement imputable au fait que les patients ne payaient pas les médicaments dans les études) ou sur la voie d'administration du médicament semblaient mineures.

#### Thérapies « conventionnelles » versus nouveaux traitements

Les triptans étaient considérés par les migraineux sévères plus performants et satisfaisants que les thérapies usuelles notamment l'aspirine et le paracétamol.

L'étude de Bouchard (141) indiquait des « scores » meilleurs pour le sumatriptan que pour les thérapies conventionnelles et ce, pour tous les attributs excepté « la facilité d'utilisation » (82 % des patients jugeaient leurs médicaments usuels très faciles à utiliser contre 62 % pour le sumatriptan)<sup>4</sup>. Cependant, il existait un biais en faveur du sumatriptan lié aux critères de suivi : les auteurs ont recueilli les perceptions des patients inclus jusqu'au bout de l'étude (36 semaines), donc supposés satisfaits par la thérapie, et n'ont pas recueilli la perception des patients qui ont abandonné l'étude en cours (environ 30 % des patients) et donc susceptibles d'être insatisfaits. On ne sait pas dans quelle mesure ces résultats sont extrapolables à l'ensemble de la population migraineuse. Malgré le mode d'administration, 67 % des répondants affirmaient vouloir utiliser à nouveau le sumatriptan et demander une prescription à leur médecin.

Le sumatriptan présentait des scores plus favorables que l'aspirine et le paracétamol sur trois attributs : efficacité, rapidité (*tableau 30*) et nombre de doses nécessaires pour soulager la douleur (142).

**Tableau 30.** Efficacité perçue des traitements les plus utilisés.

Traitement	Fréquence d'utilisation dans l'échantillon	Score d'efficacité	Rapidité d'action
Paracétamol	29,2 %	4,5	4,52
Aspirine	22,1 %	4,46	4,46
Sumatriptan	Sans	1,92	1,89

Les scores sont calculés sur une échelle allant de 1 à 6 (1 = très bon, 6 = très mauvais).

Sans : les patients participant à l'étude utilisaient le sumatriptan pour la première fois.

<sup>3</sup> Cette étude ne comporte pas de phase de classement des attributs d'un antimigraineux par les patients, c'est pourquoi seuls les résultats de la phase « préférences de traitement » sont donnés.

<sup>4</sup> Cela s'explique par le fait que, dans l'étude, le sumatriptan était administré par voie sous-cutanée alors que les médicaments usuels étaient pris oralement.

L'aspirine et le paracétamol, médicaments les plus couramment utilisés, ont obtenu les plus mauvais scores sans différence significative entre les deux molécules.

Le naratriptan a été utilisé comme médicament de première intention, dans l'étude de Powers (143). Le pourcentage de patients « satisfaits » ou « très satisfaits » par la thérapie de crise s'est accru de 21 % à 61 % entre le début et la fin de l'étude. Après trois crises, 63 % des patients préféraient le naratriptan à leur thérapie usuelle pour son efficacité supérieure et sa capacité à permettre le retour rapide à une activité normale.

Ces résultats sont confortés par l'étude de Géraud (139) dans laquelle 60 % des patients préféraient le sumatriptan nasal après 4 mois de traitement et celle de Meddis (145) dans laquelle 67 % des patients préféraient le zolmitriptan à leurs médicaments usuels.

Au total, les études fournissent des informations favorables aux triptans. Rappelons toutefois qu'elles sont ouvertes, fondées sur des méthodes subjectives et qu'elles doivent être prudemment interprétées.

#### Conclusion

Les triptans sont perçus, selon les attributs que les patients jugent essentiels, plus favorablement que les thérapies usuelles. Les études rapportent qu'une majorité de migraineux sévères est prête à les utiliser de manière systématique. De plus, il semble que la prise de triptan entraîne une amélioration de la qualité de vie des migraineux.

Ces résultats convergent en faveur de la prescription de ces médicaments spécifiques de la migraine, en première intention, dès que le handicap du malade a été jugé sévère. Pour une évaluation complète de ces traitements, il paraît pertinent de s'interroger sur les conséquences économiques de leur utilisation car ils sont plus efficaces que les médicaments traditionnellement utilisés mais également plus coûteux.

#### — *Coût-efficacité des traitements de la crise*

##### Introduction

Les triptans constituent une avancée dans le traitement de la crise migraineuse alors que leur prix dépasse celui des médicaments non spécifiques et des autres médicaments spécifiques (*tableau 31*).

**Tableau 31.** Coût des traitements de la migraine dans les pays (quantité indiquée entre parenthèse dans la colonne de gauche).

Médicament	France (€)*	RU (£)/ € <sup>†</sup>	USA <sup>+</sup> (\$)/ € <sup>‡</sup>	Canada (en \$ can.)/ € <sup>§</sup>
Sumatriptan SC 6 mg (une injection)	NR	19,57 / 31	40 / 45,5	40,08 / 28,52
Sumatriptan oral 50 mg (une boîte)	11,05	8 / 12,92	15,20 / 17,29	16,10 / 11,46
Naratriptan oral 2,5 mg (une boîte)	11,05	Nd	14,40 / 16,38	Nd
Zolmitriptan 2,5 mg (une boîte)	11,05	Nd	14,40 / 16,38	Nd
DHE SC (une injection 1 mg)	2,62	Nd	6,30 / 7,17	4,86 / 3,46
Ergotamine-caféine (un comprimé)	0,16	0,09 / 0,15	1,50 / 1,71	1,32 / 0,94
Aspirine/métoclopramide (975 mg) (10 mg)	0,86	0,03 / 0,05	Nd	0,13 / 0,09

\* les chiffres français sont issus du dictionnaire VIDAL 2001.

† de Coukell, 1997 (146)

‡ de Becker, 2000 (148). + Les coûts issus de cette étude représentent uniquement les coûts des quantités nécessaires au soulagement d'une crise, et non de celles indiquées entre parenthèses.

§ de OCCETS, 1997 (147).

Nd : non disponible dans l'étude. NR : non remboursé. Les taux euros sont les taux de conversion au 20/11/01.

Le prix du sumatriptan est toujours supérieur aux autres médicaments spécifiques (DHE, ergotamine/caféine) et non spécifiques résultant en une augmentation du coût global de traitement (148). Ce constat est identique pour les nouveaux triptans et soulève deux problématiques : est-ce que le bénéfice clinique permet de contrebalancer cette différence de coûts ? Pour quelle catégorie de patients les triptans sont-ils les plus « coût-efficaces » (149). La comparaison des ratios coût-efficacité des différentes thérapies disponibles pour la crise migraineuse fournira aux acteurs des données utiles à leur choix de traitement.

### Méthodologie

Cinq études coût-efficacité comparant les triptans (sumatriptan sous toutes ses formes galéniques, naratriptan oral) aux thérapies non spécifiques (150,151) ou aux thérapies spécifiques de la crise : DHE (152), association ergotamine/caféine (147,153) ont servi de support à ce paragraphe.

### Analyse économique

L'**analyse coût-efficacité** établit le rapport entre les coûts associés aux traitements, et leur efficacité clinique mesurée par un critère préalablement défini. L'analyse coût-efficacité considère que la stratégie dominante est celle dont le rapport coût-efficacité est le plus faible (la plus grande efficacité à un coût moindre).

Deux études ont utilisé les données d'efficacité des essais cliniques et ont procédé à une mesure rétrospective des coûts (147,152). Le critère d'efficacité retenu était le soulagement de la douleur et de la crise. Payne (152) a également élargi l'analyse à d'autres critères : l'absence de recours aux médicaments de secours, l'absence de récurrence, le soulagement des vomissements, la capacité à retourner à une activité normale 1 heure après la dose puis 24 heures après.

Trois études canadiennes, l'une reposant sur un arbre de décision (153), les deux autres sur un modèle de Monte-Carlo (151), ont été identifiées :

Evans (153) a comparé le sumatriptan oral et l'association ergotamine/caféine et a calculé les coûts et l'efficacité associés aux deux alternatives. Le critère d'efficacité retenu était le soulagement de la douleur. L'horizon choisi était les 48 heures après le début de la crise pour tenir compte des récurrences. Les données cliniques étaient issues d'un essai clinique et les données économiques, des enquêtes statistiques nationales et des enquêtes ponctuelles auprès des acteurs (hopitaux, pharmaciens, médecins). Les analyses ont été menées en distinguant des sous-groupes de patients selon la sévérité de la crise.

Le modèle de Monte-Carlo simulait une population fictive de 10 000 migraineux suivis pendant 1 an. Il a été élaboré sur la base des données de la littérature et des enquêtes épidémiologiques et démographiques nationales. Ce modèle a permis de réaliser deux études, l'une sur le sumatriptan (151), l'autre sur le naratriptan (150). Le critère d'efficacité retenu était la réduction annuelle de la durée des symptômes et des crises.

Dans ces études, les auteurs ont procédé à 3 analyses :

- un calcul des coûts nets de chaque traitement ;
- une analyse coût-efficacité si le traitement spécifique se révélait plus coûteux ;
- une analyse coût-bénéfice, si le triptan ne s'avérait pas coût-efficace, consistant à mettre en balance l'augmentation des coûts en traitement et la réduction des coûts directs et indirects associée à la prise de triptans.

#### *Perspective*

La perspective adoptée était une perspective sociétale, hors coûts intangibles, dans toutes les études. Cette perspective est la plus large puisqu'elle tient compte des conséquences de la maladie et de son traitement sur l'ensemble des acteurs (patients, employeurs, financeur, société). Les études ont pris en compte les coûts directs et indirects. Les études d'Ilersich (147), de Caro (151) et d'Evans (153) ont également été conduites dans la perspective du financeur où seuls les coûts directs ont été retenus.

#### *Analyses de sensibilité*

Les études ont procédé à des analyses de sensibilité portant sur les prix des médicaments (147,151,153), les coûts de l'hospitalisation et des consultations (147,153), l'efficacité relative des traitements (147,151,153), la fréquence des crises migraineuses (147,151,153), le revenu moyen des patients (147,153). Ces analyses ont permis de juger de la robustesse des résultats obtenus et des conclusions élaborées.

#### Limites méthodologiques

#### *Perspective*

Aucune étude n'a inclus les coûts intangibles dans son analyse. Seul Payne (152) les a évoqués dans sa discussion. Dans une perspective sociétale, ces coûts devraient pourtant être intégrés même s'ils sont difficilement valorisables pour prendre en compte le retentissement fonctionnel de la maladie et du traitement sur l'individu et son entourage.

Du fait de cette absence de prise en compte des coûts intangibles, on peut se poser la question de la perspective réellement adoptée.

*La distinction financeur/patient*

Les études présentées n'ont pas distingué les différents acteurs dans le calcul des coûts. On ignore quelle part des coûts directs est supportée par le financeur et quelle part est à la charge du patient. Néanmoins, cette distinction si elle avait été faite n'aurait pas été applicable au cas français car les parts supportées par les acteurs dépendent largement de l'organisation des systèmes de soins.

*Traitements et populations*

Dans les 2 études comparant les triptans aux thérapies non spécifiques (150,151), aucune précision n'est donnée sur le type de médicaments usuels (on ne sait pas s'il s'agit de paracétamol, d'aspirine ou d'AINS).

Les résultats issus des essais cliniques (147,152,153) concernent des migraineux sévères. Ils sont difficilement extrapolables à d'autres populations et notamment aux populations souffrant de symptômes plus légers.

De plus, les stratégies présentées consistaient à prescrire le médicament en première intention. Ces études (147,152) n'ont pas déterminé le rapport coût-efficacité du sumatriptan en thérapie de seconde ligne (migraines non soulagées en première intention par des médicaments moins coûteux et pourtant plus couramment utilisés).

*Réurrences et effets indésirables*

Deux études ont valorisé les coûts associés à la survenue des récurrences sous sumatriptan (147,153). Ces coûts se composaient essentiellement de coûts de traitement supplémentaire (pour soulager la céphalée récurrente). Les 3 autres études n'en ont pas tenu compte.

Concernant les effets indésirables, Payne (152) a considéré qu'ils étaient identiques pour la DHE et le sumatriptan en termes de coûts de traitement. Caro (150,151) les considérait implicitement pris en compte dans les calculs des temps de travail perdus et des recours au système de soins.

Résultats

*Triptans versus thérapies non spécifiques*

Les triptans, hormis le sumatriptan SC, représentaient des stratégies dominantes par rapport aux thérapies non spécifiques notamment sur les migraines modérées à sévères.

Dans l'étude de Caro (151), le sumatriptan était administré les jours de migraines modérées à sévères, les migraines légères étant soignées par thérapies non spécifiques (selon une évaluation propre au patient dans l'essai clinique). Sous thérapies usuelles, les patients passaient 78 jours par an avec des symptômes migraineux soit 632 heures. Le traitement par sumatriptan réduisait ce temps à 315 heures avec une injection sous-cutanée et à 188 heures avec une forme nasale.

En tenant compte des coûts directs et indirects, les formes orales et nasales du sumatriptan représentaient, dans ce modèle, des stratégies coût-efficaces (moins coûteuses et plus efficaces). Le sumatriptan sous-cutané, malgré son efficacité,

présentait un ratio coût-efficacité de 2.13 \$ par heure de symptôme évitée. En revanche, en ne tenant compte que des coûts directs, toutes les formes galéniques du sumatriptan généraient un coût et non un gain par heure de symptôme évitée.

D'après les auteurs, les résultats étaient défavorables au sumatriptan si on prenait en compte toutes les migraines (légères, modérées ou sévères).

D'après les simulations de Caro (150), le naratriptan prescrit dans les migraines modérées à sévères conduisait à une réduction de 37 % de la durée annuelle des symptômes résultant en une réduction annuelle des coûts indirects de 390 \$ can. par patient. Par ailleurs, les coûts directs annuels générés par la prescription de naratriptan augmentaient de 282 \$ can. par patient. L'économie de 108 \$ can. par patient et par an (plus d'un million de dollars canadiens pour l'ensemble de la population d'étude) générée par l'utilisation de naratriptan sur des migraines modérées à sévères en faisait une stratégie dominante du point de vue de la société.

Les résultats de ces études amènent à deux conclusions :

- dans une perspective sociétale, le sumatriptan oral ou nasal et le naratriptan sont coût-efficaces par rapport aux thérapies non spécifiques lorsqu'ils sont prescrits dans des crises de migraine modérées à sévères ;
- quelle que soit sa forme galénique, le sumatriptan n'est pas coût-efficace lorsqu'il est prescrit dans le traitement de toutes les migraines (légères, modérées ou sévères).

#### *Triptans et médicaments spécifiques de la crise*

##### Sumatriptan SC et dihydroergotamine (DHE)

Le coût du sumatriptan est supérieur à celui de la dihydroergotamine. Dans l'étude de Payne (152), le coût annuel de traitement par patient a été estimé à 4 567 dollars pour le sumatriptan et 3 683 dollars pour la DHE. Le nombre de patients inclus dans l'essai clinique était de 320. Les ratios coût-efficacité ont été calculés pour chaque critère d'efficacité retenu (*tableau 32*).

**Tableau 32.** Ratios coût-efficacité comparant le sumatriptan et la DHE, d'après Payne, 1996 (152).

Critère d'efficacité	Différence d'efficacité (%) Eff sumatriptan - eff DHE (A)	Différence de coûts (US \$) Coût du suma – coût de la DHE (B)	Ratio coût-efficacité marginal (US \$ par point d'efficacité supplémentaire obtenu) B / A
Patients ne requérant pas plus d'une dose par crise	15,5	883,95	5 702,9
Patients capables de revenir à une activité normale 1 heure après la dose	22,1	883,95	3 999,7
Soulagement complet 1 heure après l'injection	21,4	883,95	4 130,6
Soulagement de la nausée 1 heure après l'injection	13,2	883,95	6 696,59
Soulagement des vomissements 1 heure après l'injection	NS	883,95	NS
Capacité à revenir à une activité normale 1 heure après la seconde dose	- 5,7	883,95	DHE dominante*
Réponse complète 1 heure après la seconde dose	NS		NS
Réponse complète 24 heures après la première dose	- 13	883,95	DHE dominante*
Capacité à revenir à une activité normale 24 heures après la première dose	- 10,1	883,95	DHE dominante*
Patients ne requérant pas de médicaments pour une récurrence	- 16,3	883,95	DHE dominante*
Patients ne requérant pas de médicaments de secours	NS	883,95	NS

NS : différence non significative- \* lorsque la DHE est dominante, les auteurs n'ont pas calculé le ratio coût-efficacité

*Lecture du tableau*<sup>5</sup> : par rapport à la DHE, le sumatriptan permet à 22,1 % de patients supplémentaires de reprendre une activité normale 1 heure après l'injection (différence d'efficacité). Sur l'échantillon de 320 patients, un point d'efficacité additionnel (1 %) correspond donc à 3,2 patients supplémentaires capables de reprendre une activité normale une heure après l'injection. Le ratio coût-efficacité représente alors le coût annuel supporté pour obtenir ce point d'efficacité supplémentaire. Pour 3,2 patients de plus capables de retourner 1 heure après l'injection de sumatriptan à une activité normale, le coût supporté est de 3 999,7 dollars.

Ainsi, lorsque la différence d'efficacité entre les deux traitements n'était pas significative, ce qui était le cas sur 3 critères, la décision se fondait sur la différence de coûts. Dans ces cas, la DHE était un traitement dominant puisque aussi efficace à moindre coût. Dans 4 cas, l'efficacité de la DHE était supérieure à celle du sumatriptan, ce qui la rendait également dominante.

Le sumatriptan était coût-efficace sur les effets thérapeutiques de court terme. Ce

<sup>5</sup> L'exemple pris pour la lecture du tableau est la deuxième ligne : patients retournant à une activité normale 1 heure après la dose.

résultat pourrait suggérer que le sumatriptan soit recommandé pour les patients demandant un soulagement rapide de leur crise et souhaitant rester actifs au moment d'une crise (152). L'efficacité de la DHE était fondée, elle, sur sa durée d'action et sur les critères de plus long terme.

Lorsque le sumatriptan est plus efficace (4 critères d'efficacité), c'est au décideur d'apprécier sa disposition à payer pour ce traitement au regard de son efficacité.

La décision dépend donc largement du choix du critère d'efficacité. Les deux traitements spécifiques de la migraine ont des caractéristiques propres qui ne permettent pas de conclure à la supériorité de l'un sur l'autre sauf si l'on considère un seul critère. Si le soulagement de la douleur après injection est considéré, il paraît justifié de prescrire le sumatriptan. En revanche, si l'on tient compte des récurrences, c'est la DHE qui est coût-efficace. Dans l'étude de Payne (152), lorsque les coûts indirects étaient soustraits du ratio de coûts, les résultats penchaient en faveur de la DHE. Ce résultat renforçait l'idée que par sa rapide efficacité, le sumatriptan permettait de retourner rapidement à une activité productive.

Dans l'étude d'Ilersich (147), le sumatriptan était également plus coûteux que la DHE, avec un taux de réponse à 1 heure supérieur. L'auteur précisait cependant que la DHE produisait une efficacité équivalente 3 heures plus tard, ce qui ne réduisait pas la perte de productivité. Dans cette étude, du point de vue du financeur, le ratio coût-efficacité du sumatriptan était de 201 dollars par crise soulagée alors que du point de vue de la société (en tenant compte des coûts indirects), ce ratio passait à 79 dollars par crise soulagée.

#### Sumatriptan et association ergotamine-caféine

Dans l'étude d'Evans (153), l'efficacité du sumatriptan oral à 2 heures (soulagement de la douleur) était de 55,8 %, alors que celle de l'association ergotamine/caféine était de 37,9 %. En revanche, les probabilités de récurrence à 48 heures étaient respectivement de 40,6 % et de 29,7 %. Le ratio coût-efficacité révélait un gain de 25 dollars canadiens par crise soulagée par sumatriptan oral dans une perspective sociétale. L'utilisation du sumatriptan oral à la place de l'ergotamine-caféine était donc un choix dominant. L'analyse par sous-groupes de patients révélait que ce ratio coût-efficacité était plus favorable lorsque le sumatriptan était prescrit sur des migraines sévères (passant de - 25 \$ can. de gain à - 30 par crise soulagée). Dans la perspective du financeur, ce ratio devenait positif : + 98 \$ can. par crise soulagée.

Du point de vue de la société (prise en compte des coûts indirects), le sumatriptan oral était une stratégie dominante l'association ergotamine-caféine dans l'étude d'Ilersich car il était plus efficace et moins cher (ratio C/E = - 25 \$ par crise évitée) (147). En revanche, sans tenir compte de ces coûts, du point de vue du financeur, le sumatriptan restait plus cher, rendant le choix de traitement difficile à faire.

#### Synthèse

Les résultats soulignent la difficulté de conclure, à la suite d'une étude coût-efficacité, à la supériorité des triptans par rapport aux autres thérapies selon la perspective adoptée. Les triptans représentent rarement une stratégie dominante du point de vue du financeur. D'une part, malgré leur rapidité d'action, ils restent plus coûteux que les thérapies auxquelles ils sont comparés, d'autre part, les ratios coût-efficacité varient en

fonction du critère d'efficacité retenu. Ainsi, la DHE semble avoir la même efficacité à plus long terme avec moins de risques de récurrences (146). Cependant, l'impact que les triptans semblent avoir sur la productivité serait une source d'économies dans la perspective de la société : cet impact absorbe, en effet, la majeure partie voire la totalité des coûts générés par leur prescription. Cet argument est à nuancer car la mesure et la valorisation des pertes de productivité sont difficiles. Elles se fondent sur des données déclaratives, et des évaluations propres au patient. Les études procèdent rarement à une mesure objective de ces pertes de productivité, qui consisterait en un recueil prospectif des données (quotas de production, observation sur le lieu de travail). Cette limite méthodologique conduit à interpréter prudemment les résultats et conclusions issus des études évaluant l'impact sur la productivité.

Au total, même si les résultats dépendent du critère d'efficacité retenu et de la perspective adoptée, il semblerait que dans une perspective sociétale, sur un critère de soulagement de la douleur et de la crise et en tenant compte des limites des études :

- les triptans, quelles que soient leur forme galénique (SC, nasal, oral), soient plus coût-efficaces que les thérapies non spécifiques lorsqu'ils sont prescrits pour des crises de migraines modérées à sévères ;
- le sumatriptan sous-cutané soit plus coût-efficace que la DHE sur le court terme. En revanche, si on tient compte des récurrences, la DHE est dominante ;
- le sumatriptan oral soit supérieur à l'association de médicaments spécifiques de la migraine (ergotamine et caféine) dans le traitement des migraines sévères même si plus coûteux.

Ces éléments soulignent toutefois l'importance du patient et de l'évaluation de son handicap dans le choix du traitement et la mise en place d'une stratégie thérapeutique.

### Conclusion

Les données internationales fournissent des résultats intéressants pour le décideur. Cependant, des données françaises auraient été utiles dans la mesure où les chiffres présentés sont étrangers et qu'il existe des différences de coûts d'un pays à l'autre (illustrés par le prix des médicaments dans le *tableau 31*) influençant les ratios coût-efficacité. Il ressort néanmoins des études que pour être coût-efficaces, les triptans doivent être prescrits aux patients qui ne répondent pas aux traitements usuels (148), ou bien aux patients souffrant de migraines modérées à sévères. Pour cela, il apparaît nécessaire de cerner dès le diagnostic la sévérité moyenne des crises chez les patients (même si les patients déclarent connaître des crises d'intensité variable) et leur retentissement fonctionnel à l'aide de questionnaires d'incapacités comme le questionnaire MIDAS et ce, pour adopter une démarche thérapeutique rationnelle (148).

#### II.2.2. Traitement de fond

La physiopathologie précise de la migraine restant pour l'essentiel inconnue, les mécanismes d'action des traitements prophylactiques de la migraine le sont tout autant (154), faisant qu'un très grand nombre de molécules ont été proposées dans cette indication. Il est essentiel de considérer la méthodologie des essais thérapeutiques permettant de bien évaluer le potentiel prophylactique afin de pouvoir individualiser les molécules ayant réellement fait la preuve d'une efficacité supérieure au placebo. C'est seulement à cette condition qu'elles peuvent être utilisées dans le cadre d'une stratégie thérapeutique qui relève plus du consensus professionnel que d'un haut niveau de médecine factuelle.

— *Méthodologie des essais thérapeutiques concernant la prophylaxie migraineuse*

L'*International Headache Society* (IHS) a défini les règles méthodologiques des essais thérapeutiques concernant la prophylaxie de la migraine (34). En plus du caractère contrôlé en double aveugle obligatoire pour tout essai thérapeutique, ces règles portent sur la sélection des patients, le dessein expérimental ainsi que sur l'évaluation de l'effet thérapeutique et résultent des spécificités de la maladie migraineuse.

En ce qui concerne la sélection des patients, l'IHS insiste sur trois règles principales :

- la première est de n'inclure que des patients dont la symptomatologie répond strictement aux critères diagnostiques de la migraine définis par l'IHS ;
- la deuxième est de n'inclure que des patients dont la fréquence mensuelle des crises est comprise entre 2 et 6 ;
- la troisième est de ne randomiser que les patients dont la symptomatologie répond aux critères diagnostiques de l'IHS et qui présentent une fréquence mensuelle des crises comprise entre 2 et 6 confirmée après une évaluation rétrospective sur 3 mois puis une observation prospective d'au moins 1 mois.

En ce qui concerne le dessein expérimental, l'IHS insiste également sur trois règles principales :

- la première est de constituer un bras placebo, même dans les essais comparatifs entre des molécules actives, le taux de réponse sous placebo dans le traitement de fond de la migraine variant de 20 à 40 % (34) ;
- la deuxième est de prévoir dans les essais croisés une période transitionnelle (*wash-out*) d'une durée d'au moins 1 mois entre les deux périodes de traitement ;
- la troisième, qui concerne tous les essais, est de prévoir une période de traitement d'au moins 3 mois.

Enfin, en ce qui concerne l'évaluation de l'effet thérapeutique, l'IHS insiste sur deux règles :

- la première est d'utiliser la fréquence mensuelle des crises comme critère principal de jugement ;
- la seconde est de définir un patient « répondeur » comme un patient ayant présenté une diminution d'au moins cinquante pour cent de la fréquence mensuelle des crises entre la période d'observation prospective prérandomisation et le dernier mois de traitement.

Ces règles méthodologiques rendent difficile l'analyse des essais thérapeutiques concernant la prophylaxie de la migraine, ne serait-ce qu'à cause de la première règle citée ci-dessus et qui concerne le respect des critères diagnostiques de la migraine définis par l'IHS. Dans la mesure où ces critères n'ont été publiés qu'au cours de l'année 1988, l'application de cette première règle fait écarter de l'analyse plus de 200 essais thérapeutiques réalisés antérieurement (155). Indépendamment de ce problème purement temporel, ces règles apparaissent très sélectives et sont exceptionnellement respectées dans leur ensemble. À titre d'illustration, si parmi tous les essais thérapeutiques contrôlés concernant la prophylaxie migraineuse, on reprend les 57 publiés entre le mois de janvier de l'année 1989 et le mois de juin de l'année 2000, seuls 12 d'entre eux respectent ces règles (155).

Ces règles méthodologiques étant difficiles à respecter, l'analyse des essais thérapeutiques concernant la prophylaxie migraineuse doit être envisagée en respectant seulement les standards méthodologiques de la médecine factuelle, c'est-à-

dire la confirmation d'une efficacité supérieure au placebo dans des essais thérapeutiques contrôlés randomisés de bonne qualité.

Le niveau de preuve scientifique de chaque étude est indiqué dans la première colonne des tableaux : N1 à N4 (niveau 1 à 4).

— *Synthèse des essais thérapeutiques concernant la prophylaxie migraineuse : molécules ayant démontré une efficacité supérieure au placebo*

L'approche selon les standards de la médecine factuelle la plus récente a été réalisée par l'*US Headache Consortium* (156) et a conduit à la rédaction et la publication des dernières recommandations nord-américaines de prise en charge de la maladie migraineuse (157). En dépit d'un recueil supposé exhaustif, ce travail nord-américain ne fait aucune mention de certaines molécules fréquemment utilisées dans la prophylaxie migraineuse (au moins en France) et ayant fait l'objet d'essais thérapeutiques contrôlés. De fait, il semble préférable de retenir comme référence le travail français légèrement antérieur coordonné par l'unité INSERM Expertise Collective (158).

Le travail coordonné par l'unité INSERM Expertise Collective a été publié en 1998 et a considéré les essais thérapeutiques publiés jusqu'en fin 1997. En ne retenant que les molécules ayant démontré une efficacité supérieure au placebo dans au moins 2 essais thérapeutiques contrôlés de qualité satisfaisante, les auteurs de ce travail ont identifié un premier groupe de molécules constituées des molécules considérées comme des « antimigraineux de fond majeurs ».

Par ordre alphabétique, ce groupe est constitué des molécules suivantes (l'astérisque signifie que les principes actifs bénéficient d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine) :

- acide tolfénamique
- amitriptyline
- aténolol
- flunarizine\*
- méthysergide\*
- métoprolol\*
- nadolol
- naproxène sodique
- oxétorone\*
- pizotifène\*
- propanolol\*
- timolol
- valproate de sodium.

Par ailleurs, ce travail a défini un second groupe de molécules qui bien qu'étant utilisées dans cette indication n'avaient pas été considérées comme ayant fait la preuve de leur efficacité, car, jusqu'en 1997, elles n'avaient fait l'objet que d'un seul essai thérapeutique contrôlé où la méthodologie des essais visant à démontrer leur efficacité était trop critiquable. Par ordre alphabétique, les molécules ainsi classées étaient :

- aspirine
- clonidine

- cyclandélate
- dihydroergotamine\*
- dihydroergocryptine
- fluoxétine
- fluvoxamine
- gabapentine
- indoramine\*
- lamotrigine
- magnésium
- vérapamil
- vigabatrin.

Depuis ce travail, 16 essais thérapeutiques contrôlés concernant la prophylaxie de la migraine ont été publiés entre janvier 1998 et février 2002. L'analyse de ces essais modifie légèrement la synthèse issue du travail coordonné par l'unité INSERM Expertise Collective. Les modifications par rapport à cette synthèse seront envisagées par principe actif.

#### La gabapentine

Elle passe des molécules n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité dans la prophylaxie migraineuse à celles l'ayant démontrée. En effet, la gabapentine a fait l'objet de 2 essais thérapeutiques contrôlés confirmant son efficacité. Les principales caractéristiques de ces études et leurs résultats figurent dans le *tableau 33*.

**Tableau 33.** Essais randomisés publiés après 1997 évaluant l'efficacité de la gabapentine dans le traitement de fond de la migraine.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critères de jugement	Résultats des études
Di Trapani, 2000 (159) N4	Monocentrique, groupe parallèle, double aveugle, 1 mois de suivi sans traitement puis 3 mois de traitement	N = 63 Critères IHS, avec ou sans aura 4 à 7 crises d'intensité modérée à sévère par mois	- Gabapentine 1 200 mg/jour n = 35 - Placebo n = 28	Réduction de la fréquence mensuelle des crises et réduction de l'intensité de la migraine à 3 mois	Efficacité Comparaisons de type avant-après dans chaque groupe significatives ( $p < 0,001$ ) Comparaison en sous-groupes migraine avec (MAA) et sans aura (MSA) sur la réduction de la fréquence des crises : P : $4,70 \pm 0,82$ , <i>versus</i> MSA : $3,13 \pm 1,25$ , $p < 0,001$ P : $4,70 \pm 0,82$ , <i>versus</i> MAA : $2,47 \pm 0,85$ , $p < 0,0001$  Effets indésirables (EI) - transitoires, légers à modérés - somnolence, vertige, tremblement, fatigue, ataxie - Fréquence des EI : 27 % : répartition des EI entre les groupes placebo/gabapentine non mentionnée
Mathew, 2001 (160) N1	Multicentrique, groupe parallèle, 3 phases : - <i>screening</i> sans traitement - 4 semaines de placebo en simple aveugle puis - randomisation 2 : 1 dans les 2 groupes de traitement pendant 12 semaines, en double aveugle	N = 143 Critères IHS, avec ou sans aura ATCD de migraine depuis au moins 6 mois 3 à 8 crises par mois dans les 3 mois précédant l'étude	- Gabapentine (augmentation progressive des doses) 2 400 mg/jour n = 98 - Placebo, n = 45	Principal Nbre de crises sur 4 semaines entre la 8 <sup>e</sup> et la 12 <sup>e</sup> semaine	Efficacité Groupe gabapentine : 2,7 (0,0 ; 12,0) Groupe placebo : 3,5, (1,0 ; 11,0) $p = 0,006$  Effets indésirables (EI) Arrêt prématuré dans le groupe gabapentine en raison des vertiges et de la somnolence : 13,3 % <i>versus</i> 6,7 % dans le groupe placebo

CONCLUSION : la première étude conclut à l'efficacité de la gabapentine à la posologie quotidienne de 1 200 mg. Cependant il faut émettre des réserves sur le plan méthodologique : pas de définition du critère de jugement principal, pas de comparaison entre les 2 groupes placebo et gabapentine. Cette efficacité a été retrouvée, à une posologie supérieure (2 400 mg/j), dans un essai robuste sur le plan méthodologique puisque répondant aux standards définis par l'IHS (160). Cette molécule ne bénéficie pas d'une AMM dans cette indication.

D'autres molécules : aspirine, fluoxétine, dihydroergocryptine, cyclandélate ne voient pas leur classement modifié à la lumière des données les plus récentes de la littérature.

### L'aspirine

Elle a fait l'objet, depuis 1998, de 2 études, une à la posologie quotidienne de 100 mg (161), l'autre à la posologie quotidienne de 300 mg (162).

L'étude réalisée par Diener (162) comparant 300 mg d'aspirine *versus* 200 mg de métoprolol n'a pas été retenue en raison de l'absence de groupe placebo.

Les caractéristiques et les résultats de l'étude réalisée par Benseñor figurent dans le *tableau 34*.

**Tableau 34.** Études publiées après 1997 évaluant l'efficacité de l'aspirine dans le traitement de fond de la migraine.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critères de jugement	Résultats des études
Benseñor, 2001 (161) N4	Essai clinique randomisé réalisé à partir d'une enquête « <i>Women's Health Study</i> », parmi 39 876 femmes de plus de 45 ans	N = 1 001 Fréquence des crises : au moins une fois par mois	- Aspirine (A) 100 mg, n = 525 - Placebo (P), n = 476	Fréquence de la migraine, sévérité, durée et handicap recueillis par des questionnaires 12 et 36 mois après la randomisation et par des agendas mensuels des crises tenus avant et après la randomisation	Nombre de femmes (%) rapportant une amélioration : - fréquence plus basse : 59,6 % pour A <i>versus</i> 56,4 % pour P, OR 1,13 (95 % IC 0,86 – 1,48) non significatif - sévérité moins importante : 52,5 % pour A <i>versus</i> 50,5 % pour P, OR 1,06 (95 % IC 0,81 – 1,39) non significatif - durée plus courte : 47,7 % pour A <i>versus</i> 44,8 % pour P, OR 1,11 (95 % IC 0,85 – 1,45) non significatif - moins de handicap : 56,8 % pour A <i>versus</i> 53,7 pour P, OR 1,12 (95 % IC 0,86 – 1,47) non significatif

L'aspirine 100 mg n'a pas d'efficacité démontrée.

CONCLUSION : l'étude de Benseñor ne montre pas de différence significative entre l'aspirine et le placebo. L'aspirine n'a pas d'efficacité démontrée dans le traitement de fond de la migraine.

### La fluoxétine

Elle a fait l'objet de 2 essais thérapeutiques contrôlés (163,164) depuis 1998. Les principales caractéristiques de ces études et leurs résultats figurent dans le *tableau 35*.

**Tableau 35.** Essais randomisés publiés après 1997 évaluant l'efficacité de la fluoxétine dans le traitement de fond de la migraine.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critères de jugement	Résultats des études
d'Amato, 1999 (163) N4	Monocentrique, groupe parallèle, double aveugle, 2 périodes : - 30 jours de <i>wash-out</i> - 6 mois de traitement avec suivi mensuel - Randomisation après les 30 jours de <i>wash-out</i>	N = 52 Critères IHS, avec ou sans aura ATCD de migraine au moins depuis 6 mois 1 à 4 crises par mois	- Fluoxétine (F) 20 mg/jour n = 32 - Placebo (P) n = 20	ITD : index total de douleur = (D1 x 1) + (D2 x 2) + (D3 x 3) avec 1, 2, 3 indiquant l'intensité de la douleur et D1, D2 et D3 le nombre d'heures de céphalées calculé sur 1 mois Évaluation initiale et mensuelle	Efficacité Comparaison de type avant-après dans chaque groupe : - groupe fluoxétine : ITD basal = 135 ± 116, ITD 6 mois = 41,3 ± 63,8, p < 0,001  - groupe placebo : ITD basal = 98 ± 67,2 ITD 6 mois = 61,1 ± 57,7, p < 0,07  Effets indésirables (EI) - 25 % pour F, 15 % pour P - pas d'arrêt de traitement
Steiner, 1998 (164) N4	Multicentrique, groupe parallèle, 3 phases : - placebo en simple aveugle pendant 1 mois - patients répondeurs au placebo ou ne respectant pas le protocole exclus - randomisation pour les autres patients dans les 2 groupes de traitement pendant 3 mois en double aveugle	N = 53 patients randomisés - Critères IHS, avec ou sans aura - ATCD de migraine depuis au moins 1 an - 6 à 18 crises de migraine depuis au moins 3 mois	- Fluoxétine (F) 40 mg/jour n = 27 - Placebo (P) n = 26	Principal Fréquence mensuelle des crises Évaluation initiale et mensuelle	Efficacité Différence statistiquement significative entre les 2 groupes au 2 <sup>e</sup> (p = 0,033) et au 4 <sup>e</sup> mois (p = 0,041)  Effets indésirables (EI) Pas d'EI graves

CONCLUSION : les auteurs de ces 2 études estiment que la fluoxétine pourrait être efficace dans le traitement de fond de la migraine. Cependant, il faut émettre des réserves, sur le plan méthodologique. En effet, la première étude n'a pas comparé les différences entre les 2 groupes fluoxétine et placebo mais les différences intra-groupes de type avant-après. Quant à la seconde étude, l'analyse statistique n'a porté au 4<sup>e</sup> mois que sur 50 % des effectifs de départ.

#### La dihydroergocryptine

Les données récentes de la littérature ne remettent pas en cause le classement de la dihydroergocryptine. En effet, si un essai comparatif avec la flunarizine (165) et un autre essai avec le propranolol (166) n'ont pas mis en évidence de différence entre la dihydroergocryptine et ces antimigraineux de fond, aucun d'entre eux n'a comporté de bras placebo comme préconisé par l'IHS pour les essais comparatifs.

### Le cyclandélate

Une étude (167) évaluant l'efficacité du cyclandélate a été publiée depuis 1998. Les principales caractéristiques et les résultats de cette étude figurent dans le *tableau 36*.

**Tableau 36.** Essai randomisé contrôlé publié après 1997 évaluant l'efficacité du cyclandélate dans le traitement de fond de la migraine.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critères de jugement	Résultats des études
Diener, 2001 (167) N1	Multicentrique, groupe parallèle, 3 phases : - 4 semaines de suivi sans traitement - 4 semaines sous placebo puis - randomisation placebo ou cyclandélate, en double aveugle pendant 16 semaines	N = 251 patients randomisés - Critères IHS, avec ou sans aura - ATCD de migraine depuis au moins 1 an - 2 à 6 crises de migraine par mois	- Cyclandélate (C) 1 600 mg/jour n = 125 - Placebo (P) n = 124	Principal Nombre de crises au cours des derniers 28 jours de traitement	Efficacité Réduction du nombre de jours de crises : pas de différence entre C et P moyenne pour C : 1,6 <i>versus</i> 1,5 pour P, p = 0,9  Effets indésirables (EI) 44 EI pour C <i>versus</i> 32 EI pour P

**CONCLUSION :** le cyclandélate n'a pas prouvé d'efficacité supérieure au placebo dans un essai thérapeutique contrôlé construit selon la méthodologie préconisée par l'IHS.

Riboflavine, histamine, toxine botulinique de type A, topiramate, lanépitant, lisinopril, acides gras polyinsaturés, naratriptan

L'analyse de la littérature depuis 1998 permet de retenir ces 8 molécules pour lesquelles est envisagé un potentiel antimigraineux prophylactique. L'étude réalisée par Newman (168) ayant évalué l'efficacité du naratriptan utilisé à faible posologie (2 mg/j) en prévention du renforcement menstruel de la migraine ne sera pas décrite dans ce document qui n'aborde pas le traitement de la migraine cataméniale.

Chacune de ces molécules n'a fait l'objet que d'un seul essai thérapeutique contrôlé. De fait les résultats obtenus lors de ces essais demandent à être confirmés par d'autres essais.

Les principales caractéristiques et les résultats de ces études figurent dans le *tableau 37*.

**Tableau 37.** Essais randomisés évaluant l'efficacité de molécules testées après 1997 dans le traitement de fond de la migraine.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critères de jugement	Résultats des études
Schoenen, 1998 (169) N1	Multicentrique, groupe parallèle, double aveugle, 2 périodes : - 1 mois de suivi sous placebo puis - randomisation des patients ayant eu au moins une crise sous placebo dans 1 des 2 groupes de traitement pris pendant 3 mois	N = 55 patients randomisés Critères IHS, avec ou sans aura ATCD de migraine depuis au moins 1 an 2 à 8 crises par mois	- Riboflavine (R) 400 mg/jour n = 28 - Placebo (P) n = 27	Principal Changement au niveau de la fréquence des crises entre le 4 <sup>e</sup> et le 1 <sup>er</sup> mois Calcul du taux de répondeurs (amélioration > 50 %) Évaluation initiale, et mensuelle	Efficacité Différence significative entre P (0 [-2,00,+2,00])* et R (-2,00 [-4,00, +1,00])* sur la fréquence des crises, p = 0,0001 Taux de répondeurs : 19 % pour P, 56 % pour R, p = 0,01 Effets indésirables (EI) 2 EI pour R (diarrhée, polyurie) et 1 EI pour P (crampe abdominale)
Guerrero, 1999 (170) N4	Monocentrique 2 périodes : - 1 mois de <i>wash-out</i> de traitement de fond puis - randomisation dans 1 des 2 groupes de traitement, groupe parallèle, double aveugle, pendant 3 mois	N = 60 patients sélectionnés Critères IHS, avec ou sans aura	- Histamine SC** 0,1 à 1 ng 2 fois par semaine, n = 30 - Placebo SC 2 fois par semaine, n = 30	Non hiérarchisés Fréquence mensuelle des crises, intensité, durée et recours aux antalgiques Évaluation initiale, à 4, 8 et 12 semaines de traitement	Efficacité Différence significative entre les 2 groupes sur tous les critères de jugement, p < 0,0001  Effets indésirables (EI) Brûlures et prurit au point d'injection dans les 2 groupes. Pas de différence significative entre les 2 groupes
Silberstein, 1999 (171) N1	Multicentrique, double aveugle, groupe parallèle, 3 périodes : - suivi d'un mois sans traitement - 1 <sup>re</sup> injection - suivi de 3 mois avec une injection par mois	N = 123 patients randomisés Critères IHS, avec ou sans aura 2 à 8 crises par mois d'intensité modérée à sévère dans les 3 derniers mois 2 à 8 crises pendant la 1 <sup>re</sup> période de suivi de 1 mois	- Toxine botulinique de type A (TBA) 25 unités, n = 42 - Toxine botulinique de type A (TBA) 75 unités, n = 40 - Placebo (P) (solvant) n = 41 - Injections au niveau des muscles péricrâniens	Principal Changement au niveau de la fréquence mensuelle des crises par rapport à l'état initial	Efficacité Pas de comparaison entre les 3 groupes Différence significative entre TBA 25 et P à 2 mois, p = 0,008 et à 3 mois, p = 0,042  Effets indésirables (EI) Incidence d'EI plus élevée pour TBA 75 Ptose de la paupière, diplopie, faiblesse au site d'injection

\* Les valeurs correspondent à des médianes avec les 5<sup>e</sup> -95<sup>e</sup> percentiles entre crochets.

\*\*SC : sous-cutanée

**Tableau 37 (suite).** Essais randomisés évaluant l'efficacité de molécules testées après 1997 dans le traitement de fond de la migraine.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critères de jugement	Résultats des études
Storey, 2001 (172) N1	Monocentrique, 2 périodes : - suivi sans traitement pendant 4 semaines puis - randomisation dans 1 des 2 groupes de traitement, groupe parallèle, double aveugle, pendant 16 semaines	N = 40 Critères IHS, avec ou sans aura ATCD de migraine depuis au moins 1 an Au moins 2 crises par mois	- Topiramate (T) 25 mg/jour à 100 mg/jour ou DMT*, n = 19 - Placebo (P), n = 21	Principal Réduction du taux de migraine sur 28 jours de la semaine 5 à 20 Taux de migraine sur 28 jours = nbre de migraines entre la 5 <sup>e</sup> et 20 <sup>e</sup> semaine divisé par le nombre de jours entre la 5 <sup>e</sup> et 20 <sup>e</sup> semaine et multiplié par 28	Efficacité Réduction du taux de migraine sur 28 jours : 1,83 migraine sur 28 jours pour T <i>versus</i> 0,55 migraine sur 28 jours pour P, p = 0,002  Effets indésirables (EI) 68 % de paresthésies pour T <i>versus</i> 19 % pour P, 53 % de perte de poids pour T <i>versus</i> 29 % pour P, 37 % d'altération du goût pour T <i>versus</i> 0 % pour P
Goldstein, 2001 (173) N1	Monocentrique 2 périodes : - traitement par placebo pendant 1 mois, en simple aveugle puis - randomisation dans 1 des 2 groupes de traitement, groupe parallèle, double aveugle, pendant 3 mois	N = 84 patients randomisés Critères IHS, avec ou sans aura ATCD de migraine depuis au moins 1 an 3 à 8 crises de migraine/mois	- Lanepitant (L) 200 mg/jour, n = 42 - Placebo (P), n = 42	Principal Taux de réponse : (TR) diminution de la fréquence mensuelle des crises d'au mois 50 % par rapport à l'état initial	Efficacité Pas de différence significative entre les 2 groupes TR 41 ± 15,4 % pour L <i>versus</i> 22 ± 12,7 % pour P, p = 0,065  Effets indésirables (EI) 12 % de céphalées pour L <i>versus</i> 0 % pour P, 12 % de douleur lombaire pour L <i>versus</i> 2,4 % pour P, 12 % de diarrhées pour L <i>versus</i> 2,4 % pour P, 7,1 % de nausées pour L <i>versus</i> 0 % pour P
Schrader, 2001 (174) N4	Monocentrique + recrutement par voie de presse 2 périodes : - suivi de 4 semaines sans traitement puis - randomisation dans 1 des 2 groupes de traitement, double aveugle, <i>cross-over</i> , pendant 6 mois, période de <i>wash-out</i> de 2 semaines	N = 60 patients randomisés Critères IHS, avec ou sans aura ATCD de migraine depuis au moins 1 an 2 à 6 crises de migraine/mois	- Lisinopril (L) 10 mg, n = 30 - Placebo (P), n = 30	Principaux Multiples, non hiérarchisés Nombre d'heures avec céphalées, nombre de jours avec céphalées, nombre de jours avec migraine	Efficacité Différence significative entre les 2 groupes pour tous les critères de jugement principaux en faveur de L Nbre d'heures avec céphalées : réduction de 20 % ( IC 95 % 5-36) Nbre de jours avec céphalées : réduction de 17 % ( IC 95 % 5-30) Nbre de jours avec migraines : réduction de 21 % ( IC 95 % 9-34) Effets indésirables (EI) 40 % d'EI sous L (13 % de toux, 11 % de vertiges) <i>versus</i> 22 % pour P

\*DMT : dose maximum tolérée

**Tableau 37 (suite).** Essais randomisés contrôlés évaluant l'efficacité de molécules testées après 1997 dans le traitement de fond de la migraine.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critères de jugement	Résultats des études
Pradalier, 2001 (175) N1	Multicentrique, 3 périodes : - 1 mois de suivi sous placebo puis - randomisation des patients dans 1 des 2 groupes de traitement pris pendant 4 mois, groupe parallèle, double aveugle, puis - 1 mois de placebo	N = 250 patients recrutés Critères IHS, avec ou sans aura 2 à 6 crises de migraine/mois	- Maxepa (M) acide gras polyinsaturé 6 g /jour, n = 100 - Placebo (P), n = 96	Principal Nombre moyen de crises de migraines pendant la dernière semaine de traitement Patient répondeur : nombre de crises à la fin du 4 <sup>e</sup> mois diminué d'au moins 50 % par rapport au nombre de crises pendant la période initiale (1 <sup>er</sup> mois sous placebo)	Efficacité Pas de différence significative entre les 2 groupes : 1,20-1,40 pour M <i>versus</i> 1,26-1,11 pour P Effets indésirables (EI) Troubles digestifs (nausées, éructations) : 32 % pour M <i>versus</i> 19 % pour P

CONCLUSION : l'analyse de la littérature permet de distinguer les nouvelles molécules s'étant révélées plus efficaces que le placebo dans des essais préliminaires de celles pour lesquelles cette supériorité n'a pas pu être démontrée. Les premières sont : la riboflavine (169), l'histamine sous-cutanée (170), la toxine botulique de type A (171), le topiramate (172) et le lisinopril (174). Cependant, les études évaluant l'efficacité du lisinopril (174) et de l'histamine (170) présentent des lacunes sur le plan méthodologique portant sur la multiplication et l'absence de hiérarchisation des critères de jugement. Deux molécules n'ont pas fait la preuve d'une efficacité supérieure au placebo dans des essais préliminaires : le lanépitant, un antagoniste des récepteurs NK-1 (173) et les acides gras polyinsaturés omega-3 (175).

#### La dihydroergotamine

Son efficacité a été évaluée entre 1983 et 1991 (155) :

- dans 4 essais en groupe parallèle, double aveugle, *versus* placebo, présentant les défauts méthodologiques suivants :
  - critères d'inclusion imprécis : malades non migraineux, « migraines de nuit »,
  - durée de traitement trop courte (30 à 45 jours),
  - effectif faible pour 2 essais (30 et 40 patients pour les 2 groupes),
  - pas de période d'observation avant la randomisation pour 3 études ;
- dans 3 essais en groupe parallèle, double aveugle, *versus* flunarizine, indoramine et dihydroergocriptine présentant les défauts méthodologiques suivants :
  - absence de groupe placebo,
  - effectif faible pour 2 essais (30 et 31 patients).

CONCLUSION : les résultats ont montré une efficacité de la dihydroergotamine par rapport au placebo pour 3 essais sur 4. L'étude dont le protocole était le mieux conçu n'a pas montré de différence significative entre les 2 groupes. Les études réalisées contre traitement de référence n'ont pas montré de différence significative entre les 2 groupes.

Cet état de fait contraste avec une « spécificité française » faisant que la dihydroergotamine, qui possède une autorisation de mise sur le marché dans la

prophylaxie antimigraineuse, est la molécule majoritairement prescrite dans cette indication (176). Un essai thérapeutique contrôlé de bonne qualité évaluant l'efficacité prophylactique antimigraineuse de la dihydroergotamine est donc indispensable afin de permettre à cette réalité pratique de s'appuyer sur un bon niveau de médecine factuelle.

— *Stratégie de la prophylaxie antimigraineuse (accord professionnel)*

Aucune donnée scientifiquement validée n'est disponible en ce qui concerne la stratégie de la prophylaxie antimigraineuse, c'est-à-dire son indication et ses modalités pratiques. De fait, elle repose essentiellement sur l'observation des attitudes professionnelles (176) que viennent conforter des recommandations professionnelles déjà établies dans d'autres pays comme le Canada (4) ou les États-Unis d'Amérique (157). Il est ainsi possible de répondre aux cinq questions essentielles que se pose tout praticien devant un patient nécessitant éventuellement une prophylaxie antimigraineuse : (i) quand mettre en route un traitement prophylactique ? ; (ii) quelles molécules utiliser lors d'un traitement prophylactique ? ; (iii) comment débiter le traitement prophylactique ? ; (iv) comment évaluer le traitement prophylactique ? et (v) quand et comment arrêter un traitement prophylactique ?

Quand mettre en route un traitement prophylactique ?

Le dogme classique était de débiter le traitement de fond lorsque le patient avait 2 crises sévères ou 4 crises d'intensité moyenne par mois. La mise à disposition des triptans a bouleversé ce concept.

On propose désormais un traitement de fond aux patients dont la migraine représente un handicap familial, social et professionnel. Ce handicap est la résultante de la fréquence, de la sévérité des crises (liée à leur intensité, à leur durée et à l'existence de vomissements), et de l'efficacité des traitements de crise. À ce jour, il n'existe pas d'outil d'évaluation du handicap fonctionnel en pratique quotidienne permettant de décider de la mise en route et d'apprécier l'effet du traitement de fond. L'échelle MIDAS pourrait être un très bon outil mais n'a pas été testée dans ce contexte.

L'autre indication de la prophylaxie antimigraineuse étant d'éviter l'abus médicamenteux par une sur-utilisation d'antimigraigneux de crise (non spécifiques et/ou spécifiques), il convient d'indiquer cette prophylaxie dès que le patient utilise, depuis 3 mois, 6 à 8 prises de traitement de crise par mois et cela même en cas d'efficacité.

La mise en route du traitement de fond doit s'associer à une démarche d'éducation du patient. Il faut évaluer sa demande, lui expliquer ce que l'on peut attendre du traitement en termes de bénéfices mais aussi de risques et d'effets indésirables. Il faut bien préciser qu'il s'agit d'un traitement préventif dont on attend qu'il diminue la fréquence et l'intensité des crises mais qu'il ne s'agit pas d'un traitement curatif. On expliquera au patient que le résultat thérapeutique est obtenu après un certain délai qui peut être de 1 ou 2 mois. La compréhension par le patient de sa maladie et des possibilités thérapeutiques est le gage d'une meilleure compliance. Cet aspect pédagogique est encore plus important en cas d'augmentation de fréquence des crises avec risque de passage en abus médicamenteux. L'instauration du traitement s'accompagnera de la remise d'un agenda des crises afin de noter leur date de survenue, leur intensité, leur durée et les traitements pris à cette occasion.

### Quelles molécules utiliser lors d'un traitement prophylactique ?

Il convient de privilégier les molécules ayant fait la preuve de leur efficacité dans des essais de qualité méthodologique. Aucune molécule n'ayant fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres, il n'est pas possible de privilégier l'une ou l'autre de ces molécules et le choix repose sur la comorbidité présentée par le patient, les effets indésirables attendus du traitement, les contre-indications et les interactions entre ce traitement et les autres traitements pris par le patient, que cela soit pour ses crises ou pour des pathologies associées.

Cependant, compte tenu du rapport bénéfice/risque, peuvent être proposés :

- en première intention, l'un des 4 médicaments suivants : propranolol, métoprolol, oxétorone et amitryptiline ;
- en deuxième intention, l'un des 5 médicaments suivants : pizotifène, flunarizine, valproate de sodium, gabapentine et indoramine.

Le méthysergide est un traitement de fond efficace mais il expose au risque de fibrose et doit être réservé aux migraineux sévères résistants aux autres traitements.

La dihydroergotamine est un traitement de fond largement utilisé en France, bien toléré, dont l'efficacité reste à confirmer.

La posologie, les principaux effets indésirables et contre-indications de ces molécules figurent dans le *tableau 38*. Pour avoir plus d'informations sur ces médicaments, il convient de se référer aux données publiées dans le dictionnaire *Vidal*.

**Tableau 38.** Posologie, effets indésirables, contre-indications des traitements de fond (d'après « Guide pratique des migraines et des céphalées » Gilles Géraud, Nelly Fabre) (177).

Principes actifs	Posologie (par jour)	Effets indésirables	Contre-indications
Propranolol	40-240 mg	Fréquents : asthénie, mauvaise tolérance à l'effort	Asthme, insuffisance cardiaque, bloc auriculo- ventriculaire, bradycardies
Métoprolol	100-200 mg	Rares : insomnie, cauchemars, impuissance, dépression	<i>NB</i> : possibilité d'aggravation des migraines avec aura
Timolol (hors AMM)	10-20 mg		
Aténolol (hors AMM)	100 mg		
Nadolol (hors AMM)	80-240 mg		
Oxétorone	60-180 mg (1-3 cp) en une prise le soir	Fréquent : somnolence Rare : diarrhée nécessitant l'arrêt du traitement	-
Amitriptyline	10-50 mg le soir	Sécheresse de bouche Somnolence Prise de poids	Glaucome, adénome prostatique
Pizotifène	3 comprimés par jour à doses progressives	Sédation Prise de poids Rares : troubles digestifs, vertiges, douleurs musculaires, asthénie	Glaucome, troubles uréthro- prostatiques
Valproate de sodium (hors AMM)	500-1 000 mg	Nausées, prise de poids, somnolence, tremblement, alopécie, atteinte hépatique	Pathologies hépatiques
Méthysergide	2-6 mg (1-3 cp) Arrêt nécessaire 1 mois tous les 6 mois	Fréquents : nausées, vertiges, insomnie Rare : fibrose rétropéritonéale	HTA, insuffisance coronarienne, artériopathies, ulcère gastrique, insuffisance hépatique et rénale
Flunarizine	10 mg (1 cp le soir) Pas plus de 6 mois consécutifs	Fréquents : somnolence, prise de poids Rares : dépression, syndrome extra-pyramidal	Syndrome dépressif, syndrome extra-pyramidal
Gabapentine (hors AMM)	1 200-2 400 mg	Nausées, vomissements, convulsions, somnolence, ataxie, vertiges	Hypersensibilité à la gabapentine
Indoramine	50 mg par jour	Somnolence, congestion nasale, sécheresse de la bouche, troubles de l'éjaculation	Hypersensibilité à l'un des composants du produits, maladie de Parkinson, insuffisance cardiaque, hépatique et rénale sévère

### Comment débiter le traitement prophylactique ?

Le traitement prophylactique doit être débuté en monothérapie. L'instauration se fait à faible posologie puis progressivement croissante en tenant compte des effets indésirables pour atteindre une posologie optimale. Certaines associations de traitements de fond et de crise (dihydroergotamine et triptans ou méthysergide et triptans) sont des contre-indications réglementaires dont la justification mériterait une évaluation.

### Comment évaluer le traitement prophylactique ?

L'évaluation se fait au bout de 3 mois de traitement sur l'appréciation globale du patient et est guidée par l'agenda des crises. On considère comme efficace un traitement qui entraîne une amélioration de 50 % de la fréquence des crises.

Peuvent être appréciées aussi :

- la diminution de l'intensité des crises ;
- la diminution de la consommation de traitements de crise ;
- ou l'optimisation du traitement de crise (178-180).

En cas d'efficacité insuffisante, on peut augmenter la posologie en l'absence d'effets indésirables ou changer de molécule, mais il n'y a pas de preuve scientifique de l'intérêt d'associer 2 molécules lors du traitement prophylactique de la migraine. Néanmoins, l'association de 2 traitements de fond à plus faible dose peut être envisagée dans le but de réduire les effets indésirables respectifs de chaque molécule, après les avoir testées séparément.

En cas d'échecs répétitifs, il faut évaluer l'observance ou se méfier d'un passage en abus médicamenteux (181,182).

### Quand et comment arrêter un traitement prophylactique ?

En cas d'efficacité, le traitement sera poursuivi 6 mois à 1 an. Durant cette période, la situation clinique sera réévaluée et le traitement adapté aux modifications de la migraine : les périodes d'aggravation peuvent être liées à une évolution spontanée de la migraine, à un défaut d'observance ou à un échappement thérapeutique conduisant à reconsidérer le traitement. Si l'efficacité s'est maintenue durant cette période, on essaiera à son terme de diminuer la posologie de façon progressive pour arrêter le traitement. Si cette diminution de posologie n'est pas possible, le traitement prophylactique peut être poursuivi plus longtemps. Néanmoins, dans le cas du méthysergide par voie orale, son utilisation doit donner lieu à des fenêtres thérapeutiques de 1 mois tous les 6 mois en raison du risque de fibrose rétro-péritonéale. De même, la flunarizine, en raison du risque de syndrome extra-pyramidal induit, ne doit pas être prescrite plus de 6 mois.

## **II.3. Traitements non médicamenteux et homéopathie**

Ils comprennent :

- les relaxations (relaxation musculaire progressive, training autogène, autohypnose) ;
- le rétrocontrôle (thermal ou EMG) ;
- les thérapies cognitives et comportementales ou thérapies de gestion du stress ;
- l'acupuncture ;
- l'homéopathie ;
- les manipulations rachidiennes cervicales ;
- d'autres thérapies comme les stimulations électriques transcutanées (SET), l'ajustement de l'articulé dentaire, l'oxygénothérapie hyperbare, les champs électromagnétiques, et l'auriculothérapie.

Les objectifs thérapeutiques sont définis par la prévention de la survenue des épisodes migraineux ou par l'amélioration de l'intensité, de la durée, de la fréquence et du handicap lié aux crises.

### II.3.1. Relaxation, rétrocontrôle et thérapies de gestion du stress (cognitives et comportementales)

La méta-analyse du *US Headache Consortium* (183), publiée en 2000, servira de référence.

Les critères d'inclusion des études dans la méta-analyse étaient les suivants :

- essais comparatifs prospectifs, contrôlés, randomisés ;
- essais dont les critères de jugement étaient définis par la fréquence et/ou la sévérité et/ou la durée des céphalées, et permettaient de calculer un index des céphalées (fréquence x sévérité et/ou durée) ou au moins de connaître la fréquence des céphalées ;
- études concernant les groupes contrôles suivants : listes d'attente, placebo psychologique ;
- études concernant les groupes d'intervention suivants : relaxation, rétrocontrôle (BFB), rétrocontrôle et relaxation, thérapie cognitive et comportementale (TCC), thérapies cognitives et comportementales avec adjonction de rétrocontrôle.

355 articles évaluant les thérapies non médicamenteuses dans la migraine ont été identifiés. Parmi eux, 70 étaient des essais contrôlés, mais seules 39 études avaient tous les critères pour être incluses dans la méta-analyse.

Parmi ces 39, 18 donnaient les valeurs des critères de jugement avec leur variance ce qui permettait le calcul de l'*effect-size* standardisé. L'*effect-size* ou taille de l'effet est la différence entre la moyenne dans le groupe traité et celle dans le groupe contrôle, divisée par la déviation standard de la mesure (*tableau 39*).

**Tableau 39.** Pourcentage moyen d'amélioration et *effect-size* en fonction du type d'intervention.

Type d'intervention	Nombre d'études incluses	% moyen d'amélioration	<i>Effect-size</i> (intervalle de confiance à 95 %)*
Aucun traitement	12	5 (-20-19)	0
Intervention placebo	4	9 (-7-37)	0,16 (-0,31-0,63)
Relaxation	10	32 (3-78)	0,55 (0,14-0,96)
BFB thermal	5	37 (13-86)	0,38 (-0,18-0,94)
BFB thermal + relaxation	10	33 (21-87)	0,40 (0,01-0,79)
BFB électromyographique	5	40 (20-58)	0,77 (0,24-1,3)
TCC	7	49 (29-76)	0,54 (0,13-0,94)
TCC + BFB thermal	5	35 (21-46)	0,37 (-0,23-0,97)

\*L'*effect-size* est statistiquement significatif si son intervalle de confiance à 95 % exclut la valeur 0.

Au total les résultats de cette méta-analyse montrent que la relaxation, le rétrocontrôle thermal combiné à la relaxation, le rétrocontrôle électromyographique, les thérapies comportementales et cognitives ont une efficacité sur la prévention des migraines lorsqu'ils sont comparés au placebo. Cependant 3 remarques d'ordre méthodologique s'imposent :

- le placebo est dans plusieurs études aisément repérable (listes d'attente) ;
- les conditions de double aveugle ne sont donc pas remplies ;
- ces études ont été conduites dans des centres spécialisés où les patients souffrent en général de migraines dont les crises sont fréquentes et résistantes aux traitements de fond habituels.

On ne peut pas tirer de conclusion quant à l'éventuelle supériorité d'une des interventions examinées par rapport aux autres.

Enfin ces études ne permettent pas de dégager des profils de patients répondeurs.

CONCLUSION : les données de la littérature permettent de conclure à l'efficacité de la relaxation, du rétrocontrôle thermal combiné à la relaxation, du rétrocontrôle électromyographique, des thérapies comportementales et cognitives.

### II.3.2. Acupuncture

La revue de la littérature concernant l'efficacité de l'acupuncture dans la prévention des migraines a été réalisée par Melchart (184) pour la *Cochrane Library* qui a recensé 10 études *versus* placebo. Seulement 5 études montrent de façon statistiquement significative l'efficacité de l'acupuncture sur le placebo.

En ce qui concerne les 6 études où l'acupuncture est comparée à d'autres interventions, les résultats demandent à être nuancés :

- 1 étude *versus* métoprolol où les auteurs concluaient à l'équivalence mais que les re-lecteurs considéraient comme montrant une tendance, certes non significative, en faveur du métoprolol (184) ;
- 2 études *versus* des traitements de fond pharmacologiques étaient en faveur de l'acupuncture mais posaient d'importants problèmes méthodologiques (184) ;
- 2 études dans lesquelles l'acupuncture était comparée à la relaxation et aux massages ou à une prise en charge comportementale et cognitive montraient une tendance en faveur de ces dernières (184) ;
- 1 étude *versus* la médecine traditionnelle chinoise était en faveur de l'acupuncture (184).

Les auteurs soulignent que la qualité et l'homogénéité des publications ne permettent pas de réaliser une méta-analyse. Il n'est même pas possible d'estimer le taux moyen de répondeurs. En effet les modalités de réalisation de l'acupuncture sont très différentes selon les études et les critères de jugement également très hétérogènes. Les sorties d'études sont très nombreuses et les analyses ne sont pas souvent faites en intention de traiter. Enfin les interventions contrôles sont également très hétérogènes : parfois ce sont de simples listes d'attente qui rendent impossible une procédure aveugle, parfois ce sont des séances de pseudo-acupuncture.

Les auteurs de la méta-analyse concluent que l'on ne doit pas décourager les patients qui souhaitent s'engager dans ce type de traitement.

CONCLUSION : les données de la littérature actuelle ne permettent pas de conclure à l'efficacité de l'acupuncture dans le traitement de la migraine.

### II.3.3. Homéopathie

Une revue de la littérature concernant l'efficacité de l'homéopathie comme traitement de fond de la migraine a été réalisée par Ernst (185). Seules les études randomisées en double aveugle contre placebo ont été retenues. Ainsi, à partir de plus de 400 publications, seules 4 ont été retenues (186-189). Les principales caractéristiques et les résultats de ces études figurent dans le *tableau 40*.

**Tableau 40.** Études randomisées contre placebo évaluant l'efficacité de l'homéopathie dans le traitement de la migraine.

Auteur, année	Population	Groupe intervention	Groupe contrôle	Critères de jugement	Résultats
Brigo, 1991 (186)	N = 60 Âge : 37 +/- 11	Traitement homéopathique [1]	Placebo [2]	Fréquence, intensité et durée des crises	Différence significative en faveur de [1] pour tous les critères de jugement p < 0,05
Straumsheim, 2000 (187)	N = 68	Traitement homéopathique [1]	Placebo [2]	Fréquence, intensité et durée des crises + évaluation clinique	Pas de différence significative entre les 2 groupes pour tous les critères systématisés
Whitmarsh, 1997 (188)	N = 63 Âge : 40 (19-59)	Traitement homéopathique [1]	Placebo [2]	Fréquence des crises	Pas de différence significative entre les 2 groupes
Walach, 1997 (189)	N = 98 Âge : 48,5	Traitement homéopathique [1]	Placebo [2]	Fréquence, intensité des crises	Pas de différence entre les 2 groupes (tendance en faveur du groupe placebo)

Les 4 études ont utilisé une méthodologie adaptée. Sur ces 4 études, une seule trouve une amélioration significative en faveur de l'homéopathie comparée au placebo (186), les autres concluent à l'absence de différence entre les deux interventions. Aucune méta-analyse des résultats de ces 4 études n'a été réalisée.

CONCLUSION : les données de la littérature ne permettent pas de conclure à l'efficacité de l'homéopathie dans le traitement de la migraine.

#### II.3.4. Manipulations vertébrales

Trois essais contrôlés étudiant l'efficacité des manipulations vertébrales dans le traitement de la migraine ont été identifiés. Les principales caractéristiques et les résultats de ces études figurent dans le *tableau 41*.

**Tableau 41.** Études randomisées contre placebo évaluant l'efficacité des manipulations vertébrales dans le traitement de la migraine.

Auteur, année	Population	Groupe intervention	Groupe contrôle	Critères de jugement	Résultats
Parker, 1978 (190)	N = 85 Âge moyen : 40,8	Manipulations cervicales par chiropracteurs [1] manipulations vertébrales par médecins ou physiothérapeutes [2]	Mobilisations cervicales (placebo) [3]	Multiplication des critères de jugement, absence de hiérarchisation Intensité, durée, fréquence, handicap	Pas de différence significative entre les 3 groupes
Nelson, 1998 (191)	N = 218, âge : 37,9 +/- 10,8	Manipulations vertébrales [1] Manip. vertébrales + amitriptyline [2]	Amitriptyline [3]	Score quotidien de céphalée (0 à 10) sur agendas	Pas de différences inter-groupes [1] = [2] = [3]
Tuchin, 2000 (192)	N = 127, âges moyens : 39,6 [1] ; 37,8 [2]	Manipulations vertébrales [1]	Électrodes sur le crâne [2] (placebo)	Multiplication des critères de jugement, absence de hiérarchisation Fréquence des crises, durée, intensité, handicap	Différence significative entre les 2 groupes pour la fréquence ( $p < 0,005$ ), la durée ( $p < 0,01$ ) et le handicap ( $p < 0,05$ )

Deux essais contre placebo, qui présentent les défauts méthodologiques suivants : multiplication et absence de hiérarchisation des critères de jugement, ont des résultats contradictoires (190,192). L'essai contre amitriptyline, méthodologiquement correct, ne retrouve pas de différence significative entre le groupe intervention et le groupe placebo ( $p > 0,05$ ) (191). Les techniques de manipulations vertébrales sont difficilement comparables d'une étude à l'autre : la localisation des manipulations vertébrales est différente : cervicale pour l'étude de Parker (190), cervicale ou dorsale pour l'étude de Nelson (191) et non précisée pour l'étude de Tuchin (192) ; la description de la force dynamique à appliquer : amplitude, vitesse n'est pas précisée pour l'étude de Parker.

**CONCLUSION :** les données de la littérature ne permettent pas de conclure à l'efficacité des manipulations cervicales dans le traitement de la migraine.

### II.3.5. Thérapies diverses

Quant aux autres traitements non pharmacologiques, 6 études ont été publiées :

- 2 études pour les SET (193,194) ;
- 1 étude pour l'ajustement de l'articulé dentaire (195) ;
- 1 étude pour l'oxygénothérapie hyperbare (196) ;
- 1 étude de champs électromagnétiques pulsés (197) ;
- 1 étude d'auriculothérapie (198).

Ces traitements n'ont pas été suffisamment évalués. D'autres études sont nécessaires pour pouvoir conclure.

Les résultats des études disponibles ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité de ces traitements non pharmacologiques dans le traitement de fond de la migraine.

Une revue de la *Cochrane Library* (199) sur l'efficacité des fébrifuges (tanacetum parthenium L) dans la prévention de la migraine a été publiée en 2002. Il n'existe que 4 essais randomisés contre placebo, dont 3 sont en faveur du fébrifuge mais de qualité méthodologique médiocre. Un essai de bonne qualité méthodologique ne montre pas de différence significative entre le fébrifuge et le placebo. Les auteurs concluent que l'efficacité des fébrifuges dans le traitement de fond de la migraine n'est pas encore établie.

CONCLUSION : aucun des traitements non médicamenteux cités ci-dessus n'a montré son efficacité dans le traitement de la migraine.

### II.3.6. Conclusions

La relaxation, le rétrocontrôle, la thérapie comportementale et cognitive et leur combinaison peuvent être considérés comme efficaces dans le traitement de fond de la migraine.

La littérature ne permet pas de conclure à l'efficacité de l'acupuncture, des manipulations vertébrales et de l'homéopathie.

Les données concernant les SET, l'ajustement de l'articulé dentaire, l'oxygénothérapie hyperbare, les champs électromagnétiques, l'auriculothérapie, les fébrifuges ne sont pas suffisantes pour pouvoir conclure.

## III. PARTICULARITES PEDIATRIQUES

### III.1. Traitement de la crise

#### III.1.1. Paracétamol et AINS

Les essais contrôlés en double aveugle sont quasiment absents, en dehors d'un essai (199 bis) en double aveugle, contre placebo, ayant inclus 88 enfants et adolescents et ayant évalué l'efficacité du paracétamol (soulagement significatif à 2 heures à la dose de 15 mg/kg égal à 53 %) et de l'ibuprofène (soulagement significatif à 2 heures à la dose de 10 mg/kg égal à 56 %), tous deux supérieurs au placebo (soulagement significatif à 2 heures égal à 36 %).

CONCLUSION : le paracétamol et l'ibuprofène sont efficaces dans le traitement de la crise migraineuse de l'enfant et de l'adolescent. Cependant ces 2 molécules ont été évaluées sur une seule étude dans un seul centre. D'autres études sont nécessaires pour pouvoir conclure à l'efficacité du paracétamol et de l'ibuprofène.

Chez les enfants dont les nausées sont fréquentes, le groupe de travail recommande l'utilisation d'antalgiques non spécifiques par voie rectale.

### III.1.2. Sumatriptan

Il a fait l'objet d'essais dont les résultats sont contradictoires.

Dans une étude en double aveugle contre placebo, groupes croisés, portant sur 23 enfants âgés de 8 à 16 ans (200,201), le sumatriptan par voie orale n'a pas une efficacité supérieure à celle du placebo.

Une autre étude (202) incluant 194 adolescents âgés de 11 à 18 ans n'a pas montré de différence significative entre sumatriptan et placebo à 2 heures et à 4 heures.

Dans un essai ouvert (203) portant sur 50 enfants, 65 à 78 % des enfants n'avaient plus de céphalées après une dose de 0,06 mg/kg de sumatriptan sous-cutané.

Six enfants avaient reçu une dose de 6 mg comme l'adulte, à l'origine d'effets indésirables non détaillés, hormis un état confusionnel qui a duré 2 heures après l'injection de sumatriptan.

Depuis 1997, 3 essais ont été publiés. En raison de la pauvreté de la littérature, toutes les études identifiées ont été présentées, quelle que soit leur qualité méthodologique. Les caractéristiques de ces études et les principaux résultats figurent dans le *tableau 42*.

**Tableau 42.** Essais publiés après 1997 évaluant l'efficacité du sumatriptan intranasal dans le traitement de la crise migraineuse de l'enfant.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critère de jugement principal	Résultats des études
Ueberall, 1999 (204)	Monocentrique, randomisé, contrôlé contre placebo, Double aveugle, <i>cross-over</i>	N = 14 Enfants de moins de 10 ans Critères IHS, avec ou sans aura Au moins 2 crises par mois Patients résistants aux autres traitements usuels Migraine sévère ou modérée 1 crise migraineuse traitée	- Groupe 1 (n = 7) - Sumatriptan (S) spray nasal 20 mg puis placebo (P) - Groupe 2 (n = 7) - Placebo (P) puis sumatriptan (S) spray nasal 20 mg	Soulagement à 2 heures d'au moins 2 points sur une échelle qualitative à 4 items	Efficacité Taux de réponse = 86 % pour S <i>versus</i> 43 % pour P Gain thérapeutique : 0,43 – 95 % IC (0,34-0,53) NNT 2,3 (p < 0,031)  Effets indésirables Troubles du goût 3 notifications pour S <i>versus</i> 2 pour P
Winner, 2000 (205)	Multicentrique, randomisé, contrôlé contre placebo, Double aveugle, groupes parallèles	N = 653 Adolescents de 12 à 17 ans Critères IHS, avec ou sans aura 2 à 8 crises par mois ATCD de migraine depuis au moins 6 mois Migraine sévère ou modérée 1 crise migraineuse traitée	- Sumatriptan (S 20) spray nasal 20 mg, n = 118 - Sumatriptan (S10) spray nasal 10 mg, n = 133 - Sumatriptan (S5) spray nasal 5 mg, n = 128 - Placebo (P), n = 131	Soulagement à 2 heures S20 <i>versus</i> P	Efficacité Taux de réponse = 63 % pour S20 <i>versus</i> 53 % pour P, p = 0,0059 Probabilité estimée de la réponse à 2 heures (analyse de Kaplan-Meier) : S5 <i>versus</i> P, p = 0,049, S10 <i>versus</i> P, p = 0,007 et S20 <i>versus</i> P, p = 0,006  Effets indésirables S5 : 35 %, S10 : 38 %, S20 : 40 % ; P : 18 % dont troubles du goût les plus fréquents
Hershey, 2001 (206)	Étude rétrospective	N = 10 Enfants de 5 à 12 ans Critères IHS, avec ou sans aura Patients résistants aux autres traitements oraux ou ayant des vomissements invalidants	- Sumatriptan (S 20) spray nasal 20 mg, n = 8 - Sumatriptan (S5) spray nasal 5 mg, n = 2		Efficacité 82,5 % de réponses sous S  Effets indésirables 3 notifications de troubles du goût

NNT = *Number Needed to Treat* : nombre de sujets à traiter : correspond au nombre moyen de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour éviter un événement. Il matérialise « l'effort » qui doit être dépensé pour obtenir 1 succès thérapeutique.

#### CONCLUSION : sumatriptan spray nasal

Chez l'adolescent de 12 à 17 ans, le sumatriptan spray nasal est efficace.

Chez l'enfant de 5 à 12 ans, les données de la littérature ne permettent pas de conclure.

Sumatriptan par voie orale et injectable : les données de la littérature ne permettent pas de conclure.

## **III.2. Traitement de fond**

### III.2.1. Traitement non médicamenteux

Relaxation *biofeedback* et thérapies de gestion du stress (cognitives et comportementales)

Une revue des 9 études pédiatriques comparant l'efficacité des diverses méthodes non médicamenteuses a été réalisée par Blanchard (207). Sur les 5 études ayant un groupe contrôle placebo 4 montrent la supériorité de la relaxation ou du rétrocontrôle ou de la thérapie cognitive et comportementale sur le placebo (simple monitoring des céphalées). Une étude ne montre pas d'efficacité de la relaxation employée seule. En outre l'examen de ces études montre que la méthode la plus efficace est la relaxation associée au rétrocontrôle thermal, efficacité plus importante que chez les adultes : en moyenne 70 % des enfants ont une diminution de 50 % de l'index des céphalées.

Depuis 1992, 7 essais, étudiant l'efficacité des TCC, du BFB et de la relaxation contre groupe placebo ont été publiés. Les caractéristiques et les principaux résultats de ces études figurent dans le *tableau 43*.

**Tableau 43.** Études randomisées contre placebo, postérieures à 1992, de l'efficacité dans la migraine des thérapies comportementales et cognitives, du rétrocontrôle et de la relaxation chez l'enfant.

Auteur, année	Population	Groupe intervention	Groupe contrôle	Critère de jugement	Résultat
McGrath, 1992 (208)	N = 87 11 à 18 ans	Relax. (auto-administrée) + TCC [1] Relax. + TCC [2]	Conseils généraux [3]	50 % de réduction sur l'index de céphalées calculé sur les agendas	Différence significative entre les 3 groupes : 50,3 % pour [1] vs 47,8 % d'amélioration pour [2] vs 5,8 % pour [3] p < 0,01 Analyse en sous-groupe : pas de différence entre [1] et [2]
Osterhaus, 1993 (209)	N = 41 12 à 19 ans	Relax.+ TCC + BFB [1]	Liste d'attente [2]	Fréquence, durée, intensité recueillis sur agendas	45 % d'amélioration pour [1] vs 11 % pour [2]. Différence significative entre les 2 groupes : p < 0,05 pour fréquence et durée ; pas de différence pour intensité
Labbe, 1995 (210)	N = 30 7 à 18 ans	Relax. + BFB [1] Relax seule [2]	Liste d'attente [3]	(fréq x durée) sur les agendas	Différence significative (p < 0,05) pour la durée et la fréquence entre [1] et [3] Pas de différence entre [1] et [2]
Griffiths, 1996 (211)	N = 42 10 à 12 ans	Relax. + TCC [1] Relax. (auto-administrée) + TCC [2]	Liste d'attente [3]	Index de céphalées sur les agendas	87 % d'amélioration pour [1] vs 65,4 % pour [2] vs 13,3 % pour [3] 1 > 3 ; p = 0,013 2 > 3 ; p = 0,008 1 = 2 ; p = 0,9
Barry, 1997 (212)	N = 29 7 à 12 ans	Relax. + TCC[1]	Liste d'attente [2]	Fréquence des crises, intensité, durée sur agendas	[2] > [1] (p < 0,05) pour la fréquence
Kröner-Herwig, 1998 (213)	N = 50 8 à 14 ans	- Relax. +/- implication des parents [1] et [2] - Relaxation seule - BFB +/- implication des parents [3] et [4]	Liste d'attente [5]	Intensité, durée, fréquence sur les agendas	1 : 46,5 % 2 : 16,6 % 3 : 71,8 % 4 : 71,7 % 5 : 24,1 % Différence entre l'ensemble des groupes traitement et le placebo : p = 0,024 pour l'intensité : 1, 3, 4 > 5 pour la fréquence : 4 > 5 (p < 0,05)
Fichtel, 2001 (214)	N = 36 13 à 18 ans	Relax. [1]	Liste d'attente [2]	Score d'activité (intensité, fréquence, durée)	Différence significative entre les 2 groupes pour le score d'activité totale, la fréquence, l'intensité (p < 0,05)

Les 7 études montrent la supériorité des traitements non médicamenteux par rapport au placebo (liste d'attente). Le principal défaut méthodologique de ces études est l'absence de groupe contrôle crédible permettant un réel double aveugle.

Enfin, il existe 2 études randomisées comparant l'efficacité de ces méthodes aux traitements de fond médicamenteux : l'une compare la relaxation au propranolol (215) et l'autre (216) compare la thérapie comportementale et cognitive associée à la

relaxation au métoprolol. Les caractéristiques et les principaux résultats de ces études figurent dans le *tableau 44*.

**Tableau 44.** Études randomisées comparant l'efficacité des méthodes de relaxation à des bêta-bloquants.

Auteur, année	Population	Groupe intervention	Groupe contrôle	Résultats
Olness, 1987 (215)	N = 33 6 à 12 ans	Relaxation [1] ; propranolol 3 mg/kg [2]	Placebo [3]	[1] > [2] p = 0,01, [1] > [3] p = 0,045, [2] = [3] p = 0,45
Sartory, 1998 (216)	N = 43 8 à 16 ans	Relaxation + TCC [1] BFB + TCC [2]	Métoprolol [3]	[1] < [3], p < 0,04 [1] = [2] [2] = [3]

Ces études montrent que le traitement non médicamenteux est supérieur au traitement par bêta-bloquants.

**CONCLUSION :** les données de la littérature permettent de conclure à l'efficacité de la relaxation, du rétrocontrôle, des thérapies comportementales et cognitives dans la prévention de la migraine chez l'enfant et l'adolescent, où ces méthodes sont préférables de première intention aux traitements médicamenteux.

Il n'est pas possible de conclure à la supériorité d'une de ces thérapies par rapport aux autres. Il y a des arguments permettant de penser que ces thérapies ont chez l'enfant une efficacité supérieure aux bêta-bloquants.

### III.2.2. Traitements médicamenteux

Peu d'études contrôlées en double aveugle ont été réalisées chez les enfants et leurs résultats sont contradictoires.

Depuis 1997, une seule étude sur le traitement de fond de la migraine de l'enfant a été publiée. Elle porte sur l'efficacité du valproate de sodium.

Les caractéristiques et les résultats de cette étude figurent dans le *tableau 45*.

**Tableau 45.** Essai publié après 1997 évaluant l'efficacité du valproate de sodium dans le traitement de fond de la migraine de l'enfant.

Réf.	Méthode	Population	Traitements comparés	Critère de jugement principal	Résultats des études
Caruso, 2000 (217)	Étude rétrospective	N = 42 Enfants et adolescents de 7 à 16 ans Critères IHS, avec ou sans aura 1 à 4 crises par mois ATCD de migraine depuis 6 mois	-Valproate de sodium de 15 mg/kg/jour à 45 mg/kg/jour	Réduction de 50 % des céphalées à 4 mois	Efficacité Après 4 mois de traitement, réduction de 50 % des céphalées chez 78,5 % des patients  Effets indésirables Troubles gastro-intestinaux, somnolence, vertiges, tremblements

**CONCLUSION :** les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour conclure à l'efficacité du valproate de sodium dans le traitement prophylactique de la migraine chez l'enfant. Des études contrôlées *versus* placebo sont nécessaires.

Les médicaments les plus utilisés issus de la pratique adulte sont le propranolol, le métoprolol, le pizotifène, l'amitryptiline, la flunarizine, l'oxétorone et la DHE.  
La flunarizine et le pizotifène sont les seules molécules à avoir une AMM chez l'enfant, respectivement de plus de 12 ans et de plus de 10 ans.  
Ces molécules doivent être utilisées à faibles doses, afin de limiter les effets indésirables, à type de sédation notamment.

## REFERENCES

---

1. Lantéri-Minet M, Lucas C, Leroy L. Framig 99. *Lettre Neurol* 2000;4 Suppl 5:5-19.
2. Leonardi M, Musicco M, Nappi G. Headache as a major public health problem: current status. *Cephalalgia* 1998;18 Suppl 21:66-9.
3. Evans RM. Managing migraine today (II): pharmacologic and nonpharmacologic treatment. <<http://www.ama-assn.org/special/migraine/treatmnt/managmig/managmig.htm>> [consulté le 23/02/01].
4. Pryse-Phillips WEM, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *Can Med Assoc J* 1997;156:1273-87.
5. Hirtzlin I. Analyses économiques associées à la migraine. In: *La migraine. Connaissances descriptives, traitements et prévention*. Paris: INSERM Expertise Collective; 1998. p. 233-49.
6. van Rooijen L, Essink-Bot ML, Koopmanschap MA, Michel BC, Rutten FFH. Societal perspective on the burden of migraine in the Netherlands. *PharmacoEconomics* 1995;7:170-9.
7. Ferrari MD. The economic burden of migraine to society. *PharmacoEconomics* 1998;13:667-76.
8. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States. Disability and economic costs. *Arch Intern Med* 1999;159:813-8.
9. Gerth WC, Carides GW, Dasbach EJ, Visser WH, Santanello NC. The multinational impact of migraine symptoms on healthcare utilisation and work loss. *PharmacoEconomics* 2001;19:197-206.
10. Michel P, Auray JP, Chicoye A, Dartigues JF, Lamure M, Duru G et al. Prise en charge des migraineux en France : coût et recours aux soins. Évaluation économique de la migraine en France. *J Écon Méd* 1993;11:71-80.
11. Lindoulsi A, Michel P, Dartigues JF. Hémicrania : évolution et conséquences de la migraine. In: *Cohorte GAZEL. 20 000 volontaires d'EDF-GDF pour la recherche médicale. Bilan 1989-1993*. Paris: Les éditions INSERM; 1994. p. 193-9.
12. Michel P, Dartigues JF, Lindoulsi A, Henry P. Loss of productivity and quality of life in migraine sufferers among french workers: results from the GAZEL cohort. *Headache* 1997;37:71-8.
13. Michel P, Pariente P, Duru G, Dreyfus JP, Chabriat H, Henry P. Mig Access: a population-based, nationwide, comparative survey of access to care in migraine in France. *Cephalalgia* 1996;16:50-5.
14. Michel P, Dartigues JF, Duru G, Moreau J, Salamon R, Henry P. Incremental absenteeism due to headaches in migraine: results from the Mig-Access French national cohort. *Cephalalgia* 1999;19:503-10.
15. Richard A, Massiou H, Herrmann MA. Fréquence et profil des patients migraineux, consultant en médecine générale. *Sem Hôp Paris* 1999;75:440-6.
16. Edmeads J, Findlay H, Tugwell P, Pryse-Phillips W, Nelson RF, Murray TJ. Impact of migraine and tension-type headache on lifestyle, consulting behaviour, and medication use: a canadian population survey. *Can J Neurol Sci* 1993;20:131-7.
17. Lipton RB, Stewart WF, Simon D. Medical consultation for migraine: results from the American Migraine Study. *Headache* 1998;38:87-96.
18. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and

- treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:638-45.
19. Clarke CE, MacMillan L, Sondhi S, Wells NEJ. Economic and social impact of migraine. *Q J Med* 1996;89:77-84.
20. Fishman P, Black L. Indirect costs of migraine in a managed care population. *Cephalalgia* 1999;19:50-7.
21. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:646-57.
22. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, Liberman J, Sawyer J. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalalgia* 1999;19:107-14.
23. Henry P. La maladie migraineuse : données épidémiologiques, retentissement sur la vie quotidienne et coût socio-économique. *Pathol Biol* 2000;48:608-12.
24. Clouse JC, Osterhaus JT. Healthcare resource use and costs associated with migraine in a managed healthcare setting. *Ann Pharmacother* 1994;28:659-64.
25. Blau JN, Drummond MF. *Migraine*. London: Office of Health Economics; 1991.
26. Cull RE, Wells NEJ, Mioceovich ML. The economic cost of migraine. *Br J Med Econ* 1992;2:103-15.
27. Michel P. Socioeconomic cost of headache. In: *The Headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 33-40.
28. Lucas C, Lantéri-Minet M, Chaffaut C. Comportements thérapeutiques des migraineux. *FRAMIG 2000-II. Douleurs* 2001;2:240-6.
29. Lucas C, Lantéri-Minet M, Leroy L. Étude *FRAMIG 99 (IV)*. Galénique des traitements de la crise migraineuse. *Rev Neurol (Paris)* 2000;156 Suppl 1:1S134.
30. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999;53:988-94.
31. MacGregor EA, Lantéri-Minet M, Lucas C. The clinical utility of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. Abstracts of the 5th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Copenhagen oct 2000. *Eur J Neurol* 2000;7 Suppl 3:81-2.
32. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. *La migraine. Connaissances descriptives, traitements et prévention*. Paris: INSERM Expertise Collective; 1998.
33. International Headache Society Committee on Clinical trials in migraine. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. First edition. *Cephalalgia* 1991;11:1-12.
34. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia* 2000;20:765-86.
35. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double-blind study. *Cephalalgia* 1984;4:107-11.
36. Boureau F, Joubert JM, Lasserre V, Prum B, Delecoeuillerie G. Double-blind comparison of an acetaminophen 400 mg-codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia* 1994;14:156-61.
37. Lange R, Schwarz JA, Hohn M. Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (Aspirin®) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2000;20:663-7.

38. Diener HC. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. *Cephalgia* 1999;19:581-8.
39. Chabriat H, Joire JE, Danchot J, Gripon P, Bousser MG. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo-controlled study. *Cephalgia* 1994;14:297-300.
40. Henry P, Hiesse-Provost O, Dillenschneider A, Ganry H, Insuasty J. Efficacité et tolérance de l'association effervescente aspirine-métoclopramide dans le traitement de la crise de migraine sans aura. Essai randomisé en double aveugle contre placebo. *Presse Méd* 1995;24:254-8.
41. The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992;32:177-84.
42. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995;346:923-6.
43. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain. Three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998;55:210-7.
44. Dexter SL, Graham AN, Johnston ES, Ratcliffe DM, Wilkinson MIP, Rose AJ. Double-blind controlled study of paramax in the acute treatment of common and classical migraine. *Br J Clin Pract* 1985;39:388-92.
45. Dowson A, Ball K, Haworth D. Comparison of a fixed combination of domperidone and paracetamol (Domperamol®) with sumatriptan 50 mg in moderate to severe migraine: a randomised UK primary care study. *Curr Med Res Opin* 2000;16:190-7.
46. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med* 2000;160:3486-92.
47. Freitag FG, Cady R, DiSerio F, Elkind A, Gallagher RM, Goldstein J et al. Comparative study of a combination of isometheptene mucate, dichloralphenazone with acetaminophen and sumatriptan succinate in the treatment of migraine. *Headache* 2001;41:391-8.
48. Hoffert MJ, Couch JR, Diamond S, Elkind AH, Goldstein J, Kohlerman NJ et al. Transnasal butorphanol in the treatment of acute migraine. *Headache* 1995;35:65-9.
49. Lane PL, McLellan BA, Baggoley CJ. Comparative efficacy of chlorpromazine and meperidine with dimenhydrinate in migraine headache. *Ann Emerg Med* 1989;18:360-5.
50. Larkin GL, Prescott JE. A randomized, double-blind, comparative study of the efficacy of ketorolac tromethamine versus meperidine in the treatment of severe migraine. *Ann Emerg Med* 1992;21:919-24.
51. Duarte C, Dunaway F, Turner L, Aldag J, Frederick R. Ketorolac versus meperidine and hydroxyzine in the treatment of acute migraine headache: a randomized, prospective, double-blind trial. *Ann Emerg Med* 1992;21:1116-21.
52. Stiell IG, Dufour DG, Moher D, Yen M, Beilby WJ, Smith NA. Methotrimeprazine versus meperidine and dimenhydrinate in the treatment of severe migraine: a randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 1991;20:1201-5.
53. Richman PB, Allegra J, Eskin B, Doran J, Reischel U, Kaiafas C et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy of intramuscular droperidol for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med* 2002;20:39-42.

54. Carleton SC, Shesser RF, Pietrzak MP, Chudnofsky CR, Starkman S, Morris DL et al. Double-blind, multicenter trial to compare the efficacy of intramuscular dihydroergotamine plus hydroxyzine versus intramuscular meperidine plus hydroxyzine for the emergency department treatment of acute migraine headache. *Ann Emerg Med* 1998;32:129-38.
55. Sargent JD, Peters K, Goldstein J, Madison DS, Solbach P. Naproxen sodium for muscle contraction headache treatment. *Headache* 1988;28:180-2.
56. Johnson ES, Ratcliffe DM, Wilkinson M. Naproxen sodium in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1985;5:5-10.
57. Andersson PG, Hinge HH, Johansen O, Andersen CU, Lademann A, Gøtzsche PC. Double-blind study of naproxen vs placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1989;9:29-32.
58. Havanka-Kanniainen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. *Headache* 1989;29:507-9.
59. Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1992;12:169-71.
60. Hakkarainen H, Vapaatalo H, Gothoni G, Parantainen J. Tolfenamic acid is as effective as ergotamine during migraine attacks. *Lancet* 1979;2:326-8.
61. Tokola RA, Kangasniemi P, Neuvonen PJ, Tokola O. Tolfenamic acid, metoclopramide, caffeine and their combinations in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1984;4:253-63.
62. Dahlöf C, Björkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993;13:117-23.
63. del Bene E, Poggioni M, Garagiola U, Maresca V. Intramuscular treatment of migraine attacks using diclofenac sodium: a crossover clinical trial. *J Int Med Res* 1987;15:44-8.
64. Karachalios GN, Fotiadou A, Chrisikos N, Karabetsos A, Kehagioglou K. Treatment of acute migraine attack with diclofenac sodium: a double-blind study. *Headache* 1992;32:98-100.
65. Myllylä VV, Havanka H, Herrala L, Kangasniemi P, Rautakorpi I, Turkka J et al. Tolfenamic acid rapid release versus sumatriptan in the acute treatment of migraine: comparable effect in a double-blind, randomized, controlled, parallel-group study. *Headache* 1998;38:201-7.
66. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999;19:232-40.
67. Dib M, Massiou H, Weber M, Henry P, Garcia-Acosta S, Boussier MG. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. *Neurology* 2002;58:1660-5.
68. Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S, Granella F, Manzoni GC, Nappi G. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998;18:145-50.
69. Ziegler D, Ford R, Kriegler J, Gallagher RM, Peroutka S, Hammerstad J et al. Dihydroergotamine nasal spray for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1994;44:447-53.
70. Gallagher RM. Acute treatment of migraine with dihydroergotamine nasal spray. *Arch Neurol* 1996;53:1285-91.
71. The Dihydroergotamine Nasal Spray Multicenter Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of dihydroergotamine nasal spray as monotherapy in the treatment of acute migraine. Dihydroergotamine Nasal Spray Multicenter Investigators. *Headache* 1995;35:177-84.

72. Tulunay FC, Karan O, Aydin N, Culcuoglu A, Guvener A. Dihydroergotamine nasal spray during migraine attacks. A double-blind crossover study with placebo. *Cephalalgia* 1987;7:131-3.
73. Treves TA, Kuritzky A, Hering R, Korczyn AD. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of acute migraine. *Headache* 1998;38:614-7.
74. Edwards KR, Norton J, Behnke M. Comparison of intravenous valproate versus intramuscular dihydroergotamine and metoclopramide for acute treatment of migraine headache. *Headache* 2001;41:976-80.
75. Pradalier A, Guerard des Lauriers A, Scheck F, Peraudeau P, Lacoste JP, Cajfinger F. Association carbasalate calcique-métoclopramide versus dihydroergotamine dans le traitement de la crise de migraine. *Pathol Biol* 1995;43:806-13.
76. Hoernecke R, Doenicke A. Behandlung des migräneanfalls: die kombination dihydroergotamintartrat und paracetamol im vergleich zu den einzelsubstanzen und placebo. *Med Klin* 1993;88:642-8.
77. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Láinez M, Henry P et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European consensus. *Brain* 2000;123:9-18.
78. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.
79. Akpunonu BE, Mutgi AB, Federman DJ, Volinsky FG, Brickman K, Davis RL et al. Subcutaneous sumatriptan for treatment of acute migraine in patients admitted to the emergency department: a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1995;25:464-9.
80. Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FBM, Gilhus NE, Olesen J et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. *Neurology* 1994;44:1587-92.
81. Bousser MG, d'Allens H, Richard A. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of early-morning migraine: a placebo-controlled trial. *J Intern Med* 1993;234:211-6.
82. Cady RK, Dexter J, Sargent JD, Markley H, Osterhaus JT, Webster CJ. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine. *Neurology* 1993;43:1363-8.
83. Cady RK, Wendt JK, Kirchner JR, Sargent JD, Rothrock JF, Skaggs H. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *JAMA* 1991;265:2831-5.
84. Dahlöf C, Edwards C, Toth AL. Sumatriptan injection is superior to placebo in the acute treatment of migraine. With regard to both efficacy and general well-being. *Cephalalgia* 1992;12:214-20.
85. Ensink FBM. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. *J Neurol* 1991;238:S66-9.
86. Facchinetti F, Bonellie G, Kangasniemi P, Pascual J, Shuaib A. The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine. *Obstet Gynecol* 1995;86:911-6.
87. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;325:316-21.
88. Gross MLP, Kay J, Turner AM, Hallett K, Cleal AL, Hassani H. Sumatriptan in acute migraine using a novel cartridge system self-injector. *Headache* 1994;34:559-63.
89. Henry P, d'Allens H. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine in patients using dihydroergotamine as prophylaxis. *Headache* 1993;33:432-5.
90. Mathew NT, Dexter J, Couch J, Flamenbaum W, Goldstein J, Rapoport A et al. Dose ranging efficacy and safety of

- subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Arch Neurol* 1992;49:1271-6.
91. Mushet GR, Cady RK, Baker CC, Clements B, Gutterman DL, Davis R. Efficacy and tolerability of subcutaneous sumatriptan administered using the IMITREX(®) STATdose(TM) system. *Clin Ther* 1996;18:687-99.
92. Pascual J. [Clinical experience with sumatriptan ++ in the treatment of migraine symptoms]. *Neurologia* 1994;9:282-6.
93. The Sumatriptan Auto-Injector Study Group. Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device. *Eur Neurol* 1991;31:323-31.
94. Russell MB, Holm-Thomsen OE, Rishøj Nielsen M, Cleal A, Pilgrim AJ, Olesen J. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study of subcutaneous sumatriptan in general practice. *Cephalalgia* 1994;14:291-6.
95. Thomson AN, Arthur GP, Bergin PS, Pollock M, Parkin PJ, Flanagan M et al. Subcutaneous sumatriptan in acute treatment of migraine: a multicentre New Zealand trial. *N Z Med J* 1993;106:171-3.
96. Touchon J, Bertin L, Pilgrim AJ, Ashford E, Bès A. A comparison of subcutaneous sumatriptan and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Neurology* 1996;47:361-5.
97. Visser WH, Ferrari MD, Bayliss EM, Ludlow S, Pilgrim AJ. Treatment of migraine attacks with subcutaneous sumatriptan: first placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1992;12:308-13.
98. Winner P, Ricalde O, Le Force B, Saper J, Margul B. A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* 1996;53:180-4.
99. Göbel H, Heinze A, Stolze H, Heinze-Kuhn K, Lindner V. Open-labeled long-term study of the efficacy, safety, and tolerability of subcutaneous sumatriptan in acute migraine treatment. *Cephalalgia* 1999;19:676-83.
100. Diener HC, Tfelt-Hansen P, de Beukelaar F, Ferrari MD, Olesen J, Dahlf C et al. The efficacy and safety of sc Alniditan vs. sc Sumatriptan in the acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2001;21:672-9.
101. Becker WJ. A placebo-controlled, dose defining study of sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine [abstract]. Proc. of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16-20 Sept 1995. *Cephalalgia* 1995;15 Suppl 14:239.
102. Hernandez-Gallego J. The efficacy and tolerability of sumatriptan 10 mg and 20 mg nasal sprays in the acute treatment of migraine [abstract]. Proc. of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16-20 Sept 1995. *Cephalalgia* 1995;15 Suppl 14:240.
103. Massiou H. A comparison of sumatriptan nasal spray and intranasal dihydroergotamine in the acute treatment of migraine [abstract]. Proc. of the 3rd European Headache Conference. Forte Village, S. Margherita di Pula, Sardinia, Italy, June 5th-8th, 1996. *Cephalalgia* 1998;18 Suppl 21:20b.
104. Rapoport AM. The sumatriptan nasal spray: a review of clinical trials [abstract]. Proc. of the 3rd European Headache Conference. Forte Village, S. Margherita di Pula, Sardinia, Italy, June 5th-8th, 1996. *Cephalalgia* 1998;18 Suppl 21:13-5.
105. Ryan R, Diamond S, Debussey S, Due D. The efficacy and tolerability of sumatriptan 5, 10 and 20 mg nasal sprays in the acute treatment of repeated attacks of migraine [abstract]. Proc of the International Headache Congress. Toronto, Canada, 16-20 Sept 1995. *Cephalalgia* 1995;15 Suppl 14:242.
106. Salonen R, Ashford E, Dahlf C, Dawson R, Gilhus NE, Luben V et al. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. *J Neurol* 1994;241:463-9.
107. The Finnish Sumatriptan Group and the Cardiovascular Clinical Research Group. A placebo-controlled study of intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991;31:332-8.

108. Ashford E, Salonen R, Saiers J, Woessner M. Consistency of response to sumatriptan nasal spray across patient subgroups and migraine types. *Cephalgia* 1998;18:273-7.
109. Boureau F, Kappos L, Schoenen J, Esperanca P, Ashford E. A clinical comparison of sumatriptan nasal spray and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract* 2000;54:281-6.
110. Göbel H. A placebo-controlled, dose-defining study of sumatriptan suppositories in the acute treatment of migraine [abstract]. Proc. of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16-20 Sept 1995. *Cephalgia* 1995;15 Suppl 14:232.
111. Henriksson A. The efficacy and tolerability of 12,5 mg and 25 mg sumatriptan suppositories in the acute treatment of migraine [abstract]. Proc. of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16-20 Sept 1995. *Cephalgia* 1995;15 Suppl 14:235.
112. Klassen AC, Gabriel H, Hobbs S, Woessner M. Safety and efficacy of sumatriptan suppository in the acute treatment of migraine attacks [abstract]. Proc. of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16-20 Sept 1995. *Cephalgia* 1995;15 Suppl 14:234.
113. Tepper SJ, Cochran A, Hobbs S, Woessner M. Sumatriptan suppositories for the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract* 1998;52:31-5.
114. Derman HS, Derman BR, Hasson S, DeSaibro L. Use of both oral and nasal sumatriptan for migraine during a 24-hour period. *Headache Q* 2000;11:211-2.
115. Havanka H, Dahlöf C, Pop PHM, Diener HC, Winter P, Whitehouse H et al. Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. *Clin Ther* 2000;22:970-80.
116. Stark S, Spierings ELH, McNeal S, Putnam GP, Bolden-Watson CP, O'Quinn S. Naratriptan efficacy in migrainers who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache* 2000;40:513-20.
117. Göbel H, Winter P, Boswell D, Crisp A, Becker W, Hauge T et al. Comparison of naratriptan and sumatriptan in recurrence-prone migraine patients. *Clin Ther* 2000;22:981-9.
118. Oldman AD, Smith LA, McQuay HJ, Moore RA. Rizatriptan for acute migraine (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3. Oxford: Update Software; 2002.
119. Ferrari MD, Loder E, McCarroll KA, Lines CR. Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. *Cephalgia* 2001;21:129-36.
120. Solomon S, Frishberg B, Hu XH, Markson L, Berger M. Migraine treatment outcomes with rizatriptan in triptan-naïve patients: a naturalistic study. *Clin Ther* 2001;23:886-900.
121. Klapper JA, O'Connor S. Rizatriptan wafer-sublingual vs. placebo at the onset of acute migraine. *Cephalgia* 2000;20:585-7.
122. Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ, Moore RA. Eletriptan for acute migraine (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3. Oxford: Update Software; 2002.
123. Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot®) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol* 2002;47:99-107.
124. Stark R, Dahlöf C, Haughie S, Hettiarachchi J. Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan in the acute treatment of migraine: results of a phase III, multicentre, placebo-controlled study across three attacks. *Cephalgia* 2002;22:23-32.
125. Gallagher RM, Dennish G, Spierings ELH, Chitra R. A comparative trial of zolmitriptan and sumatriptan for the acute oral treatment of migraine. *Headache* 2000;40:119-28.

126. Pascual J, Vega P, Diener HC, Allen C, Vrijens F, Patel K. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2000;20:455-61.
127. Gruffyd-Jones K, Kies B, Middleton A, Mulder LJMM, Røsjø Ø, Millson DS. Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine: a randomized, double-blind, international study. *Eur J Neurol* 2001;8:237-45.
128. Geraud G, Compagnon A, Rossi A. Zolmitriptan versus a combination of acetylsalicylic acid and metoclopramide in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, randomised, three-attack study. *Eur Neurol* 2002;47:88-98.
129. Pascual J, Falk RM, Piessens F, Prusinski A, Docekal P, Robert M et al. Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2000;20:588-96.
130. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Migraine. Stratégie du traitement. Fiche de transparence. <<http://agmed.sante.gouv.fr/fr/htm/5/517c.htm>> [consulté le 16/02/01].
131. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJA, Sawyer JPC. Stratified care vs step care strategies for migraine. The disability in strategies of care (DISC) study: a randomized trial. *JAMA* 2000;284(20):2599-605.
132. Williams P, Dowson AJ, Rapoport AM, Sawyer J. The cost effectiveness of stratified care in the management of migraine. *Pharmacoeconomics* 2001;19:819-29.
133. Richard A, Henry P, Chazot G, Massiou H, Tison S, Marconnet R et al. Qualité de vie et migraine. Validation du questionnaire QVM en consultation hospitalière et en médecine générale. *Thérapie* 1993;48:89-96.
134. Dahlöf C, Bouchard J, Cortelli P, Heywood J, Jansen JP, Pham S et al. A multinational investigation of the impact of subcutaneous sumatriptan. II: health-related quality of life. *Pharmacoeconomics* 1997;11:24-34.
135. Cohen JA, Beall DG, Miller DW, Beck A, Pait G, Clements BD. Subcutaneous sumatriptan for the treatment of migraine: humanistic, economic, and clinical consequences. *Fam Med* 1996;28:171-7.
136. Jhingran P, Cady RK, Rubino J, Miller D, Grice RB, Gutterman DL. Improvements in health-related quality of life with sumatriptan treatment for migraine. *J Fam Pract* 1996;42:36-42.
137. Solomon GD, Skobieranda FG, Genzen JR. Quality of life assessment among migraine patients treated with sumatriptan. *Headache* 1995;35:449-54.
138. Boureau F, Chazot G, Emile J, Bertin L, d'Allens H. Comparison of subcutaneous sumatriptan with usual acute treatments for migraine. *Eur Neurol* 1995;35:264-9.
139. Géraud G, Valette C. Sumatriptan 20 mg administré par voie nasale : efficacité, tolérance et qualité de vie des patients migraineux. *Rev Neurol (Paris)* 2000;156:646-53.
140. Patrick DL, Hurst BC, Hughes J. Further development and testing of the Migraine-Specific Quality of Life (MSQOL) measure. *Headache* 2000;40:550-60.
141. Bouchard J, Cortelli P, Dahlöf C, Heywood J, Jansen JP, Price KL et al. A multinational investigation of the impact of subcutaneous sumatriptan. IV: patient satisfaction. *Pharmacoeconomics* 1997;11 Suppl 1:43-50.
142. Luciani RJ, Osterhaus JT, Gutterman DL. Patient preferences for migraine therapy: subcutaneous sumatriptan compared with other medications. *J Fam Pract* 1995;41:147-52.
143. Powers C, Szeto S, Pangtay D, Bort T, Cervi M, Cady R. Evaluation of migraineurs' preferences for naratriptan over conventional first-line agents. *Arch Fam Med* 2000;9:753-7.

144. Jhingran P, Osterhaus JT, Miller DW, Lee JT, Kirchdoerfer L. Development and validation of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire. *Headache* 1998;38:295-302.
145. Meddis D, Sawyer JPC. Health economic outcomes in migraine: impact of zolmitriptan. *Rev Contemp Pharmacother* 2000;11:133-8.
146. Coukell AJ, Lamb HM. Sumatriptan. A pharmacoeconomic review of its use in migraine. *Pharmacoeconomics* 1997;11:473-90.
147. Ilersich L. Evaluation économique du sumatriptan dans le traitement des crises migraineuses aiguës. Ottawa: OCCETS; 1997.
148. Becker WJ. Are the triptans for migraine therapy worth the cost? *Can J Neurol Sci* 2000;27:111-5.
149. Sénard JM. Pharmacologie clinique des triptans. *Rev Neurol* 2000;156 Suppl 4:S75-8.
150. Caro JJ, Getsios D, Raggio G, Caro G, Black L. Treatment of migraine in Canada with naratriptan: a cost-effectiveness analysis. *Headache* 2001;41:456-64.
151. Caro G, Getsios D, Caro JJ, Raggio G, Burrows M, Black L. Sumatriptan: economic evidence for its use in the treatment of migraine, the canadian comparative economic analysis. *Cephalalgia* 2001;21:12-9.
152. Payne K, Kozma CM, Lawrence BJ. Comparing dihydroergotamine mesylate and sumatriptan in the management of acute migraine. A retrospective cost-efficacy analysis. *Pharmacoeconomics* 1996;10:59-71.
153. Evans KW, Boan JA, Evans JL, Shuaib A. Economic evaluation of oral sumatriptan compared with oral caffeine/ergotamine for migraine. *Pharmacoeconomics* 1997;12:565-77.
154. Goadsby PJ. How do the currently used prophylactic agents work in migraine? *Cephalalgia* 1997;17:85-92.
155. Lopicque PJ. Efficacité prophylactique antimigraineuse : revue analytique et critique de la littérature [thèse]. Nice: Faculté de Médecine; 2000.
156. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting. Pharmacological management for prevention of migraine. St Paul: AAN; 2000.
157. Silberstein SD. Practice parameter. Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:754-63.
158. Annequin D, Bousser MG, de Lignieres B, Fabre N, Massiou H, Pradalier A et al. Migraine : la clinique. In: *La Migraine. Connaissances descriptives, traitements et prévention*. Paris: INSERM; 1998. p. 39-96.
159. Di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Clin Ther* 2000;151:145-8.
160. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001;41:119-28.
161. Benseñor IM, Cook NR, Lee IM, Chown MJ, Hennekens CH, Buring JE. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis in women. *Cephalalgia* 2001;21:175-83.
162. Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, Evers S, Schoenen J, Eikermann A et al. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia* 2001;21:120-8.
163. d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for

- migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache* 1999;39:716-9.
164. Steiner TJ, Ahmed F, Findley LJ, MacGregor EA, Wilkinson M. S-fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1998;18:283-6.
165. Bussone G, Cerbo R, Martucci N, Micieli G, Zanferrari C, Grazi L et al. Alpha-dihydroergocryptine in the prophylaxis of migraine: a multicenter double-blind study versus flunarizine. *Headache* 1999;39:426-31.
166. Micieli G, Cavallini A, Marcheselli S, Mailland F, Ambrosoli L, Nappi G. Alpha-dihydroergocryptine and predictive factors in migraine prophylaxis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;39:144-51.
167. Diener HC, Krupp P, Schmitt T, Steitz G, Milde K, Freytag S. Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2001;21:66-70.
168. Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB, Pait Putnam DG et al. Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001;41:248-56.
169. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998;50:466-70.
170. Guerrero ROM, Cárdenas MAI, Ocampo AA, Pacheco MF. Histamine as a therapeutic alternative in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Headache* 1999;39:576-80.
171. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* 2000;40:445-50.
172. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001;41:968-75.
173. Goldstein DJ, Offen WW, Klein EG, Phebus LA, Hipskind P, Johnson KW et al. Lanepitant, an NK-1 antagonist, in migraine prevention. *Cephalalgia* 2001;21:102-6.
174. 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.
175. Pradalier A, Bakouche P, Baudesson G, Delage A, Cornaille-Lafage G, Launay JM et al. Failure of omega-3 polyunsaturated fatty acids in prevention of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 2001;21:818-22.
176. Lantéri-Minet M, Alchaar H, Besson G, Billé-Turc F, Bouillat J, Brudon F et al. Étude pharmaco-épidémiologique sur le traitement de fond de la migraine. Enquête nationale sur les attitudes de prescription des omni-praticiens et des neurologues français. *Rev Neurol* 2000;156:1106-12.
177. Géraud G, Fabre N. Guide pratique des migraines et des céphalées. Paris: MMI; 2001.
178. Ramadan NM, Schultz LL, Gilkey SJ. Migraine prophylactic drugs: proof of efficacy, utilization and cost. *Cephalalgia* 1997;17:73-80.
179. Regli F, Nater B, Dworak N. Traitements stabilisateurs de la migraine. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1995;84:1032-5.
180. Morey SS. Guidelines on migraine. Part 4. General principles of preventive therapy. <<http://www.aafp.org/afp/20001115/practice.html>> [consulté le 15/06/01].
181. Steiner TJ, Catarci T, Hering R, Whitmarsh T, Couturier EGM. If migraine prophylaxis does not work, think about compliance. *Cephalalgia* 1994;14:463-4.

182. von Korff M, Galer BS, Stang P. Chronic use of symptomatic headache medications. *Pain* 1995;62:179-86.
183. Campbell JK, Penzien DB, Wall EM. Evidence-based guidelines in the primary care setting. Behavioral and physical treatments. St Paul: AAN; 2000.
184. Melchart D, Linde K, Fischer P, Berman B, White A, Vickers A et al. Acupuncture for idiopathic headache (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 2001.
185. Ernst E. Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine? A systematic review. *J Pain Symptom Manag* 1999;18:353-7.
186. Brigo B, Serpelloni G. Homeopathic treatment of migraines: a randomized double-blind controlled study of sixty cases (homeopathic remedy versus placebo). *Berlin J Res Homeopathy* 1991;1:98-106.
187. Straumsheim P, Borchgrevink C, Mowinckel P, Kierulf H, Hafslund O. Homeopathic treatment of migraine: a double blind, placebo controlled trial of 68 patients. *Br Homeopath J* 2000;89:4-7.
188. Whitmarsh TE, Coleston-Shields DM, Steiner TJ. Double-blind randomized placebo-controlled study of homeopathic prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1997;17:600-4.
189. Walach H, Haeusler W, Lowes T, Mussbach D, Schamell U, Springer W et al. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia* 1997;17:119-26.
190. Parker GB, Tupling H, Pryor DS. A controlled trial of cervical manipulation of migraine. *Aust N Z J Med* 1978;8:589-93.
191. Nelson CF, Bronfort G, Evans R, Boline P, Goldsmith C, Anderson AV. The efficacy of spinal manipulation, amitriptyline and the combination of both therapies for the prophylaxis of migraine headache. *J Manipulative Physiol Ther* 1998;21:511-9.
192. Tuchin PJ, Pollard H, Bonello R. A randomized controlled trial of chiropractic spinal manipulative therapy for migraine. *J Manipulative Physiol Ther* 2000;23:91-5.
193. Solomon S, Guglielmo KM. Treatment of headache by transcutaneous electrical stimulation. *Headache* 1985;25:12-5.
194. Sheftell F, Rapoport A, Kudrow L. Efficacy of cranial electrotherapy stimulation in the prophylactic treatment of migraine and chronic muscle contraction headaches. *Cephalalgia* 1991;9:379-80.
195. Forssell H, Kirveskari P, Kangasniemi P. Changes in headache after treatment of mandibular dysfunction. *Cephalalgia* 1985;5:229-36.
196. Myers DE, Myers RA. A preliminary report on hyperbaric oxygen in the relief of migraine headache. *Headache* 1995;35:197-9.
197. Sherman RA, Acosta NM, Robson L. Treatment of migraine with pulsing electromagnetic fields: A double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 1999;39:567-75.
198. McKibbin LS, Downie R. Treatment of migraine headaches using auricular acupuncture techniques. *Laser Ther* 1993;5:23-8.
199. Pittler MH, Vogler BK, Ernst E. Feverfew for preventing migraine (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software; 2002.
- 199 bis . Hämäläinen ML., Hoppu K., Valkeila E., Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children : a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossoverstudy. *Neurology* 1997 ; 48 : 103-107.
200. Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults ? *Neurology* 1997;48:1100-3.

201. Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori P. Is response to oral sumatriptan in childhood migraine different from adults ? [abstract]. *Cephalalgia* 1996;16:358-9.
202. Korsgaard AG. The tolerability, safety and efficacy of oral sumatriptan 50 mg and 100 mg for the acute treatment of migraine in adolescents [abstract]. *Cephalalgia* 1995;16 Suppl:99.
203. Linder SL. Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting: the first 50 consecutive patients with acute migraine in a pediatric neurology office practice. *Headache* 1996;36:419-22.
204. Ueberall MA, Wenzel D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1999;52:1507-10.
205. Winner P, Rothner AD, Saper J, Nett R, Asgharnejad M, Laurenza A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000;106:989-97.
206. Hershey AD, Powers SW, LeCates S, Benti AL. Effectiveness of nasal sumatriptan in 5- to 12-year-old children. *Headache* 2001;41:693-7.
207. Blanchard EB. Psychological treatment of benign headache disorders. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:537-51.
208. McGrath PJ, Humphreys P, Keene D, Goodman JT, Lascelles MA, Cunningham SJ et al. The efficacy and efficiency of a self-administered treatment for adolescent migraine. *Pain* 1992;49:321-4.
209. Osterhaus SO, Passchier J, Helm-Hylkema H, de Jong KT, Orlebeke JF, de Grauw AJ et al. Effects of behavioral psychophysiological treatment on schoolchildren with migraine in a nonclinical setting: predictors and process variables. *J Pediatr Psychol* 1993;18:697-715.
210. Labbe EE. Treatment of childhood migraine with autogenic training and skin temperature biofeedback: a component analysis. *Headache* 1995;35:10-3.
211. Griffiths J, Martin P. Clinical versus home-based treatment format for children with chronic headache. *Br J Health Psychol* 1996;1:1-151.
212. Barry J, von Baeyer CL. Brief cognitive-behavioral group treatment for children's headache. *Clin J Pain* 1997;13:215-20.
213. Kröner-Herwig B, Mohn U, Pothmann R. Comparison of biofeedback and relaxation in the treatment of pediatric headache and the influence of parent involvement on outcome. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 1998;23:143-57.
214. Fichtel A, Larsson B. Does relaxation treatment have differential effects on migraine and tension-type headache in adolescents? *Headache* 2001;41:290-6.
215. Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics* 1987;79:593-7.
216. Sartory G, Müller B, Metsch J, Pothmann R. A comparison of psychological and pharmacological treatment of pediatric migraine. *Behav Res Ther* 1998;36:1155-70.
217. Caruso JM, Brown WD, Exil G, Gascon GG. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache* 2000;40:672-6.