



INAMI-RIZIV

Réunion de consensus – 25 mai 2023

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



RÉSUMÉ DE L'ANALYSE  
DE LA LITTÉRATURE



**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE  
MALADIE-INVALIDITÉ  
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**  
Comité d'évaluation des pratiques  
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-  
EN INVALIDITEITSVERZEKERING  
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**  
Comité voor de evaluatie van de  
medische praktijk inzake geneesmiddelen

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

Revue de la littérature :  
document de synthèse

**Consensus conference**

25 mai 2023

Auditorium Lippens (Bibliothèque Royale)

Bruxelles

Cette analyse documentaire a été réalisée par le BCFI/CBIP

**Researchers**

Chercheur principal:

Barbara Bosier, PharmD, PHD (BCFI/CBIP)

Autres chercheurs:

Natasja Mortier, MD (BCFI/CBIP)

Abdelbari Baitar, MSc., PHD (BCFI/CBIP)

# Table of contents

<b>TABLE OF CONTENTS</b> .....	<b>3</b>
<b>1 ABBRÉVIATIONS</b> .....	<b>1</b>
<b>2 METHODOLOGIE</b> .....	<b>2</b>
2.1 INTRODUCTION .....	2
2.2 QUESTIONS POSÉES AU JURY .....	2
2.3 MISSIONS DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.....	3
2.3.1 <i>Guides de pratique clinique</i> .....	6
2.3.2 <i>Types d'études</i> .....	7
2.3.3 <i>Critères de recherche spécifiques</i> .....	9
2.4 STRATÉGIE DE RECHERCHE .....	14
2.4.1 <i>Principes d'une recherche systématique</i> .....	14
2.4.2 <i>Source documents</i> .....	15
2.4.3 <i>Détails de la stratégie de recherche</i> .....	15
2.5 PROCÉDURE DE SÉLECTION.....	16
2.6 ÉVALUATION DE LA QUALITE DES PREUVES DISPONIBLES .....	16
2.7 RESUME DES RESULTATS DES ETUDES .....	19
<b>3 RÉFLEXIONS CRITIQUES DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	<b>20</b>
3.1 PORTÉE DE LA REVUE .....	20
3.1.1 <i>Populations</i> .....	20
3.1.2 <i>Interventions</i> .....	20
3.2 REMARQUES GÉNÉRALES .....	22
3.2.1 <i>Stratégie de recherche</i> .....	23
3.2.2 <i>Meta-analyses</i> .....	24
3.2.3 <i>Statistiquement significatif versus cliniquement relevant</i> .....	24
3.3 GUIDES DE PRATIQUES CLINIQUE .....	26
3.4 TRAITEMENT AIGU CHEZ L'ADULTE.....	26
3.4.1 <i>Population</i> .....	27
3.4.2 <i>Études à dose unique</i> .....	28
3.4.3 <i>Effets indésirables</i> .....	28
3.4.4 <i>Critères d'évaluation</i> .....	30
3.5 TRAITEMENT PRÉVENTIF CHEZ L'ADULTE .....	31
3.6 1.6 TRAITEMENT AIGU ET PRÉVENTIF CHEZ LES ENFANTS ET ADOLESCENTS.....	31
3.7 SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES .....	32
<b>4 INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LES GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE SÉLECTIONNÉS</b> .....	<b>34</b>
4.1 GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE SÉLECTIONNÉS .....	34
4.2 NIVEAUX DE RECOMMANDATION .....	35
4.3 SCORE AGREE II.....	36
4.4 POPULATIONS INCLUSES - INTERVENTIONS - PRINCIPAUX RÉSULTATS.....	36
4.5 MEMBRES DU GROUPE DE DÉVELOPPEMENT - PUBLIC CIBLE.....	36
<b>5 RÉSUMÉ DES INFORMATIONS ET DES RECOMMANDATIONS DES GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE</b> .....	<b>37</b>
5.1 TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE AIGU .....	38

5.2	PRÉVENTION PHARMACOLOGIQUE.....	43
5.3	MAUX DE TÊTE DUS À LA SURCONSOMMATION DE MÉDICAMENTS .....	47
5.4	POPULATIONS SPÉCIFIQUES - PERSONNES ÂGÉES.....	49
5.5	POPULATIONS SPÉCIFIQUES - MIGRAINE ASSOCIÉE AUX MENSTRUATION .....	49
5.5.1	<i>Traitement pharmacologique aigu</i> .....	49
5.5.2	<i>Prévention pharmacologique</i> .....	50
5.6	POPULATIONS SPÉCIFIQUES - GROSSESSE, CONTRACEPTION ET MÉNOPAUSE .....	51
5.7	POPULATIONS SPÉCIFIQUES - ENFANTS.....	54
5.7.1	<i>Traitement pharmacologique aigu</i> .....	54
5.7.2	<i>Prévention pharmacologique</i> .....	56
5.8	SUIVI DU TRAITEMENT .....	57
5.8.1	<i>Adultes</i> .....	57
5.8.2	<i>Enfants</i> .....	63
5.9	TRAITEMENT NON PHARMACOLOGIQUE.....	64
5.10	DISPOSITIFS POUR LE TRAITEMENT DE LA MIGRAINE .....	66
<b>6</b>	<b>TRAITEMENT DES CRISES DE MIGRAINE AIGÜES CHEZ L'ADULTE : RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE .....</b>	<b>67</b>
6.1	PARACÉTAMOL.....	67
6.1.1	<i>Paracétamol vs placebo</i> .....	67
6.2	ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE.....	70
6.2.1	<i>Acide acétylsalicylique vs placebo</i> .....	70
6.2.2	<i>Acetylsalicylic acid vs ibuprofen</i> .....	75
6.2.3	<i>Acetylsalicylic acid vs sumatriptan</i> .....	76
6.3	AINS .....	79
6.3.1	<i>Diclofénac vs placebo</i> .....	79
6.3.2	<i>Ibuprofène vs placebo</i> .....	81
6.3.3	<i>Naproxène vs placebo</i> .....	90
6.3.4	<i>Diclofénac vs sumatriptan</i> .....	94
6.3.5	<i>Ibuprofène vs rizatriptan</i> .....	95
6.3.6	<i>Ibuprofène vs sumatriptan</i> .....	97
6.3.7	<i>Naproxène vs sumatriptan</i> .....	99
6.3.8	<i>Naproxène vs naratriptan</i> .....	101
6.4	ASSOCIATIONS AVEC LA CAFÉINE .....	102
6.4.1	<i>Paracétamol + AAS + caféine vs placebo</i> .....	102
6.4.2	<i>Paracétamol + AAS + caféine vs paracétamol + AAS</i> .....	106
6.4.3	<i>Paracétamol + AAS + caféine vs paracétamol</i> .....	108
6.4.4	<i>Paracétamol + AAS + caféine vs AAS</i> .....	110
6.4.5	<i>Paracétamol + AAS + caféine vs ibuprofène</i> .....	112
6.4.6	<i>Paracétamol + AAS + caféine vs sumatriptan</i> .....	115
6.4.7	<i>Paracétamol + caféine vs sumatriptan</i> .....	119
6.5	ANTIÉMÉTIQUES.....	120
6.5.1	<i>Métoclopramide vs placebo</i> .....	121
6.5.2	<i>Métoclopramide vs paracétamol</i> .....	122
6.6	TRIPTANS.....	122
6.6.1	<i>Almotriptan vs placebo</i> .....	122
6.6.2	<i>Elétriptan vs placebo</i> .....	125
6.6.3	<i>Frovatriptan vs placebo</i> .....	127
6.6.4	<i>Naratriptan vs placebo</i> .....	130
6.6.5	<i>Rizatriptan vs placebo</i> .....	133

6.6.6	<i>Sumatriptan (oral) vs placebo</i> .....	137
6.6.7	<i>Sumatriptan (sc) vs placebo</i> .....	154
6.6.8	<i>Sumatriptan (nasal) vs placebo</i> .....	160
6.6.9	<i>Zolmitriptan (oral) vs placebo</i> .....	164
6.6.10	<i>Zolmitriptan (nasal) vs placebo</i> .....	172
6.6.11	<i>Almotriptan vs zolmitriptan</i> .....	176
6.6.12	<i>Elétriptan vs zolmitriptan</i> .....	177
6.6.13	<i>Naratriptan vs rizatriptan</i> .....	179
6.6.14	<i>Naratriptan vs sumatriptan</i> .....	181
6.6.15	<i>Naratriptan vs zolmitriptan</i> .....	183
6.6.16	<i>Rizatriptan vs zolmitriptan</i> .....	185
6.6.17	<i>Sumatriptan vs almotriptan</i> .....	187
6.6.18	<i>Sumatriptan vs élétriptan</i> .....	190
6.6.19	<i>Sumatriptan vs rizatriptan</i> .....	197
6.6.20	<i>Zolmitriptan vs frovatriptan</i> .....	201
6.6.21	<i>Zolmitriptan vs sumatriptan</i> .....	203
6.7	LES COMBINAISONS AVEC DES TRIPTANS .....	208
6.7.1	<i>Sumatriptan + naproxène vs placebo</i> .....	208
6.7.2	<i>Sumatriptan + naproxène vs sumatriptan</i> .....	215
6.7.3	<i>Sumatriptan + naproxène vs naproxène</i> .....	219
6.7.4	<i>Naratriptan + naproxène vs naratriptan</i> .....	223
6.8	GEPANTS .....	224
6.8.1	<i>Rimégépant vs placebo</i> .....	224
6.8.2	<i>Ubrogépant vs placebo</i> .....	228
<b>7</b>	<b>PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE CHEZ L'ADULTE : RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE</b> .....	<b>232</b>
7.1	BÊTA-BLOQUANTS .....	232
7.1.1	<i>Aténolol vs placebo</i> .....	232
7.1.2	<i>Bisoprolol vs placebo</i> .....	233
7.1.3	<i>Métoprolol vs placebo</i> .....	234
7.1.4	<i>Propranolol vs placebo</i> .....	235
7.1.5	<i>Timolol vs placebo</i> .....	238
7.1.6	<i>Métoprolol vs bisoprolol</i> .....	239
7.1.7	<i>Propranolol vs métoprolol</i> .....	240
7.1.8	<i>Timolol vs propranolol</i> .....	241
7.1.9	<i>Propranolol vs topiramate</i> .....	241
7.1.10	<i>Propranolol vs riboflavine</i> .....	242
7.2	SARTANS.....	244
7.2.1	<i>Candésartan vs placebo</i> .....	244
7.2.2	<i>Telmisartan vs placebo</i> .....	245
7.3	LES ANTAGONISTES DU CALCIUM.....	246
7.3.1	<i>Vérapamil vs control</i> .....	246
7.3.2	<i>Flunarizine vs placebo</i> .....	247
7.3.3	<i>Flunarizine vs métoprolol</i> .....	248
7.3.4	<i>Flunarizine vs propranolol</i> .....	249
7.3.5	<i>Flunarizine vs topiramate</i> .....	251
7.4	ANTIÉPILEPTIQUE.....	251
7.4.1	<i>Topiramate vs placebo</i> .....	251
7.4.2	<i>Topiramate vs amitriptyline</i> .....	258

7.4.3	<i>valproate vs placebo</i> .....	259
7.4.4	<i>Valproate vs topiramate</i> .....	260
7.4.5	<i>valproate vs magnésium</i> .....	261
7.4.6	<i>valproate vs riboflavine</i> .....	263
7.4.7	<i>Lamotrigine vs placebo</i> .....	264
7.5	ANTIDÉPRESSEURS .....	265
7.5.1	<i>Amitriptyline vs placebo</i> .....	265
7.5.2	<i>Amitriptyline vs mélatonine</i> .....	268
7.5.3	<i>Venlafaxine</i> .....	269
7.6	GÉPANTS .....	269
7.6.1	<i>Rimégé pant vs placebo</i> .....	269
7.6.2	<i>Atogé pant 10 mg vs placebo</i> .....	271
7.6.3	<i>Atogé pant 30 mg vs placebo</i> .....	274
7.6.4	<i>Atogé pant 60 mg vs placebo</i> .....	276
7.7	COMPLÉMENTS .....	277
7.7.1	<i>Magnésium vs placebo</i> .....	278
7.7.2	<i>Coenzyme Q10 vs placebo</i> .....	280
7.7.3	<i>Riboflavine vs placebo</i> .....	282
7.7.4	<i>Acide folique (vitamine B9) vs placebo</i> .....	282
7.7.5	<i>Mélatonine vs placebo</i> .....	282
<b>8</b>	<b>TRAITEMENT AIGU DES CRISES DE MIGRAINE CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS : RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE .....</b>	<b>285</b>
8.1	PARACÉTAMOL VS PLACEBO CHEZ LES ENFANTS .....	285
8.2	IBUPROFÈNE VS PLACEBO CHEZ LES ENFANTS .....	287
8.3	IBUPROFÈNE VS PLACEBO CHEZ LES ADOLESCENTS.....	288
8.4	IBUPROFÈNE VS PARACÉTAMOL CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS .....	290
<b>9</b>	<b>PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS : RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE.....</b>	<b>292</b>
9.1	MAGNÉSIUM VERSUS PLACEBO CHES LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS.....	292
9.2	RIBOFLAVINE VERSUS PLACEBO CHES LES ENFANTS ET ADOLESCENTS.....	293
<b>10</b>	<b>ASPECTS SUR LA SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS MIGRAINEUX ÂGÉS : RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE .....</b>	<b>295</b>
<b>11</b>	<b>INFORMATION DE SECURITE SUPPLEMENTAIRE PROVENANT D'AUTRES SOURCES.....</b>	<b>297</b>
11.1	PARACETAMOL.....	297
11.1.1	<i>Contre-indications</i> .....	297
11.1.2	<i>Effets indésirables</i> .....	297
11.1.3	<i>Interactions</i> .....	298
11.1.4	<i>Précautions particulières</i> .....	298
11.1.5	<i>Populations spéciales</i> .....	299
11.2	ACIDE ACETYLSALICYLIQUE .....	299
11.2.1	<i>Contre-indications</i> .....	299
11.2.2	<i>Effets indésirables</i> .....	299
11.2.3	<i>Interactions</i> .....	300
11.2.4	<i>Précautions particulières</i> .....	301
11.2.5	<i>Populations spéciales</i> .....	301
11.3	AINS .....	302
11.3.1	<i>Contre-indications</i> .....	302



11.3.2	<i>Effets indésirables</i> .....	303
11.3.3	<i>Interactions</i> .....	304
11.3.4	<i>Précautions particulières</i> .....	305
11.3.5	<i>Populations spéciales</i> .....	306
11.4	ASSOCIATIONS DU PARACÉTAMOL ET OU DE L'ACÉTYLSALICYLIQUE ACIDE AVEC LA CAFÉINE.....	307
11.4.1	<i>Effets indésirables</i> .....	307
11.4.2	<i>Interactions</i> .....	308
11.4.3	<i>Précautions particulières</i> .....	308
11.4.4	<i>Populations spéciales</i> .....	309
11.5	GASTROPROCINETIQUES.....	309
11.5.1	<i>Contre-indications</i> .....	309
11.5.2	<i>Effets indésirables</i> .....	309
11.5.3	<i>Interactions</i> .....	310
11.5.4	<i>Précautions particulières</i> .....	310
11.5.5	<i>Populations spéciales</i> .....	311
11.6	TRIPTANS .....	313
11.6.1	<i>Contre-indications</i> .....	313
11.6.2	<i>Effets indésirables</i> .....	313
11.6.3	<i>Interactions</i> .....	314
11.6.4	<i>Précautions particulières</i> .....	315
11.6.5	<i>Populations spéciales</i> .....	315
11.7	ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR DU CGRP.....	316
11.7.1	<i>Effets indésirables</i> .....	316
11.7.2	<i>Interactions</i> .....	316
11.7.3	<i>Précautions particulières</i> .....	316
11.7.4	<i>Populations spéciales</i> .....	316
11.8	BÊTA-BLOQUANTS .....	316
11.8.1	<i>Contre-indications</i> .....	316
11.8.2	<i>Effets indésirables</i> .....	316
11.8.3	<i>Interactions</i> .....	317
11.8.4	<i>Précautions particulières</i> .....	317
11.8.5	<i>Populations spéciales</i> .....	318
11.9	SARTANS.....	319
11.9.1	<i>Contre-indications</i> .....	319
11.9.2	<i>Effets indésirables</i> .....	319
11.9.3	<i>Interactions</i> .....	319
11.9.4	<i>Précautions particulières</i> .....	320
11.9.5	<i>Populations spéciales</i> .....	320
11.10	VERAPAMIL.....	320
11.10.1	<i>Contre-indications</i> .....	320
11.10.2	<i>Effets indésirables</i> .....	321
11.10.3	<i>Interactions</i> .....	321
11.10.4	<i>Populations spéciales</i> .....	321
11.11	FLUNARIZINE .....	322
11.11.1	<i>Contre-indications</i> .....	322
11.11.2	<i>Effets indésirables</i> .....	322
11.11.3	<i>Interactions</i> .....	322
11.11.4	<i>Populations spéciales</i> .....	322
11.12	ANTIDEPRESSEURS ATC (AMITRIPTYLINE) ET ISRN (VENLAFAXINE) .....	322
11.12.1	<i>Contre-indications des ATC (amitriptyline)</i> .....	322

11.12.2	Contre-indications des IRSN (venlafaxine) .....	323
11.12.3	Effets indésirables : antidépresseurs en général .....	323
11.12.4	Effets indésirables : ATC (amitriptyline) .....	323
11.12.5	Effets indésirables : IRSN (venlafaxine) .....	324
11.12.6	Interactions : antidépresseurs en général .....	325
11.12.7	Interactions : ATC (amitriptyline) .....	325
11.12.8	Interactions : IRSN (venlafaxine) .....	325
11.12.9	Précautions particulières : ATC (amitriptyline) .....	325
11.12.10	Précautions particulières : IRSN (venlafaxine) .....	326
11.12.11	Populations spéciales .....	326
11.13	ANTIÉPILEPTIQUES .....	328
11.13.1	Contre-indications : topiramate .....	328
11.13.2	Contre-indications : valproate .....	328
11.13.3	Effets indésirables : antiépileptiques en général .....	328
11.13.4	Effets indésirables : valproate .....	329
11.13.5	Effets indésirables : lamotrigine .....	329
11.13.6	Interactions : antiépileptiques en général .....	330
11.13.7	Précautions particulières : antiépileptiques en général .....	331
11.13.8	Précautions particulières : topiramate .....	331
11.13.9	Précautions particulières : valproate .....	331
11.13.10	Précautions particulières : lamotrigine .....	331
11.13.11	Populations spéciales .....	331
11.14	ANTICORPS MONOCLONAUX .....	333
11.14.1	Effets indésirables .....	333
11.14.2	Précautions particulières .....	333
11.14.3	Populations spéciales .....	333
11.15	TOXINE BOTULIQUE .....	333
11.15.1	Contre-indications .....	333
11.15.2	Effets indésirables .....	333
11.15.3	Population spéciales .....	334
11.16	MELATONINE .....	334
11.16.1	Effets indésirables .....	334
11.16.2	Interactions .....	335
11.16.3	Précautions particulières .....	335
11.16.4	Populations spéciales .....	335
11.17	ACIDE FOLIQUE (VITAMINE B9) .....	335
11.17.1	Contre-indications .....	335
11.17.2	Effets indésirables .....	336
11.17.3	Interactions .....	336
11.17.4	Précautions particulières .....	336
11.18	MAGNESIUM .....	336
11.18.1	Effets indésirables .....	336
11.18.2	Interactions .....	336
11.19	RIBOFLAVINE (VITAMINE B2) .....	337
11.19.1	Précautions particulières .....	337
11.20	VITAMINE B12 .....	337
11.20.1	Effets indésirables .....	337
11.20.2	Interactions .....	337
11.20.3	Précautions particulières .....	337



## 1 Abréviations

AAS: acide acétylsalicylique

APC: ASA + paracétamol + caféine

ASA: acetylsalicylic acid

CHD: coronary heart disease

AAS : acide acétylsalicylique

APC: AAS + paracétamol + caféine

CI: confidence interval

CO: crossover RCT

CVD: cardiovascular disease

DB: double blind

GPC: guide de pratique clinique

HIT-6: Headache Impact Test–6

HR: hazard ratio

HRQoL: Health Related Quality of Life

ITT: intention-to-treat analysis

MA: meta-analysis

MCID: minimal clinically important difference

MD: mean difference

MIDAS: Migraine Disability Assessment Questionnaire

MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1

n: number of patients

N: number of studies

NA: not applicable

NR: not reported

NS: not statistically significant

NT: no statistical test

OL: open label

PG: parallel group

PO: primary outcome

QoL: Quality of life

SAE: Serious adverse event: Un événement indésirable grave a été défini comme tout événement médical indésirable ayant entraîné la mort, menaçant le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation existante, ou entraînant une invalidité/incapacité persistante ou importante..

SB: single blind

SD: standard deviation

SF-36 : 36-Item Short Form Health Survey

SS: statistically significant

VAS: Visual Analogue Scale

## 2 Methodologie

### 2.1 Introduction

Cette revue de la littérature a été réalisée en préparation de la conférence de consensus " L'usage rationnel des médicaments dans le traitement de la migraine " qui aura lieu le 25 mai 2023.

### 2.2 Questions posées au jury

Les questions posées au jury, telles qu'elles ont été formulées par le comité d'organisation de l'INAMI sont les suivantes :

1.
  - a. Qu'est-ce que la migraine ? Comment la diagnostiquer ? Comment la différencier des autres céphalées ? Quels sont les différents types de migraines ?
  - b. Quelles sont les causes/déclencheurs possibles de (ces différentes formes de) migraines et des crises de migraine ?
  
2.
  - a. Quels traitements et/ou quelles classes pharmaceutiques ont un effet prouvé sur les crises de migraine ?
  - b. Quels traitements et/ou quelles classes pharmaceutiques ont un effet prouvé dans la prévention de la migraine (crises) ?
  - c. Quels sont leurs éventuels effets indésirables (y compris après utilisation à long terme) ?
  - d. Quelles sont leurs éventuelles contre-indications ?
  
3. Prise en charge de la migraine dans différentes populations :
  - a. Adultes. Quelle est la prise en charge recommandée
    - I. des crises de migraine ?
    - II. pour prévenir les crises ?
  
  - b. Enfants et adolescents. Quelle est la prise en charge recommandée
    - I. des crises de migraine ?
    - II. pour prévenir les crises ?
  
  - c. Personnes âgées. Quelle est la prise en charge recommandée
    - I. des crises de migraine ?
    - II. pour prévenir les crises ?
  
  - d. Migraine menstruelle. Quelle est la prise en charge recommandée
    - I. des crises de migraine menstruelles ?

- II. pour prévenir les crises menstruelles ?
- III. quid de la contraception hormonale ?
- e. Grossesse et allaitement. Quelle est la prise en charge recommandée
  - I. des crises de migraine ?
  - II. pour prévenir les crises ?
- 4. Comment suivre de manière optimale les patients souffrant de migraine ?
  - a. en termes d'effet du ou des traitement(s) (y compris le bon moment pour évaluer le traitement : sa durée, sa réduction posologique, son arrêt, les outils pour évaluer son efficacité, etc.) ?
  - b. en termes d'effets indésirables éventuels (en tenant compte d'éventuelles comorbidités) ?
  - c. Répartition des rôles/coopération 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> ligne ?
- 5. Quel pourrait être le rôle des autres professionnels de la santé (médecins autres que généralistes et neurologues, pharmaciens, psychologues, infirmiers, kinésithérapeutes, ...) dans l'accompagnement des patients migraineux ?
- 6. Les règles actuelles de remboursement des spécialités dans le traitement de la migraine sont-elles à jour ?

## 2.3 Missions du groupe de recherche bibliographique

Le comité organisateur a spécifié les tâches de recherche bibliographique comme suit :

- Discuter les guides de pratique clinique sélectionnés
  - Voir 2.3.1. pour les critères d'inclusion des guides de pratique
- Réaliser une revue de la littérature :
  - Rechercher et rapporter des **RCT ou des synthèses méthodiques / méta-analyses de RCT**, et pour certaines questions, des **études observationnelle** pertinentes afin d'apporter une réponse à certaines questions de recherche.
  - Voir 2.3.2. pour l'information sur les critères d'inclusion par type d'étude et 2.3.3. pour les détails des recherches.
- Discuter de l'information provenant de **sources supplémentaires** pour des informations sur la sécurité, les contre-indications, les sous-groupes spécifiques, les précautions et le monitoring.
  - Voir la section "11 Informations de sécurité supplémentaires provenant d'autres sources".

Dans le tableau ci-dessous, nous donnons un aperçu de la tâche de recherche du groupe de littérature par question du jury. Nous indiquons également dans quel chapitre les résultats peuvent être trouvés.

### Question 1

- a. Qu'est-ce que la migraine ? Comment la diagnostiquer ? Comment la différencier des autres céphalées ? Quels sont les différents types de migraines ?
- b. Quelles sont les causes/déclencheurs possibles de (ces différentes formes de) migraines et des crises de migraine ?

- Cette question sera traitée par un orateur expert.

### Question 2

- a. Quels traitements et/ou quelles classes pharmaceutiques ont un effet prouvé sur les crises de migraine ?
- b. Quels traitements et/ou quelles classes pharmaceutiques ont un effet prouvé dans la prévention de la migraine (crises) ?
- c. Quels sont leurs éventuels effets indésirables (y compris après utilisation à long terme) ?
- d. Quelles sont leurs éventuelles contre-indications ?

- Le groupe de recherche bibliographique discutera des **guides de pratique** sélectionnés. Cette discussion se trouve aux chapitres 5.1 et 5.2.
- Le groupe de recherche bibliographique effectuera une revue de la littérature des **RCT** ou des **revues systématiques / méta-analyses de RCT**. Les résultats de la revue de littérature se trouvent aux chapitres 6 à 9 et les détails des études se trouvent aux annexes 12 à 15.
- Le groupe de recherche bibliographique fournira des informations supplémentaires provenant d'**études observationnelles** sur les événements indésirables cardiovasculaires chez les personnes âgées souffrant de migraine au chapitre 10 (et à l'annexe 16).
- Des **sources supplémentaires** (voir 2.3.2) seront également consultées pour les résultats en matière de sécurité. Les résultats des sources supplémentaires se trouvent au chapitre 11.
- Un orateur expert fournira des commentaires et des informations supplémentaires.

### Question 3

Prise en charge de la migraine dans différentes populations :

- a. Adultes. Quelle est la prise en charge recommandée
  - i. des crises de migraine ?
  - ii. pour prévenir les crises ?
- b. Enfants et adolescents. Quelle est la prise en charge recommandée
  - i. des crises de migraine ?
  - ii. pour prévenir les crises ?
- c. Personnes âgées. Quelle est la prise en charge recommandée
  - i. des crises de migraine ?
  - ii. pour prévenir les crises ?
- d. Migraine menstruelle. Quelle est la prise en charge recommandée
  - i. des crises de migraine menstruelle ?

- ii. pour prévenir les crises menstruelles ?
- iii. quid de la contraception hormonale ?

- e. Grossesse et allaitement. Quelle est la prise en charge recommandée
  - i. des crises de migraine ?
  - ii. pour prévenir les crises ?

- Question 3a:
  - Le groupe de recherche bibliographique discutera des **guides de pratique clinique** sélectionnés. Cette discussion se trouve aux chapitres 5.1 et 5.2.
  - Le groupe de recherche bibliographique effectuera une revue de la littérature des **RCT** ou des **revues systématiques / méta-analyses de RCT**. Les résultats de la revue de littérature se trouvent aux chapitres 6 et 7 et les détails des études aux annexes 12 et 13
- Question 3b:
  - Le groupe de recherche bibliographique discutera des **guides de pratique clinique** sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.7.
  - Le groupe de recherche bibliographique effectuera une revue de la littérature (limitée, voir 2.3.3 pour les critères de recherche spécifiques) des **RCT** ou des **revues systématiques / méta-analyses de RCT**. Les résultats de la revue de littérature se trouvent aux chapitres 8 et 9 et les détails des études aux annexes 14 et 15
- Question 3c:
  - Le groupe de recherche bibliographique discutera des **guides de pratique clinique** sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.4.
  - Le groupe de recherche bibliographique fournira des informations supplémentaires provenant **d'études observationnelles** sur les événements indésirables cardiovasculaires chez les personnes âgées souffrant de migraine au chapitre 10 (et à l'annexe 16 pour les détails des études).
- Question 3d and 3e:
  - will be answered by an expert-speaker.
  - The task of the literature group is limited to discussion of the selected **guidelines**. This discussion can be found in chapter 5.5 and 5.6.
- Un orateur expert fournira des commentaires et des informations supplémentaires.
- Les **sources supplémentaires** (voir 2.3.2) seront également consultées pour les résultats en matière de sécurité. Les résultats des sources supplémentaires sont présentés au chapitre 11.

#### Question 4

Comment suivre de manière optimale les patients souffrant de migraine ?

- a. en termes d'effet du ou des traitement(s) (y compris le bon moment pour évaluer le traitement : sa durée, sa réduction posologique, son arrêt, les outils pour évaluer son efficacité, etc.) ?
- b. en termes d'effets indésirables éventuels (en tenant compte d'éventuelles comorbidités) ?
- c. Répartition des rôles / coopération 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> ligne ?

- La tâche du groupe de recherche bibliographique se limite à la discussion **des guides de pratique clinique** sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.8.



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un orateur expert fournira des commentaires et des informations supplémentaires.</li> </ul>
<p><b>Question 5</b>          Quel pourrait être le rôle des autres professionnels de la santé (médecins autres que généralistes et neurologues, pharmaciens, psychologues, infirmiers, kinésithérapeutes, ...) dans l'accompagnement des patients migraineux</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La tâche du groupe de recherche bibliographique se limite à la discussion <b>des guides de pratique clinique</b> sélectionnés. Cette discussion se trouve aux chapitres 5.9 et 5.10.</li> <li>• Un orateur expert fournira des commentaires et des informations supplémentaires.</li> </ul>
<p><b>Question 6</b>          Les règles actuelles de remboursement des spécialités dans le traitement de la migraine sont-elles à jour ?</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cette question sera traitée par un orateur expert.</li> </ul>

### 2.3.1 Guides de pratique clinique

Les guides de pratique clinique (GPC) seront sélectionnés et approuvés après discussion avec le comité organisateur, sur base de leur pertinence par rapport à la situation belge et de certains critères de qualité :

- Date de publication : seuls les GPC à partir de 2017 pourront être sélectionnés. Des exceptions peuvent être faites lorsque seuls des GPC plus anciens concernant un certain sujet sont disponibles.
- Évaluation de la qualité : Seuls les GPC qui font état de niveaux de preuve / recommandation pourront être sélectionnés.
- Revue systématique : la GPC doit se fonder sur une recherche systématique et une revue de la littérature de qualité.

Afin d'évaluer la rigueur de l'élaboration des GPC, ceux-ci seront notés selon le score "Agree II", pour le domaine "Rigueur de l'élaboration" (*Rigour of development*). Pour plus d'informations, voir <http://www.agreetrust.org/>.<sup>1</sup>

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des éléments évalués dans ce domaine conformément au score Agree II.<sup>1</sup>

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Table: Items assessed by the domain "Rigour of development" in Agree II score.

Les scores des domaines sont calculés en additionnant tous les scores des éléments individuels du domaine et en traduisant le résultat en pourcentage du score maximal pour ce domaine. Le score du domaine 'Rigueur d'élaboration' peut être appliqué pour évaluer le processus utilisé pour la collecte et la synthèse des preuves, les méthodes pour formuler les recommandations et les mettre à jour, tout en faisant preuve de prudence lors de leur interprétation, car l'attribution de ce score est également subjective et le score résultant est dès lors potentiellement contestable.

Dans la rubrique sur les GPC, les scores des domaines sont mentionnés pour chaque guide de pratique clinique, tels qu'ils sont évalués par le groupe de recherche bibliographique.

Le groupe de recherche bibliographique indiquera en outre si le GPC a été réalisé de concert avec d'autres groupes intéressés (autres professionnels de la santé, pharmaciens, personnel infirmier... ou représentants des patients) et si ces GPC s'adressent également à ces groupes.

Les similarités et les divergences entre les GPC seront signalées.

### 2.3.2 Types d'études

Nous examinerons les méta-analyses, les revues systématiques, les RCT et les études observationnelles (de cohorte).

Pour être incluses dans notre analyse, les études sélectionnées doivent répondre à certains critères.

#### Méta-analyses et revues systématiques

- La question de recherche correspond à la question de recherche de cette revue de la littérature
- Recherche systématique dans plusieurs bases de données
- Rapport systématique des résultats
- Inclusion d'essais contrôlés randomisés
- Rapport sur les critères d'évaluation cliniquement pertinents (qui correspondent aux critères d'évaluation que nous avons sélectionnés)
- Uniquement des comparaisons directes (pas de méta-analyses en réseau-« *network meta-analyses* »)

Si certaines études incluses dans une méta-analyse ne satisfont pas à tous les critères d'inclusion de notre revue de la littérature en vue de notre Conférence de Consensus (elle peut par exemple inclure certaines études sur un échantillon plus réduit, ou des études avec des médicaments qui ne sont pas disponibles sur le marché belge), cette méta-analyse peut être incluse dans notre revue si nous jugeons qu'elle est suffisamment pertinente. Auquel cas les divergences avec nos critères d'inclusion seront clairement discutées.

#### **RCT**

- La question de recherche correspond à celle de la présente revue de la littérature
- Nombre minimum de participants : 40 par groupe (bras) d'étude. Pour des études comportant plusieurs groupes de traitement, nous considérons le nombre de participants dans les comparaisons pertinentes pour notre recherche.
- Essais de phase III (pas d'essais de phase II).
- Les analyses (en sous-groupe) post hoc sont exclues.

#### **Études observationnelles**

- études de cohortes prospectives ou rétrospectives avec un bras de contrôle
- taille minimale d'échantillon de 1000
- Les études observationnelles ne seront recherchées que pour les aspects de sécurité cardiovasculaire chez les personnes âgées souffrant de migraine.

#### **Autres sources pour la sécurité, les contre-indications, les sous-groupes spécifiques, les précautions et la surveillance**

- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) / Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)
  - *Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium/ Répertoire Commenté des Médicaments*
  - *Folia Pharmacotherapeutica*
- Martindale: The complete drug reference, 40th edition

#### **Certaines publications seront exclues pour des raisons pratiques :**

- Publications non disponibles dans des bibliothèques belges
- Publications en langues autres que le néerlandais, le français, l'allemand et l'anglais
- Études non publiées

### 2.3.3 Critères de recherche spécifiques

#### 2.3.3.1 Traitement aigu de la migraine épisodique chez l'adulte

Population	Adultes souffrant de migraine épisodique (avec ou sans aura)  Exclus : Migraine chronique Migraine vestibulaire Grossesse Migraine menstruelle Service des urgences
Interventions	Paracétamol Acide acétylsalicylique AINS : diclofénac, naproxène, ibuprofène Associations : paracétamol + caféine, acide acétylsalicylique + caféine, paracétamol + acide acétylsalicylique + caféine, paracétamol + AINS Antiémétiques : métoprolol, dompéridone, alizipride Triptans : almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan Combinaison de triptans et d'AINS Rimegepant, ubrogepant, atogepant Placebo/absence de traitement  Exclus : Médicaments intraveineux, à l'exception des antiémétiques Opioïdes Corticoïdes Kétamine Propofol Ergotamine
Comparaisons	Intervention vs placebo ou absence de traitement Intervention vs intervention
Critères d'évaluation	<ul style="list-style-type: none"><li>● Absence de douleur (2 heures après le début du traitement)</li><li>● Soulagement de la douleur (2 heures après le début du traitement)</li><li>● Absence durable de douleur (24 h)</li><li>● Soulagement durable de la douleur (24 heures)</li><li>● Amélioration de la fonction</li><li>● Rétablissement de la fonction</li><li>● Symptômes associés (photophobie, phonophobie, nausées, vomissements, vertiges).</li><li>● Chronification (développement de céphalées de surconsommation de médicaments).</li><li>● Utilisation de médicaments de secours</li><li>● Effets indésirables</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nombre total d'événements indésirables</li> <li>○ Événements indésirables graves</li> <li>○ Effets indésirables spécifiques : cardiovasculaires</li> </ul>
Design de l'étude	RCT ou méta-analyses de RCT uniquement Pas d'analyses post hoc Pas de période minimale de traitement Minimum de 40 participants par groupe de traitement

### 2.3.3.2 Prophylactic treatment of episodic migraine in adults

Population	Adultes souffrant de migraine épisodique (avec ou sans aura)  Exclus : Migraine chronique Migraine vestibulaire Grossesse Migraine menstruelle
Interventions	Bêta-bloquants : propranolol, métoprolol, bisoprolol, aténolol Candésartan, telmisartan Antagonistes du calcium : flunarizine, vérapamil Anticonvulsivants : topiramate, valproate, lamotrigine Antidépresseurs : amitriptyline, venlafaxine Rimégépan, atogépan, ubrogépan Suppléments : magnésium, coenzyme Q10, mélatonine, riboflavine (vitamine B2), acide folique (vitamine B9)  Exclus : toxine botulique Anticorps monoclonaux
Comparaisons	Intervention vs placebo ou absence de traitement Intervention vs intervention
Critères d'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Modification de la fréquence des céphalées (définie comme la réduction du nombre de jours de migraine par mois, la réduction du nombre de jours de céphalées par mois, ou une réduction de 50 % de ces fréquences).</li> <li>● Modification de la sévérité des céphalées (définie par l'échelle visuelle analogique ou l'échelle d'évaluation numérique).</li> <li>● Taux de réponse</li> <li>● Qualité de vie (spécifique aux céphalées)</li> <li>● Utilisation d'un traitement pharmacologique aigu</li> <li>● État de santé fonctionnel et qualité de vie</li> <li>● Incapacité associée</li> <li>● Effets indésirables <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nombre total d'événements indésirables</li> <li>○ Effets indésirables graves</li> <li>○ Effets indésirables spécifiques : cardiovasculaires</li> </ul> </li> </ul>
Design de l'étude	RCT ou méta-analyses de RCT uniquement Pas d'analyses post hoc Période de traitement minimale de 3 mois Minimum de 40 participants par groupe de traitement

### 2.3.3.3 Traitement aigu de la migraine chez les enfants et les adolescents

Population	Enfants (moins de 12 ans) souffrant de migraine épisodique Adolescents (de 12 à 18 ans) souffrant de migraine épisodique  Exclus : Migraine chronique
Interventions	Paracétamol AINS Placebo / pas de traitement
Comparaisons	Intervention vs placebo ou absence de traitement Intervention vs intervention
Critères d'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Absence de douleur (2 heures après le début du traitement)</li> <li>● Soulagement de la douleur (2 heures après le début du traitement)</li> <li>● Absence durable de douleur (24 h)</li> <li>● Soulagement durable de la douleur (24 heures)</li> <li>● Amélioration de la fonction</li> <li>● Rétablissement de la fonction</li> <li>● Symptômes associés (photophobie, phonophobie, nausées, vomissements, vertiges).</li> <li>● Chronification (développement de céphalées par surconsommation de médicaments).</li> <li>● Utilisation de médicaments de secours</li> <li>● Effets indésirables <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Total des effets indésirables</li> <li>○ Effets indésirables graves</li> <li>○ Effets indésirables spécifiques : cardiovasculaires</li> </ul> </li> </ul>
Design de l'étude	RCT Pas d'analyses post hoc Pas de période minimale de traitement/suivi Minimum de 40 participants par groupe de traitement

### 2.3.3.4 Traitement prophylactique de la migraine chez les enfants et les adolescents

Population	Enfants (moins de 12 ans) souffrant de migraine épisodique Adolescents (de 12 à 18 ans) souffrant de migraine épisodique  Exclus : Migraine chronique
Interventions	Riboflavine (vitamine B2) Magnésium
Comparaisons	Intervention vs placebo ou absence de traitement Intervention vs intervention
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Modification de la fréquence des céphalées (définie comme la réduction du nombre de jours de migraine par mois, la réduction du nombre de</li> </ul>

	<p>jours de céphalées par mois, ou une réduction de 50 % de ces fréquences).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Modification de la sévérité des céphalées (définie par l'échelle visuelle analogique ou l'échelle d'évaluation numérique).</li> <li>● Taux de réponse</li> <li>● Qualité de vie (spécifique aux céphalées)</li> <li>● Utilisation d'un traitement pharmacologique aigu</li> <li>● État de santé fonctionnel et qualité de vie</li> <li>● Incapacité associée</li> <li>● Effets indésirables <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Total des effets indésirables</li> <li>○ Effets indésirables graves</li> <li>○ Effets indésirables spécifiques : cardiovasculaires</li> </ul> </li> </ul>
Study design	<p>RCT  Pas d'analyses post hoc  Période de traitement minimale de 3 mois  Minimum de 40 participants par groupe de traitement</p>



### 2.3.3.5 Questions liées à la sécurité des personnes âgées

Population	Older people (65+) with migraine
Interventions	All acute and preventive treatments defined for adults
Comparaisons	Intervention vs placebo or no treatment Intervention vs intervention
Outcomes	Cardiovascular adverse events
Design de l'étude	RCT <ul style="list-style-type: none"><li>– Pas d'analyses post hoc</li><li>– Au moins 40 participants par groupe de traitement</li></ul> Études observationnelles <ul style="list-style-type: none"><li>• Etudes de cohortes (plus de 1000 patients)</li></ul>

## 2.4 Stratégie de recherche

### 2.4.1 Principes d'une recherche systématique

*Les RCT, méta-analyses et synthèses méthodiques pertinentes ont été recherchées à l'aide d'une approche par paliers.*

Initialement, nous avons recherché les synthèses méthodiques de grande envergure de producteurs fiables d'informations EBM (NICE, AHRQ, the Cochrane Library, synthèses méthodiques pour les guides de pratique inclus) qui répondent à certaines ou à toutes nos questions de recherche. Une ou plusieurs synthèses méthodiques ont alors été sélectionnées comme document de base. Toutes les références de publications pertinentes ont été recherchées manuellement à partir de ces sources.

Dans un deuxième temps, nous avons recherché de façon systématique dans la banque de données électronique Medline (PubMed) les études contrôlées et randomisées (RCT), les méta-analyses et les synthèses méthodiques parues après la date de recherche dans nos synthèses méthodiques sélectionnées.

*Les GPC ont été recherchés sur le site web de la bibliothèque numérique pour la santé du CEBAM (CEBAM Digital Library for Health; [www.cdih.be](http://www.cdih.be)). Celle-ci contient des liens vers les guides nationaux et les GPC internationaux les plus fréquemment consultés. Des moteurs de recherche de guides cliniques, tels que G-I-N, TRIP-database et Dynamed, ont également été consultés.*

## 2.4.2 Source documents

Les revues systématiques suivantes ont été sélectionnées comme documents sources et points de départ pour trouver des publications pertinentes pour notre revue de la littérature :

Topic	Source document
Acute treatment of migraine in adults	VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, et al. <b>Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis.</b> JAMA. 2021;325(23):2357–2369. doi:10.1001/jama.2021.7939
Prophylactic treatment of migraine in adults	Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, Kane RL. <b>Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults.</b> J Gen Intern Med. 2013 Sep;28(9):1225-37. doi: 10.1007/s11606-013-2433-1. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23592242; PMCID: PMC3744311.
Acute treatment of migraine in children and adolescents	Richer L, Billingham L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, Durec T, Klassen TP, Hartling L. <b>Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents.</b> Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD005220. DOI: 10.1002/14651858.CD005220.pub2
Prophylactic treatment of migraine in children and adolescents	Locher C, Kossowsky J, Koechlin H, et al. <b>Efficacy, Safety, and Acceptability of Pharmacologic Treatments for Pediatric Migraine Prophylaxis: A Systematic Review and Network Meta-analysis.</b> JAMA Pediatr. 2020;174(4):341–349. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.5856

Pour toutes ces questions de recherche, une ligne de recherche a été développée pour rechercher dans Medline via Pubmed à partir de la date de recherche du document source sélectionné jusqu'au 1er janvier 2023.

Pour tous les autres sujets, aucun document source n'a été trouvé et une recherche dans Medline sans date de début a été effectuée.

## 2.4.3 Détails de la stratégie de recherche

La stratégie de recherche complète se trouve au chapitre 17 (annexe).

## 2.5 Procédure de sélection

Deux chercheurs ont sélectionné les références pertinentes, indépendamment l'un de l'autre. Les différences d'opinion ont été résolues par consensus après discussion. Une première sélection des références a été effectuée sur base du titre et de l'abstract (résumé). Lorsque le titre et le résumé ne suffisaient pas pour prendre une décision, l'article a été lu dans sa totalité pour décider de son inclusion ou de son exclusion.

Le chapitre « 2.3.3 Critères de recherches spécifiques » mentionne les critères d'inclusion et d'exclusion des différents types d'études, notamment les populations, interventions, critères de jugement et critères d'étude pertinents.

La sélection des médicaments et compléments étudiés était basée sur des discussions avec des experts du comité organisateur.

La liste des articles exclus après lecture du texte intégral se trouve au chapitre 18 (annexe).

## 2.6 Évaluation de la qualité des preuves disponibles

Le système GRADE a été utilisé pour évaluer la qualité des preuves disponibles. Dans d'autres systèmes qui utilisent des "niveaux de preuve", une méta-analyse est souvent considérée comme le niveau de preuve le plus élevé. Dans le système GRADE, cependant, seule la qualité des études originales est évaluée. Le fait que les résultats des études originales aient été regroupés dans une méta-analyse n'a aucune influence sur la qualité des preuves.

Le système GRADE est centré sur les critères dévaluation. Cela signifie que la qualité des preuves est évaluée pour chaque critère d'évaluation, à travers toutes les études.

Le système GRADE évalue les éléments suivants :

<b>Study design</b>		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
<b>Study quality</b>		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
<b>Consistency</b>		- 1	Important inconsistency
<b>Directness</b>		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
<b>Imprecision</b>		- 1	Imprecise or sparse data
<b>Publication bias</b>		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence

	1	VERY LOW quality of evidence
--	---	------------------------------

Table. Items assessed by the GRADE system

Dans cette revue de la littérature, le critère "biais de publication" n'a pas été évalué.

Pour évaluer les différents critères, nous avons appliqué les règles suivantes :

### **Design de l'étude**

Cette revue de la littérature comprend des essais contrôlés randomisés et des études observationnelles. Les RCT sont considérés comme des preuves de haute qualité (4 points), tandis que les études observationnelles sont considérées comme des preuves de faible qualité (2 points). Des points peuvent être déduits pour les éléments évalués comme présentant un risque élevé de biais.

### **Qualité de l'étude**

Pour évaluer la qualité méthodologique des ECR, nous avons pris en compte les critères suivants :

- **Randomisation** : Si la méthode de génération de la séquence de randomisation était décrite, était-elle adéquate (table de nombres aléatoires, générée par ordinateur, tirage au sort, etc.) ou inadéquate (alternance, date de naissance, numéro d'hôpital, etc.)
- **Dissimulation de l'attribution** : Si la méthode d'attribution a été décrite, a-t-elle été dissimulée de manière adéquate (attribution centrale, ...) ou inadéquate (calendrier ouvert, enveloppes non scellées, etc.) ?
- **Mise en aveugle** : Qui a été mis en aveugle ? Les participants/le personnel/les évaluateurs. Si la méthode de mise en aveugle a été décrite, était-elle adéquate (placebo identique, placebo actif, etc.) ou inadéquate (comparaison d'un comprimé par rapport à une injection sans double leurre (*double dummy*))
- **Données manquantes sur les critères d'évaluation** : Suivi, description des exclusions et des abandons, ITT
- **Rapport sélectifs** de certains critères d'évaluation

Si une méta-analyse ou une revue systématique est utilisée, la qualité des études incluses a été évaluée. Ce n'est pas la qualité de la méta-analyse ou de la revue systématique qui est prise en compte dans l'évaluation GRADE, mais uniquement la qualité des RCT qui ont été incluses dans la méta-analyse/la revue systématique.

### **Application dans le système GRADE:**

Des points ont été déduits si l'un des critères ci-dessus était considéré comme générant un risque élevé de biais pour un critère d'évaluation spécifique.

Par exemple :

- L'absence de mise à l'aveugle des participants ne diminue pas la validité des résultats pour le critère "mortalité", mais diminue la validité pour un critère subjectif tel que la douleur ; un point sera donc déduit pour le critère "douleur".
- Un faible suivi en l'absence d'analyse ITT augmentera le risque de biais, un point sera donc retiré dans ce cas.

### **Cohérence (consistency)**

Une bonne "cohérence" signifie que plusieurs études donnent des résultats comparables ou homogènes. Si une seule étude est disponible, la cohérence ne peut être jugée. Elle sera mentionnée dans le rapport de synthèse par la mention "NA" (not applicable).

La cohérence est jugée par le groupe de recherche bibliographique sur base de l'ensemble des études disponibles, tout en tenant compte :

- La signification statistique
- La direction de l'effet si la signification statistique n'est pas atteinte. Par exemple, si un effet statistiquement significatif est atteint dans 3 études et ne l'est pas dans 2 autres, mais avec un résultat non significatif dans le même sens que les autres études, ces résultats sont considérés comme cohérents.
- La pertinence clinique : si 3 études montrent un résultat non significatif, alors qu'une quatrième étude montre un résultat statistiquement significatif mais sans pertinence clinique, ces résultats sont considérés comme cohérents.
- Pour des méta-analyses : hétérogénéité statistique.

### **Caractère direct (directness)**

Le caractère direct reflète la possibilité de généraliser les données d'une étude vers la population réellement concernée (validité externe). Des points peuvent être soustraits si la population d'étude, l'intervention en question et le groupe témoin ou les critères de jugement étudiés ne sont pas pertinents. Un point est également retiré en cas de comparaisons indirectes.

### **Imprecision (imprecision)**

A point can be deducted for imprecision if the 95%-confidence interval crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit (e.g. RR 95%CI  $\leq 0.5$  to  $\geq 1.5$ ).

### **Considérations supplémentaires pour les études observationnelles**

Pour les études observationnelles, lorsqu'aucun point n'est déduit pour risque de biais dans l'une des catégories ci-dessus, un point peut être ajouté si l'ampleur de l'effet est importante (rapport de cotes élevé), s'il existe des preuves d'un gradient dose-réponse ou (très rarement) lorsque tous les facteurs de confusion plausibles ou d'autres biais augmentent notre confiance dans l'effet estimé.

### **Application of GRADE when there are many studies for 1 endpoint:**

Les points ne sont déduits que si les problèmes méthodologiques ont un impact important sur le résultat. Si une petite étude de qualité médiocre confirme les résultats de deux grandes études de bonne qualité, aucun point n'est déduit.

Plus d'informations sur le site du groupe de travail GRADE : <http://www.gradeworkinggroup.org>

## 2.7 Résumé des résultats des études

Le rapport complet comprend :

- Un résumé (exhaustif) des guides de pratique sélectionnés.
- Les tableaux des preuves (en anglais) des revues systématiques ou des RCT sur lesquels reposent les réponses aux questions de recherche.
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau synoptique et de texte, avec une évaluation de la qualité des preuves basée une version adaptée du système GRADE (en anglais).

Le rapport de synthèse comprend :

- Un (bref) résumé des guides de pratique sélectionnés.
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau synoptique et de texte, avec une évaluation de la qualité des preuves retrouvées selon une version adaptée du système GRADE.

Les conclusions ont été débattues et adaptées dans des discussions entre les auteurs de la recherche de littérature du groupe de recherche bibliographique.

## 3 Réflexions critiques du groupe de recherche bibliographique

### 3.1 Portée de la revue

En consultation avec le comité organisateur, nous avons déterminé les populations, les interventions, les comparaisons et les résultats spécifiques à rapporter et pour lesquels une recherche documentaire devait être effectuée. Les populations et les interventions étudiées sont brièvement décrites ici. Plus de détails sur les populations étudiées, les interventions, les comparaisons et les résultats peuvent être trouvés en 2.3.3. "Critères de recherche spécifiques".

Notre recherche bibliographique a porté sur le traitement aigu et la prophylaxie de la migraine épisodique. La migraine chronique ainsi que d'autres types particuliers de migraine tels que la migraine ophtalmique, la migraine vestibulaire et la céphalée de tension n'ont pas été inclus dans la recherche documentaire. Cependant, les informations sur le traitement de la migraine chronique provenant des guides de pratique clinique plus généraux inclus ont été rapportées dans ce rapport, étant donné que les médecins généralistes sont impliqués dans les soins des patients souffrant de migraine chronique.

#### 3.1.1 Populations

Les questions posées au jury portent sur la prise en charge de la migraine (traitement aigu et prophylaxie) dans différentes populations :

- Adultes
- enfants et/ou adolescents
- personnes âgées

D'autres questions au jury concernent également la prise en charge de la migraine pendant la grossesse et l'allaitement et la prise en charge de la migraine menstruelle. Étant donné le contexte de soins spécialisés, nous n'avons pas effectué de revue de la littérature pour ces populations. De même, aucun guide de pratique portant spécifiquement sur la migraine pendant la grossesse n'a été retenu en raison de son caractère spécialisé. Toutefois, des informations sur ces sujets ont été recueillies dans les guides de pratique (plus généraux) qui ont été sélectionnées.

#### 3.1.2 Interventions

Nous avons effectué une recherche exhaustive des différentes approches thérapeutiques de la migraine qui se répartissent en deux grandes catégories : les traitements aigus et la prévention. Seuls les médicaments enregistrés et disponibles en Belgique ont été inclus dans la recherche

bibliographique, à l'exception des "gépants", une nouvelle classe d'antagonistes des récepteurs du CGRP récemment approuvée pour le traitement des crises de migraine aiguës et pour la prophylaxie. Seul le rimégé pant est actuellement commercialisé en Belgique. Cependant, deux autres gépants sont susceptibles d'être approuvés en Belgique et ont donc été inclus dans la revue de la littérature : l'ubrogé pant et l'atogé pant. Parmi les « gépants » étudiés, le rimégé pant est commercialisé à la fois pour le traitement des crises de migraine et pour la prophylaxie, tandis que l'ubrogé pant est indiqué pour le traitement aigu de la migraine et l'atogé pant est indiqué pour la prévention de la migraine épisodique chez les adultes.

De même, une revue de la littérature a été effectuée pour les comparaisons utilisant des associations de triptans avec les AINS, bien qu'aucune association fixe ne soit disponible en Belgique. Selon l'avis des experts du Comité organisateur, il s'agit d'un traitement émergent dans les pays voisins de la Belgique et une telle association est possible en utilisant des préparations mono-composées.

Pour la plupart des comparaisons, des données ont été trouvées et analysées séparément pour une série de dosages différents. Afin de limiter la portée de ce rapport, seuls les dosages disponibles/recommandés en Belgique selon l'indication approuvée ont été inclus dans ce document.

Compte tenu du grand nombre de classes thérapeutiques utilisées dans la prise en charge de la migraine, nous avons dû limiter quelque peu les interventions incluses dans notre recherche bibliographique.

En ce qui concerne le traitement aigu :

- Les médicaments spécifiques pour les crises de migraine ont été recherchés (triptans et gépants), à l'exception de la combinaison d'ergotamine et de caféine qui, selon les experts du comité organisateur, est un traitement désuet et dangereux qui n'a pas sa place dans le traitement de première ligne des crises de migraine.
- Outre les traitements spécifiques pour les crises de migraine, un certain nombre d'autres médicaments sont également fréquemment utilisés, avec une indication plus large que les crises de migraine, et beaucoup d'entre eux sont disponibles en vente libre. Une recherche a été effectuée pour toutes les interventions disponibles en vente libre, y compris les combinaisons, utilisées par les patients (parfois sur simple demande) dans le contexte des maux de tête : acide acétylsalicylique, paracétamol et ibuprofène. D'autres AINS sont également fréquemment utilisés. Seuls le diclofénac et le naproxène, pour qui les indications incluent les crises de migraine avec ou sans aura, ont été étudiés.
- Les opioïdes (et les combinaisons avec les opioïdes, y compris la codéine), les corticostéroïdes, la kétamine et le propofol n'ont pas été recherchés parce qu'ils sont considérés comme "à éviter" et/ou ne sont pas destinés aux médecins généralistes, comme cela a été discuté avec le comité organisateur. L'halopéridol et le dropéridol ne sont pas non plus utilisés en Belgique par les médecins généralistes pour le traitement de la migraine aiguë.

Regarding migraine prophylaxis :



- Numerous classes of pharmacological interventions exist aimed to reduce frequency, severity, and duration of attacks. Most are not treatments specifically intended for migraine prophylaxis and are used “off label”.
- The selection of individual interventions to be investigated was made on the basis of the opinion of the experts from the Organizing Committee and according to their clinical expertise.
- We have not searched for lisinopril, clonidine, carbamazepine, pregabalin, gabapentin, SSRI’s, nimodipine and nifedipine as, according to the Organizing Committee, these drugs are either not intended for GP’s or not used in Belgium in the context of migraine.
- The novel class of antibodies targeting CGRP receptor have not been searched either as they are not intended for primary care, however GP’s care for these patients as well. Therefore, information about CGRP monoclonal antibodies from the selected guidelines were included in the report.

En ce qui concerne la prophylaxie de la migraine :

- Il existe de nombreuses classes d'interventions pharmacologiques visant à réduire la fréquence, la gravité et la durée des crises. La plupart ne sont pas des traitements spécifiquement destinés à la prophylaxie de la migraine et sont utilisés "hors indication" (*off label*).
- La sélection des interventions individuelles à étudier a été faite sur la base de l'opinion des experts du comité organisateur et en fonction de leur expertise clinique.
- Nous n'avons pas effectué de recherche pour le lisinopril, la clonidine, la carbamazépine, la prégabaline, la gabapentine, les ISRS, la nimodipine et la nifédipine car, selon le comité organisateur, ces médicaments ne sont pas destinés aux médecins généralistes ou ne sont pas utilisés en Belgique dans le contexte de la migraine.
- La nouvelle classe d'anticorps ciblant le récepteur du CGRP n'a pas non plus fait l'objet de recherches car elle n'est pas destinée aux soins primaires, bien que les médecins généralistes s'occupent également de ces patients. Par conséquent, les informations sur les anticorps monoclonaux anti-CGRP provenant des guides de pratique sélectionnés ont été incluses dans le rapport.

## 3.2 Remarques générales

Compte tenu de l'ampleur du sujet, un nombre considérable d'études ont été trouvées et sont rapportées, notamment en comparaison avec le placebo.

Pour le traitement aigu, la majorité des études ont été trouvées pour les triptans, essentiellement contre placebo. Très peu d'études et incluant un nombre limité de patients, ont été trouvées pour le paracétamol et l'ibuprofène. Dans toutes ces études, plusieurs traitements aigus de la migraine ont été associés à des améliorations de la douleur, des symptômes associés et de la fonction, mais aussi à un risque accru d'effets indésirables, avec des niveaux de preuve variables en faveur de leur utilisation.

Néanmoins, un nombre limité d'études, par rapport au nombre d'études contrôlées par placebo, ont été trouvées qui comparaient les triptans entre eux, et seules quelques études éparses ont été identifiées qui comparaient les triptans à d'autres traitements actifs. De même, les études portant sur des comparateurs actifs pour des classes de médicaments autres que les triptans sont pratiquement inexistantes. Davantage d'essais comparatifs directs par rapport aux traitements actifs ainsi qu'avec des combinaisons de thérapies sont nécessaires pour mieux évaluer leur efficacité comparative.

On considère généralement que les triptans sont les médicaments les plus fréquemment utilisés pour le traitement aigu de la migraine, mais on suppose également qu'un certain nombre de patients recevant des triptans développent des symptômes cardiovasculaires. En outre, l'utilisation des AINS peut être limitée si les patients présentent certaines comorbidités gastro-intestinales, rénales ou cardiaques. Il ressort parfois de la littérature que le rimégépan, ainsi que d'autres substances de cette nouvelle classe pharmacologique non encore commercialisées en Belgique, représente une bonne alternative pour ces patients. Cependant, les études trouvées sur cette nouvelle classe thérapeutique présentent certaines limites qu'il convient de prendre en compte. Il n'y a pas eu d'évaluation chez les patients ayant plus de 8 crises de migraine par mois, ni spécifiquement chez les patients dont les crises de migraine sont résistantes aux triptans ou chez qui les triptans sont contre-indiqués. La plupart des patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire non contrôlée, instable ou récemment diagnostiquée, ainsi que d'une hypertension artérielle non contrôlée, ont été exclus des différentes études sur le rimégépan. À ce jour, peu de RCT ont comparé les antagonistes des récepteurs du CGRP aux triptans, et aucune étude comparant directement le rimégépan ou l'ubrogépan à l'un des triptans n'a été identifiée.

### 3.2.1 Stratégie de recherche

Conformément à notre méthodologie, la recherche de la littérature a été effectuée à partir de la date de recherche des documents sources sélectionnés.

L'un de nos documents sources (VanderPluym 2021, Acute treatment of migraine in adults(1)), était une revue systématique des traitements pharmacologiques abortifs ou non invasifs comparés au placebo, aux soins habituels, à un autre traitement pharmacologique, à un traitement non invasif non pharmacologique, à la liste d'attente, à l'absence de traitement ou au contrôle de l'attention chez les adultes souffrant de migraine. Étant donné le nombre d'études et les nombreuses revues systématiques qui ont déjà résumé les preuves concernant l'utilisation des triptans et des AINS (y compris l'acide acétylsalicylique) dans le traitement aigu de la migraine, cette revue n'a pas effectué une nouvelle recherche systématique sur ces sujets, mais a plutôt donné une vue d'ensemble des revues systématiques précédemment publiées (approche également appelée revue systématique parapluie (*umbrella systematic review*)). Pour les autres comparaisons, une revue systématique avec MA a été réalisée.

Les auteurs du document source ont indiqué que de nombreuses revues systématiques comportaient des mises à jour ou des évaluations récentes qui suggéraient une stabilité de la base de données

probantes et qu'il était moins probable que de futurs essais soient menés sur les triptans et les AINS existants. En outre, une mise à jour annuelle de leur flux de recherche a été effectuée à partir de la date de recherche du document source et n'a pas révélé d'études supplémentaires répondant à nos critères d'inclusion. Par conséquent, et afin d'être le plus exhaustif possible, nous avons décidé, pour les thèmes des triptans et des AINS, de rapporter séparément chacune des revues systématiques incluses dans VanderPluym. Il convient de noter que l'une des revues comparant le rizatriptan au placebo n'était pas une revue systématique au sens strict du terme, mais nous l'avons incluse dans ce rapport parce que la plupart des revues ont été jugées "hautement crédibles" selon notre document de référence.

En outre, au lieu d'utiliser notre document source pour les comparaisons avec le rimégépan, nous avons sélectionné une autre revue systématique dont la date de publication était légèrement antérieure. Cette dernière incluait une étude supplémentaire non publiée (avec des résultats légèrement inférieurs) qui avait été exclue du document source pour la même raison. Dans l'ensemble, les résultats de ces deux MA sont assez similaires.

### 3.2.2 Meta-analyses

Nous avons fait référence à de nombreuses méta-analyses. Bien qu'une méta-analyse permette d'obtenir une estimation ponctuelle plus solide qu'un essai clinique randomisé individuel, il convient d'être prudent lors de l'interprétation des résultats. Les résultats d'études cliniquement hétérogènes sont souvent combinés. Des RCT incluant des populations différentes, des durées d'essai différentes, des traitements différents des abandons et des valeurs manquantes, ainsi que des RCT de qualité méthodologique différente seront regroupés. Il peut être trompeur de généraliser ces résultats groupés à l'ensemble de la population.

Certaines MA en réseau (*network MA*) ont également été trouvés et utilisés pour rapporter des données de comparaison avec des comparateurs actifs. Comme indiqué dans notre méthodologie, lorsque c'est le cas, seules les comparaisons directes ont été rapportées.

Bien qu'il soit tentant d'établir une hiérarchie entre les traitements en raison du nombre de comparaisons rapportées, nous tenons à rappeler qu'il est inapproprié de comparer différentes estimations ponctuelles ou des données provenant de bras actifs issus d'essais contrôlés distincts.

### 3.2.3 Statistiquement significatif versus cliniquement relevant

Une étude peut montrer le bénéfice d'un certain médicament par rapport à un autre traitement. Une estimation ponctuelle et un intervalle de confiance autour de cette estimation sont généralement fournis. L'intervalle de confiance nous donne une idée de la précision/imprécision de cette estimation et de la fourchette dans laquelle l'effet réel se situe de manière plausible. Il est important de comprendre que l'effet réel peut se situer n'importe où dans cet intervalle de confiance.

Le score GRADE reflète le degré de certitude que nous avons sur le fait que cette estimation est proche de l'effet réel. C'est ainsi que les résultats de ce document sont rapportés.

La question de savoir si une différence constatée dans une étude est également pertinente du point de vue clinique (c'est-à-dire qu'elle fera une différence notable pour le patient) est une autre question.

Pour certains résultats, tels que la qualité de vie liée à la santé, des échelles fonctionnelles validées sont utilisées. La pertinence clinique de ces échelles est souvent définie par la "différence minimale cliniquement importante" (*minimal clinically important difference-MCID*). Le tableau suivant présente quelques échelles de qualité de vie liées à la santé et spécifiques à la migraine, ainsi que leur différence minimale cliniquement importante entre les groupes.

Échelle	Explication	MCID entre groupes
<b>MSQ</b> : Questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine v2.1 ( <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1</i> )	Questionnaire de 14 questions conçu pour mesurer la qualité de vie liée à la santé ( <i>Health-related QoL</i> ) spécifique à la migraine au cours des 4 dernières semaines, avec 3 domaines : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le domaine RFR (<i>Role-function restrictive</i>) mesure le degré auquel la migraine restreint l'accomplissement des activités sociales et professionnelles quotidiennes.</li> <li>– Le domaine RFP (<i>Role-function preventive</i>) mesure le degré auquel la migraine perturbe ou prévient l'accomplissement des activités sociales et professionnelles quotidiennes.</li> <li>– Le domaine EF (<i>Emotional function</i>) évalue les émotions associées à la migraine.</li> </ul> <p>Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien.</p>	<b>MSQ-RFR</b> : 3.2 points <b>MSQ-RFP</b> : 4.6 points <b>MSQ-EF</b> : 7.5 points  (2)
<b>HIT-6</b> : Test d'impact des céphalées-6 ( <i>Headache Impact Test-6</i> )	Mesure l'impact des céphalées sur la vie quotidienne normale et la capacité à fonctionner au travail, à l'école, à la maison et dans des situations sociales au cours des 4 dernières semaines.  Un score plus faible signifie que l'impact des céphalées est moins important.	-1.5 points  (2)
<b>MIDAS</b> : Questionnaire d'évaluation de l'incapacité liée à la	Mesure l'incapacité liée aux maux de tête au cours des trois derniers mois.	-5 points  (3)

migraine ( <i>Migraine Disability Assessment Questionnaire</i> )	Des scores plus élevés signifient une incapacité plus importante	
--	--	--

### 3.3 Guides de pratiques Clinique

Nous avons recherché des guides de pratique, publiés au cours des 5 dernières années, concernant le traitement pharmacologique aigu et la prophylaxie pharmacologique de la migraine. Nous avons sélectionné les guides de pratique qui font état de niveaux de preuve dans leurs recommandations et qui reposent sur une recherche systématique et une revue de la littérature de qualité.

Des exceptions ont été faites pour les guidelines couramment utilisées dans la pratique, telles que la publication d'Eigenbrodt 2021.(4) qui n'a pas satisfait à nos critères d'inclusion dans tous les domaines et qui est en fait une position de consensus. Toutefois, cette prise de position consensuelle propose une approche utile de soins échelonnés en 10 étapes. Les déclarations d'Eigenbrodt 2021 sont approuvées par la Fédération européenne des céphalées (*European Headache Federation*) et l'Académie européenne de neurologie (*European Academy of Neurology*).

Au total, neuf guides de pratique ont été sélectionnés :

- Cinq guides de pratique (SIGN 2022(5), NICE 2021(6), NHG 2021(7), Eigenbrodt 2021(4), FR 2021(8)) se focalisent sur la prise en charge de la migraine (traitement aigu et prévention).
- Un autre guide de pratique (FR\_non-med 2021(9)) de la société française des céphalées (*French headache society*) a été incluse pour le traitement non pharmacologique de la migraine chez l'adulte.
- Une guideline (EUR 2019(10)) concerne spécifiquement les anticorps monoclonaux agissant sur le CGRP ou son récepteur pour la prévention de la migraine
- Concernant le traitement de la migraine chez l'enfant, deux guides de pratique américains (US\_treatment 2019(11), US\_prevention 2019(12)) du même groupe ont été incluses. Les pratiques de prise en charge de la migraine peuvent différer entre les États-Unis et l'Europe, mais nous n'avons trouvé aucun guide de pratique européen pour les enfants qui répondait à nos critères d'inclusion.

Aucune guideline n'a été trouvée concernant spécifiquement la population âgée.

Aucun guide de pratique traitant spécifiquement de la migraine pendant la grossesse n'a été sélectionné en raison de la nature spécialisée du sujet. Toutefois, des informations sur ce sujet ont été recueillies dans les guides (plus généraux) qui ont été sélectionnés.

### 3.4 Traitement aigu chez l'adulte

### 3.4.1 Population

La majorité des publications ont examiné une population migraineuse générale (types non spécifiés/multiples). La migraine épisodique n'est pas un terme couramment utilisé, en particulier à l'époque de nombreuses publications. Néanmoins, de nombreuses publications auraient probablement été classées comme "migraine épisodique" par rapport à la norme actuelle de <15 jours de maux de tête mensuels définie par l'*International Headache Society* (IHS), car la majorité des études ont recruté des participants souffrant d'environ une à huit crises par mois et ayant des antécédents de crises depuis au moins six mois, et généralement depuis au moins un an. L'utilisation de médicaments prophylactiques au cours de la période d'étude était variable, certaines études demandant aux participants d'arrêter tout médicament prophylactique, d'autres autorisant la prise de médicaments prophylactiques stables, et d'autres encore ne faisant aucun commentaire à ce sujet.

Dans l'ensemble, il ne semble pas y avoir de biais particulier en faveur d'un certain type de patients migraineux.

Il est important de noter que :

- De nombreuses études ont recruté des participants par l'intermédiaire de cliniques spécialisées dans les maux de tête, ce qui peut avoir indirectement entraîné une sursélection des personnes souffrant de douleurs plus sévères ou difficiles à traiter par rapport à la population moyenne de patients migraineux.
- Certaines études ont exclu les participants souffrant de maux de tête généralement très invalidants ou incapacitants et/ou accompagnés de vomissements dans au moins 20 % des cas, tandis que d'autres ont spécifiquement inclus ces participants. Ces études ont été regroupées dans les différentes méta-analyses.
- La plupart des études ont exclu les personnes souffrant de certaines affections, en particulier de maladies cardio ou cérébrovasculaires, ainsi que les participants présentant une contre-indication à un médicament à l'étude ou résistant à certains médicaments. Cela peut signifier que la population étudiée n'est pas le reflet de la population générale. Cela peut être particulièrement préoccupant en ce qui concerne les médicaments en vente libre, car pour ces médicaments, les patients peuvent choisir de s'auto-administrer le médicament, indépendamment de leur état de santé. Par conséquent, le manque de données sur l'efficacité et la sécurité dans les populations plus générales constitue également une limite à ce travail.

Plusieurs MA menées par le même groupe d'auteurs ont analysé les études utilisant une dose unique de médicament dans le cas d'une douleur établie d'intensité au moins modérée séparément des études dans lesquelles le médicament était pris avant que la douleur ne soit bien établie (intensité de la douleur légère) ou dans lesquelles une seconde dose de médicament était autorisée. Chaque fois que cette distinction a été explicitement mentionnée, nous avons également indiqué la catégorie de

crise migraineuse à laquelle la comparaison se rapporte. Nous nous référons simplement à la crise de migraine chez les adultes lorsqu'une séparation n'a pas été explicitement prévue dans la MA, lorsque l'étude ou la MA se réfère à une population mixte en ce qui concerne l'intensité de la douleur de base ou lorsqu'elle n'a pas été spécifiée. Néanmoins, dans la grande majorité des études, les crises traitées devaient être établies, avec une intensité de douleur modérée ou sévère, avant qu'un médicament puisse être pris.

Ce point peut différer quelque peu de ce que font généralement les patients puisque, dans la pratique clinique, de nombreuses personnes traitent leurs céphalées plus tôt, lorsque la douleur est encore légère, et n'attendent pas qu'elle devienne modérée à sévère. Dans ce rapport exhaustif, nous avons trouvé peu de preuves concernant le bénéfice de divers médicaments dans le traitement des crises aux stades précoces.

Davantage d'études portant sur le traitement précoce et sur la différence d'efficacité en fonction du stade d'intensité de la douleur seraient nécessaires pour mieux informer sur la meilleure utilisation clinique.

### **3.4.2 Études à dose unique**

Certaines MA ont spécifiquement examiné des études dans lesquelles une deuxième dose de l'intervention était administrée en cas d'inefficacité de la première dose. Cela a été considéré comme un schéma posologique différent et nous avons donc décidé d'exclure ces analyses spécifiques.

La plupart des études ont évalué l'efficacité d'une dose unique de médicament pour une seule crise de migraine, mais cela n'a pas toujours été clairement indiqué. La plupart des méta-analyses examinées ont extrait et regroupé les données relatives à la première crise seulement.

Ce type d'analyse ne fournit pas d'informations sur la constance de l'effet du médicament lorsqu'il est utilisé pour des crises répétées sur une période plus longue. Ces informations n'ont pas été identifiées dans le présent rapport.

D'autres études sont nécessaires pour évaluer des résultats tels que le maintien ou la diminution de la réponse dans le temps.

### **3.4.3 Effets indésirables**

Il convient d'être particulièrement prudent lors de l'interprétation des données relatives aux effets indésirables :

- Les études à dose unique ne fournissent que des informations limitées sur les événements indésirables et ne sont certainement pas susceptibles de révéler des événements indésirables rares, mais potentiellement graves. En outre, certaines études n'ont rapporté des données sur les effets indésirables que s'ils se produisaient à un certain taux, lequel

diffère d'une étude à l'autre, ce qui signifie inévitablement que certains effets se produisant à des fréquences plus faibles n'ont pas été rapportés.

- Dans de nombreuses études, un médicament de secours ou une deuxième dose du médicament étudié ont été autorisés si le médicament étudié n'apportait pas un soulagement suffisant ou en cas de récurrence, ce qui peut augmenter de manière disproportionnée les taux d'événements indésirables dans le groupe placebo.
- D'autres études seraient nécessaires pour évaluer les résultats de ces médicaments, tels que les effets indésirables à long terme et les effets indésirables en cas d'utilisation répétée.
- Les essais cliniques randomisés individuels ne sont généralement pas conçus pour évaluer les effets indésirables et manquent généralement de puissance pour détecter des différences dans les résultats en matière de sécurité. La mise en commun des données relatives aux effets indésirables provenant d'études similaires peut permettre d'obtenir des estimations plus solides, mais pour les effets peu courants, même la compilation des études pourrait ne pas fournir un nombre suffisant d'événements pour mettre en évidence des différences ou permettre d'avoir confiance dans l'ampleur de l'effet.
- Certaines études n'ont pas précisé la période au cours de laquelle les données ont été recueillies et, si elles l'ont fait, la plupart d'entre elles ont utilisé des périodes différentes, ce qui a limité la mise en commun des données.

Dans ce rapport, nous n'avons documenté que les effets indésirables totaux et les effets indésirables graves. Compte tenu de la controverse concernant les effets indésirables cardiovasculaires potentiels des triptans et de la contre-indication existante à cet égard, nous avons également mentionné les effets indésirables cardiovasculaires pour toutes les classes de médicaments incluses dans notre recherche.

Il convient toutefois de noter que de nombreuses MA sur les triptans ont classé les effets indésirables spécifiques par catégories, dont certaines sont l'oppression, la sensation de chaleur ou la douleur thoracique. Bien que ces catégories puissent être liées à certains effets cardiovasculaires, cela n'a pas été explicitement décrit et pourrait également se rapporter à d'autres types de réactions indésirables. C'est pourquoi nous avons uniquement mentionné les catégories se rapportant explicitement aux effets indésirables cardiovasculaires.

#### **1.4.4 Céphalées dues à la surconsommation de médicaments**

Les céphalées de surconsommation de médicaments sont définies en fonction de la fréquence des céphalées (15 jours ou plus par mois pendant plus de 3 mois) et des jours d'utilisation de médicaments spécifiques par mois. Dans la littérature, il est largement reconnu que l'utilisation fréquente de triptans et d'analgésiques peut conduire à des céphalées de surconsommation de médicaments. Jusqu'à présent, les résultats tels que le développement de céphalées de surconsommation de médicaments n'ont pas été évalués pour la classe de médicaments "gépant" récemment approuvée.



Aucune étude incluse dans notre recherche documentaire n'a évalué ce risque pour quelque classe de médicaments que ce soit. Les informations pertinentes des guides de pratique sélectionnés et de nos "autres sources" sur les céphalées de surconsommation de médicaments ont été incluses dans ce rapport.

#### 3.4.4 Critères d'évaluation

Bien que l'*International Headache Society* (IHS) et d'autres organisations et agences aient publié des guides de pratique pour aider à améliorer la qualité des essais cliniques sur la migraine aiguë, ceux-ci présentent une grande variabilité dans les résultats utilisés, ainsi qu'une variabilité dans la façon dont les résultats sont mesurés et dans le moment de l'évaluation de ces différents résultats.

Les guides de pratique de l'IHS traitent de la sélection des patients (définition de la migraine, fréquence des crises, durée de la migraine, âge d'apparition), de la conception des essais (mise en aveugle, randomisation, contrôle par placebo, nombre de crises traitées, médicaments de secours), de l'évaluation des résultats (journaux des céphalées, critères d'évaluation (co)primaires, critères d'évaluation secondaires, effets indésirables) et les analyses statistiques (hiérarchie des critères d'évaluation, analyses de puissance, corrections alpha, plans d'analyse statistique).

Ces guides de pratique ont été mis à jour en 2000 (deuxième édition), 2012 (troisième édition) et 2019 (quatrième édition). D'autres documents d'orientation connexes ont été publiés, notamment par la *Food and Drug Administration* (FDA), l'*American Headache Society* (AHS), l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency* - EMA) et le *National Institute for Neurologic Diseases* (NINDS), afin d'améliorer la recherche sur les traitements et la pratique clinique. Nous avons généralement rapporté la source à laquelle la MA se réfère.

Selon la dernière version de l'IHS (2019) pour les essais contrôlés sur le traitement aigu des crises de migraine chez les adultes, le critère d'évaluation principal pour déterminer l'efficacité doit être l'absence de douleur à 2 heures. L'absence du symptôme associé le plus gênant à la migraine à 2 heures peut être utilisé en tant que co-critère d'évaluation principal.

Dans la mesure du possible, nous avons essayé de présenter des résultats communs à tous les essais, conformément aux recommandations de l'*International Headache Society*, de la *Food and Drug Administration* et d'autres organismes de réglementation. La douleur (absence ou soulagement) et les symptômes associés 1 h et 2 h après le traitement ont été les plus fréquemment rapportés et ont été mentionnés dans ce document chaque fois que les données étaient disponibles. Compte tenu de la diversité des résultats rapportés dans les études, d'autres points dans le temps n'ont pas été systématiquement inclus.

L'utilisation du symptôme le plus gênant et des mesures des résultats rapportés par les patients liés aux céphalées (*patient reported outcome measures*- PROMs) dans les essais sur la migraine aiguë était beaucoup moins fréquente. Nous les avons signalés lorsqu'ils étaient disponibles.

Bien que la plupart de ces paramètres soient basés sur un système de quantification continue, ils sont rapportés en tant que variables dichotomiques. La plupart du temps, lorsque nous mentionnons une augmentation ou une diminution de l'un de ces résultats ( libération de la douleur, soulagement de la douleur, symptômes associés ou fonction), cela implique qu'il y a plus ou moins d'événements par rapport au nombre de patients ou de crises de migraine. Dans les différentes études, il n'était pas toujours clair si le dénominateur était le nombre de patients ou le nombre de crises. Lorsqu'il était explicitement mentionné qu'il s'agissait du nombre de crises, nous l'avons également indiqué. Dans le cas contraire, aucune autre précision n'est donnée. Souvent (principalement dans la traduction française de ce document), nous utilisons simplement les termes génériques : "% de patients", ou "un plus grand/plus petit nombre de patients".

### 3.5 Traitement préventif chez l'adulte

La dernière version de "*International Headache Society guidelines for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults(13)*" recommande le "changement de la valeur de référence du nombre de jours de migraine par unité de temps" comme critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les essais de traitement préventif de la migraine.

Toutefois, ce résultat n'a pas toujours été utilisé ou bien défini dans les études, en particulier dans les études plus anciennes, antérieures à l'élaboration de cette guideline. Le résultat "fréquence de la migraine" peut signifier le nombre de crises de migraine par période ou le nombre de jours de migraine par période. Ces résultats ne sont pas identiques et le nombre de jours de migraine est souvent plus élevé que le nombre de crises de migraine. Dans les méta-analyses, ces résultats sont parfois regroupés.

Ces problèmes font qu'il est difficile de comparer avec précision les résultats de l'ensemble des données, en particulier lorsqu'il s'agit de médicaments plus anciens.

### 3.6 1.6 Traitement aigu et préventif chez les enfants et adolescents

Étant donné les différences qui peuvent exister entre les différentes fourchettes de doses, les différences d'indications qui peuvent exister entre les enfants et les adolescents, et le fait que les adolescents peuvent être considérés comme des adultes, au cours des discussions avec le comité organisateur, il nous a été spécifiquement demandé de considérer les enfants et les adolescents séparément.

Une méta-analyse a été trouvée qui définissait les enfants comme étant âgés de moins de 12 ans et les adolescents comme étant âgés de 12 à 17 ans et qui analysait séparément le paracétamol et l'ibuprofène par rapport au placebo dans ces deux groupes d'âge. Une autre méta-analyse utilisant les mêmes RCT mais regroupant toutes les catégories d'âge a également rapporté des données pour

la comparaison entre le paracétamol et l'ibuprofène et a été utilisée pour cette comparaison (sans distinction d'âge).

Seuls trois petites RCT incluant un nombre très limité de participants ont été trouvés pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ibuprofène et du paracétamol.

Malgré cela, l'OMS recommande l'ibuprofène et le paracétamol comme analgésiques pour le traitement des crises de migraine aiguës chez les enfants.

De même, il n'existe pratiquement aucune donnée sur l'utilisation du magnésium ou de la riboflavine pour la prophylaxie de la migraine chez les enfants et les adolescents. 1 et 3 RCT ont été trouvés respectivement pour ces comparaisons avec un nombre minime de participants.

Le niveau de preuve de l'estimation de l'effet pour toutes les comparaisons incluses est donc limité par l'inclusion de ces RCT dont la puissance est insuffisante, ainsi que par le risque élevé de biais des études incluses.

Afin d'obtenir une analyse pertinente des données disponibles dans le contexte des études sur la migraine chez l'enfant, il est également utile de prendre en compte certains des commentaires formulés par les auteurs des revues systématiques rapportées dans ce document :

- Les résultats ne sont pas disponibles pour plus de la moitié des études impliquant des enfants, ce qui révèle un important biais de publication.
- La durée optimale du traitement préventif et les avantages et inconvénients durables des médicaments préventifs chez les enfants migraineux ne sont toujours pas clairs.
- Étant donné que les effets spécifiques des médicaments sont associés à l'ampleur de l'effet placebo [...], il existe des preuves indirectes que l'effet placebo est plus prononcé chez les enfants et les adolescents que chez les adultes. La quantification de l'effet placebo nécessiterait donc une comparaison avec un groupe non traité, ce qui est rarement le cas dans les essais cliniques.

Les études futures devraient séparer les groupes d'âge des enfants et des adolescents pour permettre des méta-analyses distinctes de ces groupes. D'autres études portant sur les analgésiques simples couramment utilisés dans le traitement de la migraine, tels que le paracétamol et l'ibuprofène, sur d'autres AINS, sur le traitement préventif, ainsi que sur des comparaisons tête à tête, sont justifiées. ainsi que des comparaisons tête à tête sont justifiées.

### **3.7 Sécurité cardiovasculaire chez les personnes âgées**

Les personnes âgées de plus de 65 ans sont peu représentées dans les études sur la migraine. Les personnes présentant un risque cardiovasculaire sont également souvent exclues.

Il existe souvent des contre-indications à certains traitements, tels que les AINS et les triptans. De nouveaux médicaments, tels que les gépants, sont proposés comme des alternatives potentiellement plus sûres, mais même dans ces études, il y a très peu de données sur les personnes âgées et on ne sait pas encore grand-chose sur les effets (cardiovasculaires) à long terme.

Nous avons effectué une recherche sur les effets indésirables cardiovasculaires des médicaments contre la migraine chez les personnes âgées. Nous avons trouvé un nombre très limité de données observationnelles avec un risque élevé de biais dans un petit nombre d'interventions.

Les données des études ne permettent pas encore de déterminer quelles interventions pharmacologiques peuvent être utilisées en toute sécurité chez les personnes âgées présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

## 4 Informations générales sur les guides de pratique clinique sélectionnés

### 4.1 Guides de pratique clinique sélectionnés

Les guides de pratique clinique sélectionnés et leurs abréviations, tels qu'ils sont utilisés dans le présent rapport, figurent dans le tableau 1.

#### Traitement pharmacologique de la migraine aiguë et prévention pharmacologique

Abbréviation	Guideline
<b>SIGN 2022(5)</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN; 2022. (SIGN publication no. 155). [February 2022]. Available from URL: <a href="http://www.sign.ac.uk">http://www.sign.ac.uk</a>
<b>NICE 2021(6)</b>	Headaches Diagnosis and management of headaches in young people and adults. Clinical Guideline 150. September 2012/update december 2021
<b>NHG 2021(7)</b>	NHG-Standaard Hoofdpijn (M19) versie 5.0, September 2021
<b>Eigenbrodt 2021(4)</b>	Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. <i>Nat Rev Neurol</i> . 2021;17(8):501-514. doi:10.1038/s41582-021-00509-5
<b>FR 2021(8)</b>	Ducros A, de Gaalon S, Roos C, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. <i>Rev Neurol (Paris)</i> . 2021;177(7):734-752. doi:10.1016/j.neurol.2021.07.006

Table 1a: Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

#### Guide de pratique clinique sur les anticorps monoclonaux ciblant la voie du CGRP (prévention)

<b>EUR 2022(10)</b>	Simona Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 2022 ;23 (1): 67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x.
---------------------	---

Table 2b: Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

#### Guides de pratiques cliniques pour les enfants

Abbreviation	Guideline
<b>US_prevention 2019(12)</b>	Oskoui M, Pringsheim T, Billingshurst L, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society [published correction appears in Neurology. 2020 Jan 7;94(1):50]. Neurology. 2019;93(11):500-509. doi:10.1212/WNL.00000000000008105
<b>US_treatment 2019(11)</b>	Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2020;94(1):50. doi:10.1212/WNL.00000000000008728

Table 3c: Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

#### Guides de pratique clinique pour les traitements non-pharmacologiques

Abbreviation	Guideline
<b>FR_non-med_2021(9)</b>	Demarquay G, Mawet J, Guégan-Massardier E, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 3: Non-pharmacological treatment. Rev Neurol (Paris). 2021;177(7):753-759. doi:10.1016/j.neurol.2021.07.009

Table 4d: Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

## 4.2 Niveaux de recommandation

Les niveaux de recommandation (grades of recommendation) et les niveaux de preuve (levels of evidence), tels que définis dans chaque guide de pratique, se retrouvent dans le chapitre 4.2 du document complet (en anglais).

### 4.3 Score Agree II

Les informations sur le score Agree II se trouvent dans le chapitre “Méthodologie”.

Une synthèse de l'évaluation des items individuels du score de domaine pour chaque guide de pratique par le groupe de recherche bibliographique se retrouve dans le tableau 11. Le score total du domaine est également repris dans ce tableau.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
SIGN 2022	7	6	6	6	5	6	5	6	47	84
NICE 2021	7	7	7	4	7	7	4	5	48	86
NHG 2021	7	5	4	5	6	7	5	5	44	79
Eigenbrodt 2021	1	3	2	3	3	5	2	1	20	36
FR 2021	2	1	3	3	4	4	2	2	21	38
EUR 2012	5	5	7	4	5	6	1	2	35	63
US_prevention 2019	7	7	6	7	6	7	6	7	53	95
US_treatment 2019	7	6	6	7	6	7	6	7	52	93
FR_non-med 2021	2	1	3	3	4	4	2	2	21	38

Table 11: AGREE score of selected guidelines on item “Rigour of development”, see methodology for a description of the items.

### 4.4 Populations incluses - interventions - principaux résultats

Les populations considérées, les interventions et les principaux critères de jugement des guides de pratique sélectionnés se retrouvent au chapitre 4.4 du document complet (en anglais).

### 4.5 Membres du groupe de développement - public cible

Les membres du groupe de développement ayant réalisé les guides de pratique ainsi que le public cible à qui les guides de pratique s'adressent se retrouvent au chapitre 4.5 du document complet (en anglais).

## 5 Résumé des informations et des recommandations des guides de pratique clinique

En dehors de la section résumé, les recommandations formelles et concises sont écrites en gras. En revanche, toutes les informations du guide de pratique du NHG 2021 sont présentées en texte ordinaire en raison de la nature des lignes directrices du NHG. Pour le FR 2021, les recommandations formelles sont principalement incluses dans les tableaux.

Les informations complémentaires sont présentées en texte ordinaire.

Les commentaires du groupe bibliographique (en dehors de la section résumé) commencent par [Bib. group].

FR 2021, FR\_non-med 2021 et EUR 2022 indiquent la force (par exemple forte ou faible) de leurs recommandations (grades of recommendation), tandis que les autres lignes directrices ne catégorisent pas explicitement leurs recommandations. La formulation utilisée dans les recommandations des autres lignes directrices (par exemple "offrir", "envisager", "doit", "devrait"/"offer", "consider", "must", "should") indique le degré de certitude avec lequel les recommandations ont été formulées.

### **Aperçu des guides de pratique clinique sélectionnés**

Au total, 9 guides de pratique ont été sélectionnés.

Cinq guides de pratique (SIGN 2022, NICE 2021, NHG 2021, Eigenbrodt 2021, FR 2021) se concentrent sur la prise en charge de la migraine : traitement aigu et prévention. Certains d'entre eux s'intéressent également à d'autres types de maux de tête que la migraine.

Le guide français (FR 2021) a une publication séparée (FR\_non-med 2021) pour les lignes directrices concernant le traitement non pharmacologique de la migraine.

Un guide (EUR 2019) concerne spécifiquement les anticorps monoclonaux agissant sur le CGRP ou son récepteur pour la prévention de la migraine.

Deux guidelines américaines (US\_treatment 2019, US\_prevention 2019) émanant du même groupe se concentrent spécifiquement sur le traitement de la migraine chez les enfants. L'une porte sur le traitement pharmacologique aigu et l'autre sur la prévention pharmacologique.

Aucun guide de pratique concernant spécifiquement la migraine pendant la grossesse n'a été sélectionné en raison de la nature spécialisée du sujet. Toutefois, des informations sur ce sujet ont été recueillies dans les guidelines (plus générales) qui ont été sélectionnées.



## 5.1 Traitement pharmacologique aigu

### Résumé

L'objectif du traitement aigu est le soulagement complet des céphalées deux heures après la prise du médicament, avec une réponse soutenue pendant 24 heures sans effets indésirables (FR 2021).

Toutes les recommandations discutent d'une approche progressive pour le traitement aigu de la migraine épisodique. Deux guides de pratique (SIGN 2022, FR 2021) mentionnent également une approche thérapeutique stratifiée où le traitement dépend de l'intensité de la céphalée. La plupart des guidelines fournissent des algorithmes de traitement. Les différences entre les guides de pratique portent sur la manière dont elles recommandent le paracétamol, les AINS et les triptans. Il existe également des différences dans les recommandations concernant l'utilisation d'antiémétiques.

Les guides de pratique recommandent d'utiliser les médicaments en phase aiguë dès que le patient sait qu'il est en train de développer une crise de migraine (SIGN 2022, NHG 2021, Eigenbrodt 2021, FR 2021).

Les guides de pratique recommandent d'évaluer l'efficacité du traitement après 2 ou 3 crises.

Toutes les recommandations soulignent que l'utilisation fréquente et répétée de médicaments en phase aiguë risque de provoquer des céphalées médicamenteuses de surconsommation.

Seul le NHG 2021 recommande clairement le paracétamol comme première étape du traitement et les AINS comme deuxième étape du traitement.

SIGN 2022 recommande l'aspirine ou l'ibuprofène comme premier choix et le paracétamol peut être envisagé pour les patients qui ne peuvent pas prendre d'autres traitements aigus.

NICE 2021 préfère généralement un triptan oral en association avec un AINS ou du paracétamol. Le groupe de travail considère que les patients peuvent préférer prendre un seul médicament plutôt que deux, mais qu'il est probable que la plupart des personnes qui consultent un professionnel de la santé pour une migraine auront essayé des préparations en vente libre telles que le paracétamol ou les AINS avant de consulter. Pour les patients qui préfèrent la monothérapie, un triptan oral, un AINS, de l'aspirine ou du paracétamol doivent être envisagés en tenant compte des préférences de la personne, de ses comorbidités et du risque d'effets indésirables.

Eigenbrodt 2021 recommande les AINS en première intention et le paracétamol uniquement en cas d'intolérance aux AINS.

Les recommandations de FR 2021 dépendent de l'intensité de la céphalée. Les AINS sont recommandés pour les céphalées légères et l'ajout d'un triptan est recommandé en cas de réponse insuffisante au bout d'une heure. Pour les céphalées modérées ou sévères, un triptan est recommandé et l'ajout d'un AINS est recommandé en cas de réponse insuffisante au bout d'une heure.

SIGN 2022 recommande l'ibuprofène parmi les AINS. Ils recommandent aussi séparément l'aspirine. NICE 2021 ne mentionne pas de préférence parmi les AINS, mais recommande séparément l'aspirine à côté des AINS.

NHG 2021 a une préférence pour l'ibuprofène ou le naproxène.

Eigenbrodt 2021 recommande l'aspirine, l'ibuprofène et le diclofénac potassique. FR 2021 ne mentionne pas de préférence.

SIGN 2022 recommande le sumatriptan comme premier choix parmi les triptans sur base de l'efficacité, du profil de sécurité et du coût.

NICE 2021 et NHG 2021 (sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan) recommandent de commencer par le triptan le moins cher.

Eigenbrodt 2021 et FR 2021 ne font pas de premier choix parmi les triptans dans leurs recommandations.

Les guides de pratique recommandent plusieurs stratégies pour optimiser l'efficacité et/ou la tolérabilité. Il s'agit notamment d'augmenter la dose d'AINS et/ou de triptans le cas échéant, d'associer des thérapies, de passer à une formulation non orale, de remplacer l'AINS par un autre AINS et de remplacer le triptan par un autre triptan.

Les guides de pratique ne recommandent pas les opioïdes et les dérivés de l'ergots pour le traitement aigu de la migraine.

Eigenbrodt 2021 inclut les récents « ditans » et « gépants » dans ses recommandations. Ces médicaments pourraient être utilisés après l'échec de tous les triptans disponibles. Ils précisent que la comparaison indirecte des données issues d'essais contrôlés randomisés suggère que l'efficacité du lasmiditan (non disponible en Belgique) est comparable à celle des triptans, mais que son utilisation

est associée à une altération temporaire de la conduite, ce qui est susceptible d'en décourager l'usage à grande échelle.

FR 2021 décrit les preuves disponibles pour les « ditans » et les « gépants » mais ne formule aucune recommandation.

Certains guides de pratique fournissent des recommandations spécifiques pour les patients souffrant de migraine avec aura.

Plusieurs guides (SIGN 2022, NHG 2021, Eigenbrodt 2021, FR 2021) ne recommandent pas les triptans au début de l'aura, les triptans doivent être commencés au début de la céphalée.

FR 2021 recommande un AINS au début de l'aura et un triptan au début de la céphalée. Cependant, il précise également qu'il n'existe actuellement aucun traitement pharmacologique dont l'efficacité a été prouvée pour stopper l'aura.

Pour la migraine avec nausées et/ou vomissements, tous les guides de pratique recommandent le métoclopramide.

SIGN 2022 et NICE 2021 recommandent également la prochlorpérazine (non disponible en Belgique).

NHG 2021 et Eigenbrodt 2021 recommandent également la dompéridone.

SIGN 2022, NICE 2021, FR 2021 considèrent également les antiémétiques pour le traitement de la migraine en l'absence de nausées et/ou de vomissements.

SIGN 2022 recommande l'aspirine (900 mg) et l'ibuprofène (400-600 mg) comme traitement de première intention pour les patients souffrant de migraine aiguë. Le paracétamol peut être envisagé pour les patients qui ne peuvent pas prendre d'autres traitements aigus. En cas d'échec après trois maux de tête, le traitement passe aux triptans. Le premier choix parmi les triptans est le sumatriptan (50-100 mg), mais d'autres triptans doivent être proposés en cas d'échec du sumatriptan. Essayez les associations de triptans et d'AINS. Une thérapie combinée à base de sumatriptan (50-85 mg) et de naproxène (500 mg) doit être envisagée.

Le métoclopramide (10 mg) ou la prochlorpérazine (10 mg) peuvent être envisagés dans le traitement des céphalées chez les patients souffrant de migraine aiguë. Ils peuvent être utilisés sous forme orale ou parentérale en fonction de la présentation et du contexte.

Le métoclopramide (10 mg) ou la prochlorpérazine (10 mg) doivent être envisagés pour les patients présentant des symptômes de nausées ou de vomissements associés à la migraine. Ces médicaments peuvent être utilisés par voie orale ou parentérale, en fonction de la présentation et du contexte.

NICE 2021 recommande de proposer une thérapie combinée avec un triptan oral et un AINS ou du paracétamol, en tenant compte de la préférence de la personne, de ses comorbidités et du risque d'effets indésirables. Pour les personnes qui préfèrent la monothérapie, envisagez un triptan oral, un AINS, de l'aspirine (900 mg) ou du paracétamol, en tenant compte des préférences de la personne, de ses comorbidités et du risque d'effets indésirables.

Lors de la prescription d'un triptan, commencez par celui dont le coût d'acquisition est le plus bas ; si cette prescription est systématiquement inefficace, essayez un ou plusieurs triptans alternatifs. Envisagez un antiémétique en plus des autres traitements aigus de la migraine, même en l'absence de nausées et de vomissements.

Pour les personnes chez qui les préparations orales (ou les préparations nasales chez les jeunes de 12 à 17 ans) pour le traitement aigu de la migraine sont inefficaces ou non tolérées :

- envisagez une préparation non orale de métoclopramide ou de prochlorpérazine et
- en cas d'utilisation de métoclopramide ou de prochlorpérazine par voie non orale, envisagez l'ajout d'un AINS ou d'un triptan par voie non orale s'ils n'ont pas été essayés.

NHG 2021 recommande l'administration de paracétamol en première intention, dès l'apparition du mal de tête. L'administration rectale de paracétamol n'est recommandée qu'en cas de nausées sévères.

Après échec du paracétamol à une dose suffisante (évaluez l'efficacité après 2 ou 3 crises), les AINS sont recommandés dans un deuxième temps. L'ibuprofène et le naproxène sont préférés. En cas de nausées et/ou de vomissements sévères, l'administration rectale d'AINS (naproxène ou diclofénac) est recommandée. Une dose suffisamment élevée est nécessaire et le traitement est recommandé dès l'apparition des maux de tête. En cas de douleur persistante ou récurrente, répétez le traitement avec de l'ibuprofène au bout de 6 heures et avec du naproxène au bout de 12 heures.

Après l'échec des AINS (évaluez l'efficacité après 2-3 crises), les triptans oraux sont recommandés dans un troisième temps. Le choix du triptan est basé sur le coût : sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan. Seule la dose de sumatriptan et de zolmitriptan peut être augmentée. Si le triptan est efficace mais que le mal de tête réapparaît, il est possible d'administrer un autre comprimé au

bout de deux heures ou d'opter pour une thérapie combinée (voir quatrième étape). En cas d'échec (effet insuffisant, intolérance) du triptan à la dose maximale après 2 ou 3 crises, passez à d'autres triptans. Réévaluez après 2-3 crises. Prescrivez le sumatriptan en injection ou en spray nasal en cas de nausées sévères avec ou sans vomissements pour les patients chez qui les triptans oraux sont insuffisants malgré l'utilisation d'antiémétiques.

La thérapie combinée est recommandée dans un premier temps. En cas d'efficacité insuffisante du paracétamol, des AINS et des triptans, envisagez un traitement combiné : paracétamol + AINS ou, si le soulagement de la douleur est insuffisant, triptan + paracétamol ou AINS. Envisagez une thérapie combinée (triptan + AINS) comme traitement initial chez les patients pour lesquels un triptan a été efficace dans un premier temps, mais la migraine est réapparue dans les 24 heures. La dompéridone (max. 7 jours) ou le métoclopramide (max. 5 jours) sont à envisager en cas de migraine accompagnée de nausées et/ou de vomissements. Évaluer l'efficacité après 2 ou 3 crises et interrompre l'antiémétique en cas d'efficacité insuffisante.

Eigenbrodt 2021 recommande une approche de soins par étapes avec des traitements de première ligne, de deuxième ligne et de troisième ligne. Il faut passer à la ligne de traitement suivante (ou passer d'un triptan à l'autre) après trois crises consécutives sans succès thérapeutique.

Les médicaments de première intention sont les AINS (acide acétylsalicylique, ibuprofène ou diclofénac potassique). Le paracétamol est moins efficace et ne doit être utilisé qu'en cas d'intolérance aux AINS. Les médicaments de deuxième intention sont les triptans. Lorsque les triptans ne soulagent pas suffisamment la douleur, il faut les associer à un AINS à action rapide. Envisagez d'associer les triptans aux AINS à action rapide pour éviter les rechutes. Le sumatriptan par injection sous-cutanée peut être utile lorsque tous les autres triptans ont échoué ou chez les patients qui atteignent rapidement l'intensité maximale de la céphalée ou qui ne peuvent pas prendre de triptans par voie orale en raison de vomissements. Après l'échec du traitement par tous les triptans disponibles, les médicaments de troisième ligne que sont les « ditans » ou les « gépants » doivent être envisagés.

Pour les patients qui souffrent de nausées et/ou de vomissements pendant les crises de migraine, les antiémétiques procinétiques tels que la dompéridone et le métoclopramide sont des compléments oraux utiles.

FR 2021 recommande un AINS pour les céphalées légères et l'ajout d'un triptan en cas de réponse insuffisante au bout d'une heure. Pour les céphalées modérées ou sévères, un triptan est recommandé et l'ajout d'un AINS est recommandé en cas de réponse insuffisante après une heure.

Chez les patients présentant des contre-indications ou une intolérance aux AINS, à l'aspirine et aux triptans, une combinaison de paracétamol et de métoclopramide est recommandée. Pour les crises accompagnées de nausées ou de vomissements sévères, il est recommandé d'administrer du métoclopramide par voie orale ou parentérale (suppositoire ou intraveineuse).

Les auteurs recommandent différentes stratégies pour optimiser l'efficacité et/ou la tolérabilité. Ils recommandent d'augmenter la dose d'AINS et/ou de triptan le cas échéant, d'associer un triptan et un AINS simultanément lorsque les crises sont résistantes à un triptan seul et/ou lorsque les rechutes sont gênantes, de passer à une formulation non orale (suppositoire d'AINS ; spray nasal ou sous-cutané de sumatriptan) et/ou d'ajouter du métoclopramide en cas de symptômes digestifs gênants, de remplacer l'AINS par un autre AINS, et d'associer un triptan.

## 5.2 Prévention pharmacologique

### Résumé

L'objectif du traitement prophylactique selon FR 2021 est de réduire le nombre de jours de migraine mensuel de 50 % pour la migraine épisodique et de 30 % pour la migraine chronique. La prophylaxie vise également à réduire la consommation de traitements aigus, l'intensité et la durée des crises, et à améliorer la qualité de vie.

De même, le NHG 2021 indique que le traitement préventif devrait réduire les crises de migraine de 20 à 50 %.

La meilleure façon de décider quand commencer la prophylaxie de la migraine est d'établir l'impact de la migraine sur chaque patient, plutôt que de se concentrer sur le nombre absolu de maux de tête ou de migraines par mois (SIGN 2022). Bien que certains guides de pratique mentionnent également d'envisager un traitement préventif après au moins 2 jours de migraine par mois (NHG 2021, Eigenbrodt 2021).

SIGN 2022 recommande le propranolol (80-160 mg par jour) comme traitement prophylactique de première intention pour les patients souffrant de migraine épisodique ou chronique. Le topiramate (50-100 mg par jour) est également recommandé.

L'amitriptyline (25-150 mg le soir) doit être envisagée et, chez les patients qui ne tolèrent pas l'amitriptyline, un antidépresseur tricyclique moins sédatif doit être envisagé.

Le candésartan (16 mg par jour) et le valproate de sodium (400-1 500 mg par jour) peuvent être envisagés. La flunarizine (10 mg par jour) doit être envisagée. Les preuves sont insuffisantes pour étayer une recommandation concernant le pizotifène, mais il s'agit d'un traitement bien établi et largement utilisé.

La toxine botulique A et les anticorps monoclonaux anti-CGRP ne sont recommandés que lorsque la surconsommation de médicaments a été corrigée et que les patients ont reçu au moins trois traitements oraux prophylactiques contre la migraine. La toxine botulique A n'est recommandée que pour la migraine chronique. Le frémanézumab et le galcanézumab sont recommandés pour la migraine épisodique et doivent être envisagés pour la migraine chronique. L'érénumab n'est recommandé que pour la migraine épisodique.

Le traitement prophylactique doit être utilisé pendant au moins trois mois à la dose maximale tolérée avant de décider s'il est efficace ou non.

NICE 2021 recommande de proposer le topiramate ou le propranolol en tenant compte des avantages et des risques de chaque option. Ils mettent en garde, par exemple, contre les risques du topiramate : malformations fœtales, réduction de l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Il recommande d'envisager l'amitriptyline. En outre, ils recommandent d'informer les patients que la riboflavine (400 mg une fois par jour) peut être efficace pour réduire la fréquence et l'intensité des migraines chez certaines personnes. Réexaminer la nécessité de poursuivre la prophylaxie de la migraine six mois après le début du traitement prophylactique.

NHG 2021 recommande les bêtabloquants (métoprolol, propranolol) ou le candésartan comme première étape du traitement prophylactique de la migraine épisodique. Sur base du profil de sécurité, parmi les bêta-bloquants, la préférence va au métoprolol (sélectif) plutôt qu'au propranolol (non sélectif). En cas d'efficacité insuffisante, réduire les bêta-bloquants ou le candésartan à la dose maximale après 3 mois. En cas d'efficacité, diminuer les bêtabloquants ou le candésartan après 6 à 12 mois.

NHG 2021 recommande dans un deuxième temps de passer des bêtabloquants au candésartan en cas d'efficacité insuffisante.

L'amitriptyline est recommandée comme troisième étape après l'échec (ou la contre-indication) des bêtabloquants et du candésartan. Les patients ne doivent pas conduire de voiture au cours de la première semaine de traitement jusqu'à des doses de 75 mg. Envisagez un ECG avant de commencer l'amitriptyline chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue et

chez les patients plus âgés (>65 ans). En cas d'efficacité insuffisante, diminuer l'amitriptyline après 3 mois. En cas d'efficacité, réduire le traitement après 6 à 12 mois.

Pour tous les traitements prophylactiques, les guides de pratique recommandent d'évaluer l'efficacité après au moins 3 mois d'utilisation. En cas de bonne efficacité, poursuivre le traitement pendant 6 à 12 mois. Après cela, diminuer le traitement à titre d'essai mais le reprendre si les symptômes s'aggravent.

Pour la migraine chronique, suivre le traitement prophylactique recommandé pour la migraine épisodique après avoir exclu les céphalées par surconsommation de médicaments ou en cas de persistance des symptômes malgré l'arrêt de tous les analgésiques et triptans.

En soins de seconde ligne, le topiramate et le valproate sont également des options, en plus du candésartan, des bêtabloquants et de l'amitriptyline. La toxine botulique A a une place limitée dans le traitement de la migraine chronique.

Pour Eigenbrodt 2021, comme pour les médicaments aigus, les traitements préventifs peuvent être classés en options de première ligne, de deuxième ligne et de troisième ligne. Toutefois, le choix du médicament et l'ordre d'utilisation dépendent des guidelines locales en matière de pratique et de la disponibilité, des coûts et des politiques de remboursement au niveau local. Eigenbrodt 2021 recommande les bêtabloquants (aténolol, bisoprolol, métoprolol ou propranolol), le topiramate ou le candésartan comme médicaments de première intention. La flunarizine, l'amitriptyline ou (chez les hommes) le valproate de sodium sont recommandés comme médicaments de deuxième intention. Les anticorps monoclonaux anti-CGRP doivent être considérés comme des médicaments de troisième intention.

Aucune recommandation n'est fournie pour d'autres options thérapeutiques, telles que la mélatonine, le magnésium et la riboflavine, car les preuves de leur efficacité sont limitées et leur utilisation dans la pratique clinique est restreinte.

Si une dose thérapeutique d'un médicament préventif oral est inefficace après 2 à 3 mois, il convient d'essayer une autre solution. Pour les anticorps monoclonaux anti-CGRP, l'efficacité ne doit être évaluée qu'après 3 à 6 mois. Pour l'*onabotulinumtoxinA*, l'efficacité doit être évaluée après 6 à 9 mois.

FR 2021 recommande le propranolol ou le métoprolol comme médicament de première intention pour la migraine épisodique. Si les bêtabloquants ne conviennent pas, l'amitriptyline, le candésartan ou le topiramate sont recommandés comme médicaments de première intention en fonction des préférences du patient et de ses comorbidités. Après l'échec de la première



prophylaxie, passer à un deuxième médicament recommandé. Après l'échec de deux médicaments prophylactiques et moins de 8 jours de migraine par mois, passer à un autre médicament recommandé en fonction des préférences du patient et de ses comorbidités. Après l'échec d'au moins 2 médicaments prophylactiques et au moins 8 jours de migraine par mois, les anticorps monoclonaux anti-CGRP (érénumab, frémanézumab et galcanézumab) sont recommandés. Après l'échec d'un anticorps monoclonal anti-CGRP chez un patient souffrant de migraine réfractaire, il convient de passer à un autre anticorps monoclonal anti-CGRP avec ou sans médicament prophylactique oral.

Pour la migraine chronique, le topiramate est recommandé en première intention. Si le topiramate ne convient pas, prescrire une autre prophylaxie recommandée en fonction des préférences du patient et de ses comorbidités. Après l'échec de la première prophylaxie orale, passer à un deuxième médicament oral recommandé. Après l'échec d'au moins deux traitements prophylactiques oraux, dont le topiramate, *l'onabotulinumtoxin A* ou un anticorps monoclonal anti-CGRP (érénumab, frémanézumab et galcanézumab) sont recommandés. Après l'échec d'un anticorps monoclonal anti-CGRP chez un patient souffrant de migraine réfractaire, il convient de passer à un autre anticorps monoclonal anti-CGRP ou à *l'onabotulinumtoxin A*, avec ou sans médicament prophylactique oral.

En cas de migraine chronique avec céphalée par surconsommation de médicaments, un traitement prophylactique de première intention est recommandé et le retrait du médicament aigu surconsommé est conseillé en ambulatoire.

Il est recommandé de poursuivre la prophylaxie pendant 6 à 12 mois, en cas d'efficacité et de bonne tolérance, puis de la diminuer lentement avant d'envisager son arrêt.

EUR 2022 est un guide de pratique sur les anticorps monoclonaux anti-CGRP pour la prévention de la migraine. Pour la migraine épisodique et chronique, l'éptinézumab (non disponible en Belgique), l'éreénumab, le frémanézumab et le galcanézumab sont recommandés. En outre, EUR 2022 recommande l'éreénumab plutôt que le topiramate comme traitement préventif.

Le guide de pratique contient également plusieurs déclarations d'experts consensuelles. Les auteurs suggèrent d'inclure les anticorps monoclonaux anti-CGRP comme option de traitement de première ligne. Il est suggéré d'évaluer l'efficacité après un minimum de 3 mois consécutifs de traitement. Il est suggéré d'envisager une pause dans le traitement par anticorps monoclonaux anti-CGRP après 12 à 18 mois de traitement continu et de reprendre le traitement si la migraine s'aggrave. Si cela est jugé nécessaire, le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que nécessaire. Les preuves sont insuffisantes pour formuler des suggestions concernant l'association

avec d'autres médicaments prophylactiques. Il n'y a pas suffisamment de données sur les avantages potentiels du passage d'un anticorps monoclonal de CGRP à un autre, mais cela peut être une option.

Les auteurs recommandent la prudence et une décision au cas par cas en cas d'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CGRP en présence d'une maladie vasculaire ou de facteurs de risque et d'un phénomène de Raynaud. Ils suggèrent la prudence dans l'utilisation de l'érénumab chez les patients ayant des antécédents de constipation sévère.

### 5.3 Maux de tête dus à la surconsommation de médicaments

#### Résumé

Sans tenir compte des opioïdes, la plupart des guides de pratique préfèrent un sevrage brutal plutôt qu'un sevrage lent des analgésiques et des triptans (NICE 2021, NHG 2021, Eigenbrodt 2021). SIGN 2022 recommande d'adapter la stratégie à chaque patient.

Il existe des différences entre les guides de pratique concernant le traitement préventif et la question de savoir si ce traitement est approprié pendant le sevrage.

Eigenbrodt 2021 mentionne que ce sujet reste un sujet de débat.

Pour SIGN 2022, le traitement doit être adapté à chaque patient.

Pour NICE 2021 et Eigenbrodt 2021, le traitement préventif peut être envisagé en plus du sevrage.

Eigenbrodt 2021 mentionne que des preuves récentes suggèrent que la meilleure stratégie thérapeutique est le sevrage combiné à un traitement préventif dès le début.

Pour NHG 2021, l'utilité d'un traitement préventif ne peut être évaluée qu'après l'arrêt des triptans depuis 2 mois et des analgésiques depuis 3 mois, en tenant compte de la persistance des symptômes après cette période.

SIGN 2022 indique que le choix de la stratégie pour traiter la surconsommation de médicaments doit être adapté à chaque patient et peut être influencé par les comorbidités. Les stratégies comprennent l'arrêt brutal seul et un traitement préventif peut être envisagé après un certain temps ; l'arrêt brutal et le début immédiat d'un traitement préventif ; le début d'un traitement préventif sans arrêt. La prednisolone ne doit pas être utilisée de manière systématique dans la prise en charge des patients souffrant de céphalées de surconsommation de médicaments.

NICE 2021 recommande de conseiller aux patients d'arrêter de prendre tous les médicaments surconsommés contre les céphalées aiguës pendant au moins un mois et d'arrêter brusquement plutôt que progressivement. Il est recommandé d'envisager un traitement prophylactique en plus de l'arrêt des médicaments surconsommés. Les guides de pratique recommandent de ne pas proposer systématiquement un sevrage en milieu hospitalier pour les céphalées dues à une surconsommation de médicaments. L'orientation vers un spécialiste et/ou le sevrage en milieu hospitalier des médicaments surutilisés doivent être envisagés pour les personnes qui utilisent des opioïdes puissants, ou qui présentent des comorbidités importantes, ou chez qui les tentatives répétées de sevrage des médicaments surutilisés ont été infructueuses. Revoir le diagnostic de céphalée de surconsommation de médicaments et la suite de la prise en charge 4 à 8 semaines après le début du sevrage des médicaments surconsommés.

NHG 2021 recommande l'arrêt brutal des analgésiques et des triptans. Il faut arrêter les triptans pendant 2 mois et les analgésiques pendant 3 mois. Ce n'est qu'après cette période que l'on peut évaluer les symptômes restants et juger de l'utilité d'un traitement préventif. Lors de l'arrêt des triptans, l'amélioration est plus rapide (après 7-10 jours) que lors de l'arrêt des analgésiques (après 2-3 semaines).

La prednisone n'est pas recommandée comme médicament de soutien pendant le sevrage des analgésiques et/ou des triptans. Des contrôles fréquents après le sevrage sont importants pour prévenir les rechutes. Il n'est pas recommandé d'orienter le patient vers un service de sevrage des analgésiques et des triptans en milieu hospitalier.

Il est recommandé d'envisager d'orienter le patient vers un neurologue spécialisé dans les céphalées/centre de céphalées pour une consultation externe après une tentative infructueuse d'arrêt du traitement ou si le médecin généraliste et/ou le patient estiment que l'arrêt du traitement est difficile, sur base de facteurs tels que la perception du patient, l'étendue de sa capacité à résoudre les problèmes (motivation et coopération) et la comorbidité.

Eigenbrordt 2021 préfère l'arrêt brutal des médicaments surutilisés (sauf les opioïdes). Cela peut être géré dans le cadre des soins primaires, à moins qu'il ne s'agisse de médicaments créant une dépendance (par exemple, les opioïdes). Les guides de clinique précisent qu'un traitement préventif peut être mis en place parallèlement au sevrage ou à la réapparition du trouble de la céphalée, bien que ce sujet reste débattu.

Il est recommandé d'orienter les patients souffrant de migraine chronique vers des soins spécialisés.

FR 2021 recommande pour la migraine chronique avec céphalée par surconsommation de médicaments, une médication prophylactique de première intention et conseille le retrait de la médication aiguë surconsommée en ambulatoire.

EUR 2022 suggère de proposer des anticorps monoclonaux anti-CGRP aux patients souffrant de migraine et de surconsommation de médicaments.

## 5.4 Populations spécifiques - Personnes âgées

### Résumé

Les guides de pratique ne fournissent pas de recommandations concernant le traitement pharmacologique des patients âgés souffrant de migraine.

Eigenbrodt 2021 mentionne pour ce groupe d'âge le manque de données probantes pour tous les médicaments et le risque accru d'effets indésirables spécifiques aux médicaments. En outre, il est conseillé aux cliniciens de surveiller régulièrement la tension artérielle des patients âgés atteints de migraine qui utilisent des triptans, en plus d'une évaluation périodique des facteurs de risque cardiovasculaire.

## 5.5 Populations spécifiques - Migraine associée aux menstruations

### 5.5.1 Traitement pharmacologique aigu

#### Résumé

Pour le traitement aigu de la migraine menstruelle, il est recommandé de suivre les recommandations comme pour toute crise de migraine (NHG 2021, FR 2021).

SIGN 2022 recommande les triptans pour le traitement de la migraine aiguë associée aux menstruations. Aucune autre recommandation n'a été formulée pour cette population.

NHG 2021 préfère les AINS aux triptans parce que les AINS sont souvent également efficaces contre les problèmes menstruels tels que les saignements menstruels abondants. En outre, l'utilisation à court terme des AINS est associée à moins d'effets indésirables que les triptans.

## 5.5.2 Prévention pharmacologique

### Résumé

En ce qui concerne la migraine menstruelle, il convient de faire la distinction entre la migraine "liée aux règles" et la "migraine menstruelle pure". Dans le cas de la migraine menstruelle pure, les crises surviennent exclusivement pendant les règles. Dans le cas de la migraine liée aux règles, les crises surviennent également à d'autres moments du mois. Ces deux types de migraine sont souvent plus difficiles à gérer que les autres types de migraine.

Les guides de pratique recommandent d'envisager un traitement préventif péri-menstruel lorsqu'un traitement médicamenteux aigu optimisé ne suffit pas pour les patientes souffrant de migraine menstruelle. Les triptans ou les AINS sont recommandés les jours où la migraine est attendue. Il s'agit souvent de 2 jours avant jusque 3 jours après les règles chez les patientes souffrant de migraines menstruelles prévisibles.

SIGN 2022 indique que le frovatriptan (2,5 mg deux fois par jour) doit être envisagé et que le zolmitriptan (2,5 mg trois fois par jour) ou le naratriptan (2,5 mg deux fois par jour) sont des alternatives pour le traitement de la migraine péri-menstruelle. De même, NICE 2021 recommande d'envisager le frovatriptan (2,5 mg deux fois par jour) ou le zolmitriptan (2,5 mg deux ou trois fois par jour) pour le traitement de la migraine menstruelle prévisible.

NHG 2021 recommande l'utilisation d'AINS (ibuprofène ou naproxène) en premier choix et de triptans en second choix pour le traitement prophylactique de la migraine menstruelle pure. Pour la migraine liée aux règles, pour laquelle des médicaments sont utilisés contre la crise à d'autres moments du mois, l'utilisation prophylactique d'AINS ou de triptans peut entraîner des céphalées par surconsommation de médicaments et n'est donc pas recommandée.

Eigenbrodt 2021 recommande d'envisager un AINS à longue durée d'action (par exemple, le naproxène) ou un triptan (par exemple, le frovatriptan ou le naratriptan).

FR 2021 ne recommande pas de stratégies prophylactiques péri-menstruelles à court terme avec les AINS, les triptans et l'estradiol cutané. (force de la recommandation : fortement contre)

Plusieurs guides de pratique indiquent que les femmes souffrant de migraine menstruelle pure sans aura peuvent bénéficier de l'utilisation continue (c'est-à-dire sans interruption) de contraceptifs hormonaux combinés (NHG 2021, Eigenbrodt 2021, FR 2021) ou d'un intervalle sans hormones plus court (FR 2021). Toutefois, la patiente doit déjà prendre ces contraceptifs (NHG 2021, FR 2021) et avoir un cycle menstruel régulier. Les contraceptifs hormonaux combinés sont contre-indiqués chez les femmes souffrant de migraine avec aura.

La contraception progestative comme traitement prophylactique de la migraine menstruelle n'est pas recommandée (NHG 2021).

## 5.6 Populations spécifiques - Grossesse, contraception et ménopause

### Résumé

#### Grossesse : traitement aigu

Les lignes directrices recommandent le paracétamol comme premier choix pendant tous les trimestres de la grossesse en raison de son profil de sécurité.

Pendant la grossesse, les AINS sont contre-indiqués au cours du troisième trimestre (toutes les directives). NHG 2021 indique qu'il faut utiliser les AINS de manière occasionnelle, à la dose la plus faible possible, au cours des deux premiers trimestres de la grossesse. Selon Eigenbrodt 2021, les AINS ne peuvent être utilisés qu'au cours du 2<sup>e</sup> trimestre. Pour FR 2021, les AINS et l'aspirine (> 500 mg/jour) sont contre-indiqués après le 2<sup>e</sup> trimestre, et il est recommandé de limiter leur utilisation avant le 2<sup>e</sup> trimestre. SIGN 2022 indique également que l'aspirine, à des doses pour la migraine, ne doit pas être utilisée au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Les triptans peuvent être utilisés en cas d'échec du paracétamol ou des AINS. Les triptans peuvent être utilisés pendant tous les trimestres de la grossesse.

Parmi les triptans, le sumatriptan est le choix préféré (SIGN 2022, NHG 2021, FR 2021). Le NHG 2021 ne recommande pas d'autres triptans que le sumatriptan. Pour FR 2021, le rizatriptan ou le zolmitriptan peuvent être utilisés en cas d'échec du sumatriptan (en cas d'échec du paracétamol). Eigenbrodt 2021 indique que les triptans ne doivent être utilisés que sous la supervision stricte d'un spécialiste en raison des données limitées en matière de sécurité.

En cas de nausées associées à la migraine pendant la grossesse, le métoclopramide peut être utilisé (NHG 2021, Eigenbrodt 2021). La dompéridone est déconseillée (NHG 2021).

FR 2021 fournit également des recommandations pour les femmes qui désirent une grossesse. Le paracétamol est recommandé pour les crises légères et les triptans pour les crises modérées à sévères. Les AINS et l'aspirine (> 500 mg/jour) sont à éviter en raison du risque potentiel de fausse couche précoce.

#### Grossesse : prévention

SIGN 2022 mentionne que les femmes souffrant de migraine sans aura devraient s'efforcer d'arrêter les traitements prophylactiques avant la grossesse, étant donné que la migraine sans aura s'améliore souvent pendant la grossesse.

En outre, le guide de pratique mentionne qu'aucune preuve n'a été identifiée pour fonder des recommandations sur les traitements préventifs pour les femmes pendant la grossesse.

NICE 2021 recommande de demander l'avis d'un spécialiste si un traitement prophylactique de la migraine est nécessaire.

NHG 2021 recommande d'arrêter le traitement prophylactique de la migraine en cas de grossesse. Consulter un neurologue en cas de symptômes sévères et/ou d'effet insuffisant du traitement aigu.

Eigenbrodt 2021 indique qu'il est préférable d'éviter le traitement prophylactique pendant la grossesse. En cas d'indication, les meilleures données disponibles soutiennent le propranolol ou, si le propranolol est contre-indiqué, l'amitriptyline. Ces deux médicaments doivent être utilisés sous la supervision d'un spécialiste. Le topiramate, le candésartan et le valproate de sodium sont contre-indiqués.

Lorsqu'une prophylaxie pharmacologique est nécessaire, FR 2021 recommande le propranolol, le métoprolol ou l'amitriptyline pendant la grossesse. L'acide valproïque, le topiramate, le candésartan, le lisinopril et tous les dérivés de l'ergot sont contre-indiqués chez les femmes enceintes. En cas de migraine gênante pendant la grossesse, la patiente doit être prise en charge à la fois par un neurologue et un gynécologue.

En raison de l'absence de données, les anticorps monoclonaux anti-CGRP ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse (SIGN 2022, FR 2021). Une période d'élimination de 6 mois est conseillée avant de tenter une grossesse (SIGN 2022). EUR 2022 suggère d'éviter les anticorps monoclonaux anti-CGRP chez les femmes enceintes ou allaitantes.

#### Pendant l'allaitement

SIGN 2022 recommande de ne pas utiliser les anticorps monoclonaux anti-CGRP pendant l'allaitement en raison de données limitées. Le topiramate ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement car il peut être présent dans le lait maternel.

NHG 2021 indique que le paracétamol, les AINS (de préférence l'ibuprofène), la dompéridone et le métoclopramide peuvent être utilisés en toute sécurité pendant l'allaitement. La dompéridone est préférable au métoclopramide. Envisager le sumatriptan en cas d'effet insuffisant de ces médicaments.

Les guides de pratique recommandent d'adresser les patientes présentant des symptômes graves pendant l'allaitement à un neurologue.

Eigenbrodt 2021 recommande aux femmes qui allaitent le paracétamol comme premier choix (bien que l'ibuprofène et le sumatriptan soient également considérés comme sûrs) pour un traitement aigu. Il est recommandé d'éviter les médicaments préventifs dans la mesure du possible. Si un médicament préventif est nécessaire, le propranolol est le premier choix recommandé car il présente le meilleur profil de sécurité.

EUR 2022 suggère d'éviter les anticorps monoclonaux anti-CGRP chez les femmes qui allaitent.

## Résumé

### Patients avec aura : contraception

Deux guides de pratique (Eigenbrodt 2021, FR 2021) indiquent que les contraceptifs hormonaux combinés sont contre-indiqués en raison d'un risque accru d'accident vasculaire cérébral.

La contraception par progestatif seul est possible (FR 2021). NICE 2021 recommande de ne pas les proposer systématiquement. NHG 2021 indique qu'ils sont relativement contre-indiqués et qu'en combinaison avec le tabagisme, ils constituent une contre-indication absolue.



### Patients sans aura : contraception

FR 2021 fournit des recommandations.

Toute contraception hormonale peut être utilisée en l'absence de tout facteur de risque artériel. En présence de  $\geq 1$  facteur de risque artériel, la contraception orale combinée est contre-indiquée ; la contraception progestative est possible. Les facteurs de risque artériel sont les suivants : âge > 35 ans ; tabagisme ; antécédents familiaux d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde ; hypertension artérielle ; dyslipidémie ; diabète ; obésité.

Pour l'utilisation continue d'une contraception hormonale combinée afin de prévenir la migraine menstruelle : voir la section "migraine associée à la menstruation".

### Résumé

#### Ménopause

NHG 2021 ne recommande pas de traitement hormonal en cas d'augmentation des crises de migraine à la ménopause.

FR 2021 mentionne que l'impact du traitement hormonal substitutif sur l'évolution de la migraine est débattu. Le traitement hormonal substitutif n'est pas contre-indiqué en cas de migraine sans autre facteur de risque vasculaire.

## 5.7 Populations spécifiques - Enfants

### 5.7.1 Traitement pharmacologique aigu

#### Résumé

US\_treatment 2019 est une recommandation pour la migraine chez les enfants et les adolescents. Ce guide de pratique recommande l'ibuprofène en solution orale (10 mg/kg) comme option de traitement initial pour les enfants et les adolescents. Pour les adolescents, le sumatriptan/naproxène en comprimé oral (10/60, 30/180, 85/500 mg), le zolmitriptan en spray nasal (5 mg), le sumatriptan en spray nasal (20 mg), le rizatriptan en comprimé à désintégration orale (5 ou 10 mg) ou l'almotriptan en comprimé oral (6,25 ou 12,5 mg) sont recommandés.

Il est recommandé de passer d'un triptan à l'autre pour trouver l'agent le plus efficace. Les médicaments non oraux sont recommandés lorsque les maux de tête atteignent rapidement une intensité maximale, qu'ils s'accompagnent de nausées ou de vomissements, ou que les formulations orales ne parviennent pas à soulager la douleur.

Après l'échec des triptans chez les adolescents, il est recommandé de prendre de l'ibuprofène ou du naproxène en plus d'un triptan. Les triptans sont sans danger pour les adolescents pendant une aura typique, mais les triptans peuvent être plus efficaces s'ils sont pris dès l'apparition d'une céphalée. Les triptans ne sont pas recommandés chez les patients ayant des antécédents de maladie vasculaire ischémique ou de troubles des voies de conduction accessoires.

Les antiémétiques sont recommandés pour les enfants et les adolescents qui souffrent de nausées ou de vomissements importants ; les formulations de zolmitriptan et de sumatriptan en spray nasal peuvent être plus faciles à utiliser chez ces patients.

Les recommandations du SIGN 2022 et du NICE 2021 s'appliquent également aux adolescents en plus des adultes. NICE 2021 recommande d'envisager un triptan nasal de préférence à un triptan oral pour les jeunes âgés de 12 à 17 ans. En raison de l'association avec le syndrome de Reye, les préparations contenant de l'aspirine ne doivent pas être proposées aux moins de 16 ans.

NHG 2021 recommande le paracétamol en première intention dès l'apparition de la migraine chez l'enfant. Après échec du paracétamol, l'ibuprofène est recommandé en deuxième intention. Les autres AINS et l'aspirine ne sont pas recommandés pour les enfants. Les associations de paracétamol et d'ibuprofène ne sont pas recommandées.

Après échec du paracétamol ou de l'ibuprofène, les triptans sont recommandés comme troisième étape. Pour les personnes âgées de moins de 12 ans, il est recommandé de consulter un neurologue (pédiatrique) ou un pédiatre. Pour un âge  $\geq 12$  ans, envisagez le sumatriptan en spray nasal ou le rizatriptan par voie orale. Les triptans sont recommandés dès l'apparition de la migraine. Ils ne sont pas recommandés au début de l'aura ou dans la phase prodromique. En l'absence d'effet, une deuxième dose de triptan n'est pas utile. En cas de réponse, une deuxième dose de sumatriptan est autorisée après 2 heures. Une deuxième dose de rizatriptan n'est pas utile.

Pour les personnes âgées de moins de 12 ans ou de moins de 35 kg, ne pas prescrire d'antiémétiques tels que le métoclopramide, la dompéridone et l'ondansétron en raison d'effets secondaires extrapyramidaux et de l'absence de preuves dans le cas de la migraine. Pour un âge  $\geq 12$  ans ou  $\geq 35$  kg, envisager la dompéridone en plus du paracétamol ou des AINS en cas de

nausées et/ou de vomissements sévères. Prescrire la dompéridone le plus brièvement possible et à la dose la plus faible possible.

Eigenbrodt 2021 indique que chez les enfants et les adolescents migraineux, le repos au lit peut suffire. Dans le cas contraire, l'ibuprofène à une dose adaptée au poids corporel est recommandé pour le traitement aigu. Les guides de pratique ne fournissent pas de recommandations formelles concernant les triptans, mais mentionnent que le bénéfice des triptans n'a pas été démontré chez les enfants, probablement en raison d'une forte réponse placebo dans les essais cliniques. En outre, elles mentionnent que pour les adolescents (12-17 ans), certaines données indiquent que les formulations de sumatriptan et de zolmitriptan en spray nasal sont les plus efficaces. La dompéridone peut être utilisée en cas de nausées chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans, bien qu'il soit peu probable que l'administration orale prévienne les vomissements.

## 5.7.2 Prévention pharmacologique

### Résumé

Outre les adultes, les recommandations du SIGN 2022 et du NICE 2021 s'appliquent également aux adolescents.

Les lignes directrices soulignent le manque de preuves pour un traitement préventif chez les enfants et la nécessité de les orienter vers des soins spécialisés.

US\_prevention\_2019 recommande de discuter de la forte réponse au placebo dans les essais cliniques et du fait que la majorité des médicaments préventifs n'étaient pas supérieurs au placebo chez les enfants et les adolescents. Compte tenu des limites des données probantes actuellement disponibles, une prise de décision partagée est nécessaire pour les essais de traitement à court terme (au moins deux mois) avec des médicaments préventifs. Il est recommandé de discuter des preuves relatives à l'amitriptyline associée à la thérapie cognitivo-comportementale, au topiramate et au propranolol pour la prévention de la migraine dans cette population. Cela inclut les effets secondaires potentiels de l'amitriptyline, tels que le risque de suicide, et les effets secondaires du topiramate et du propranolol chez les enfants et les adolescents.

US\_prevention\_2019 fournit également des recommandations concernant le conseil aux patientes en âge de procréer. Il est recommandé de prendre en compte l'effet tératogène du topiramate et

du valproate et de prévenir les patientes à qui l'on propose ces médicaments sur les effets potentiels sur le développement du fœtus et de l'enfant. Informez ces patientes sur le risque de diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés oraux en association avec le topiramate, en particulier à des doses supérieures à 200 mg par jour. Lorsque le topiramate ou le valproate sont prescrits, les patientes doivent discuter des méthodes de contraception optimales avec leur prestataire de soins de santé pendant le traitement. Il est recommandé aux patientes en âge de procréer qui prennent du topiramate ou du valproate de prendre un supplément quotidien d'acide folique.

NHG 2021 indique que l'efficacité d'un traitement préventif chez les enfants est incertaine et que le propranolol, le candésartan et la flunarizine sont utilisés dans les soins de seconde ligne. Envisager d'orienter le patient vers un spécialiste pour un traitement préventif en cas de fréquence élevée des crises ( $\geq 2$  par mois), de crises prolongées, d'inefficacité du traitement aigu ou d'absences fréquentes à l'école.

Eigenbrodt 2021 recommande d'orienter les patients vers un spécialiste si le traitement aigu ne suffit pas à soulager la douleur. Ils indiquent que le propranolol, l'amitriptyline et le topiramate sont utilisés dans la pratique pour le traitement préventif.

## 5.8 Suivi du traitement

### 5.8.1 Adultes

#### Résumé

Le document SIGN 2022 fournit une check-list pour la fourniture d'informations aux patients. Elle aborde les éléments à prendre en compte lors de la consultation initiale avec le médecin généraliste, lors du premier suivi après 2 à 8 semaines, lors d'un examen de suivi après 6 à 8 semaines et lors des suivis ultérieurs.

Pour les céphalées dues à la surconsommation de médicaments : voir la section "céphalées dues à la surconsommation de médicaments".

Selon Eigenbrodt 2021, les soins de première ligne devraient être responsables de la prise en charge à long terme des patients migraineux, en maintenant la stabilité et en réagissant au changement. Le renvoi d'un spécialiste vers les soins de première ligne doit se faire en temps utile et doit s'accompagner d'un plan de traitement complet. Le patient peut être réorienté vers les soins de première ligne une fois que le traitement préventif s'est révélé durablement efficace pendant une période pouvant aller jusqu'à six mois et qu'il n'y a pas eu d'effets indésirables importants liés au traitement.

#### Traitement pharmacologique aigu

Voici quelques informations trouvées dans les recommandations concernant le déroulement du traitement aigu:

SIGN 2022 précise que le traitement aigu est administré une fois, avec la possibilité de le répéter après deux heures (avec le même traitement ou un traitement différent) si la réponse n'est pas satisfaisante.

NHG 2021 recommande, si nécessaire, de répéter l'ibuprofène pour les douleurs persistantes ou récurrentes après 6 heures et le naproxène après 12 heures. Si un triptan est efficace mais que la céphalée réapparaît, on peut administrer un autre comprimé au bout de deux heures ou opter pour une thérapie combinée.

Envisagez une thérapie combinée (triptan + AINS) comme traitement initial chez les patients chez qui un triptan a été efficace dans un premier temps, mais chez qui la migraine est réapparue dans les 24 heures.

Eigenbrodt 2021 indique qu'en cas de rechute (retour des symptômes dans les 48 heures) après un traitement apparemment réussi aux triptans, les patients peuvent reprendre leur traitement aux triptans ou combiner les triptans avec la prise simultanée de formulations à action rapide de naproxène sodique, d'ibuprofène lysine ou de diclofénac potassique.

FR 2021 recommande un AINS pour les céphalées légères et l'ajout d'un triptan en cas de réponse insuffisante au bout d'une heure. Pour les céphalées modérées ou sévères, un triptan est recommandé et l'ajout d'un AINS est recommandé en cas de réponse insuffisante au bout d'une heure.

Les guides de pratique recommandent d'évaluer l'efficacité du traitement aigu après 2 ou 3 crises. Lorsque le traitement est considéré comme efficace, le NHG 2021 recommande de le contrôler une fois par an.

Eigenbrodt 2021 et FR 2021 recommandent le questionnaire sur le traitement de la migraine (*The Migraine Treatment Questionnaire ; mTOQ*) à chaque visite pour évaluer le traitement aigu. Eigenbrodt 2021 recommande également le questionnaire HURT (*Headache Under-Response to Treatment*) en huit points pour évaluer l'efficacité d'une intervention. Cet outil permet également de proposer des suggestions de changements pour améliorer l'efficacité.

D'autres guide de pratique recommandent l'utilisation de journaux de maux de tête, mais ne précisent pas quels outils.

FR 2021 fournit des recommandations concernant le diagnostic de la résistance aux AINS ou aux triptans. La résistance aux AINS n'est diagnostiquée qu'après l'inefficacité totale d'au moins deux AINS, utilisés avec une dose et une voie d'administration adéquates, chacun testé sur au moins trois crises distinctes. La même recommandation s'applique aux triptans.

D'autres guides de pratique recommandent de passer d'un AINS ou d'un triptan à l'autre, mais ne fixent pas de limite au nombre de fois où l'on peut passer d'un AINS à l'autre avant de diagnostiquer une résistance.

Eigenbrodt 2021 souligne que la conclusion d'un échec thérapeutique doit être faite avec prudence et doit toujours être précédée d'un examen approfondi des raisons sous-jacentes. Dans certains cas, il est possible de remédier à des échecs apparents.

#### Prévention pharmacologique

SIGN 2022 mentionne que le traitement prophylactique doit être utilisé pendant au moins trois mois à la dose maximale tolérée avant de décider s'il est efficace ou non. Chez de nombreux patients, le traitement prophylactique peut être progressivement abandonné et la nécessité d'une prophylaxie continue doit être examinée au bout de six à douze mois.

NHG 2021 recommande de suivre le traitement préventif après 2 semaines. Vérifiez les effets secondaires et évaluez la tension artérielle et la fréquence cardiaque lors de l'utilisation du

candésartan ou d'un bêta-bloquant. En outre, déterminez le DFGe 2 semaines après le début de l'utilisation du candésartan.

Pour tous les traitements prophylactiques, ce guide de pratique recommande d'évaluer l'efficacité après au moins 3 mois d'utilisation.

Les auteurs recommandent de diminuer les bêtabloquants, le candésartan ou l'amitriptyline utilisés à leur dose maximale après 3 mois, en cas d'efficacité insuffisante (voir section "prévention pharmacologique"). En cas d'efficacité insuffisante, diminuer les bêtabloquants ou le candésartan en 14 jours (une semaine à demi-dose, puis une semaine à quart de dose). En cas de bonne efficacité, diminuer les bêtabloquants ou le candésartan en 14 jours (une semaine à demi-dose, puis une semaine à quart de dose) à titre d'essai après 6 à 12 mois. En cas d'efficacité insuffisante, diminuer l'amitriptyline après 3 mois en 2-4 semaines (réduire la dose de moitié toutes les 1-2 semaines). En cas de bonne efficacité après 6-12 mois, diminuer l'amitriptyline à titre d'essai en 2-4 semaines (réduire la dose de moitié toutes les 1-2 semaines).

La fréquence du suivi est déterminée en fonction de l'efficacité, de la nécessité d'augmenter la dose et des effets indésirables. En cas de bonne efficacité, poursuivre le traitement pendant 6 à 12 mois. Ensuite, diminuer le traitement à titre d'essai et le reprendre si les symptômes s'aggravent. Contrôler une fois par an, en cas de traitement continu.

Eigenbrodt 2021 recommande d'évaluer les réponses au traitement peu de temps après le début de celui-ci (après 2-3 mois) ou un changement de traitement et régulièrement par la suite (tous les 6-12 mois).

Eigenbrodt 2021 stipule que si une dose thérapeutique d'un médicament préventif oral est inefficace après 2 à 3 mois, il convient d'essayer une autre solution. Pour les anticorps monoclonaux anti-CGRP, l'efficacité ne doit être évaluée qu'après 3 à 6 mois. Pour l'*onabotulinumtoxinA*, l'efficacité doit être évaluée après 6 à 9 mois.

Les guides de pratique précisent que pour la plupart des médicaments préventifs, l'expérience clinique suggère qu'une pause peut être envisagée lorsque le traitement a donné de bons résultats pendant 6 à 12 mois. L'objectif de cette pause est de vérifier si le traitement préventif peut être arrêté, ce qui minimise le risque d'exposition inutile aux médicaments et permet à certains patients de gérer leur migraine avec des médicaments aigus uniquement. Une mesure utile pour quantifier le degré de réussite du traitement préventif consiste à calculer le pourcentage de réduction des jours de migraine mensuels ou des jours de céphalée mensuels d'intensité modérée à sévère. Cependant, une approche pragmatique est nécessaire et les cliniciens doivent décider d'interrompre le traitement préventif au cas par cas.

FR 2021 recommande d'évaluer l'efficacité du traitement préventif au cours du troisième mois de traitement (semaines 8 à 12), sauf pour l'*onabotulinumtoxinA* dont l'efficacité devrait être évaluée après six mois. La guideline recommande l'utilisation systématique des échelles HIT-6 et HAD à chaque visite. La ligne directrice fournit des recommandations concernant le changement de prophylaxie dans la migraine épisodique et chronique et concernant la prophylaxie de la migraine résistante ou réfractaire (voir section "prévention pharmacologique").

Si les patients répondent bien au traitement prophylactique, les guides de pratique recommandent d'évaluer la nécessité de réduire le traitement prophylactique ou de diminuer celui-ci après 6 à 12 mois.

Pour les anticorps monoclonaux anti-CGRP, EUR 2022 suggère d'évaluer l'efficacité après un minimum de 3 mois consécutifs de traitement. La guideline suggèrent d'envisager une pause dans le traitement par anticorps monoclonaux anti-CGRP après 12 à 18 mois de traitement continu et de reprendre le traitement en cas d'aggravation de la migraine.

### **Le cadre de soins et rôle des autres professionnels de la santé**

SIGN 2022 recommande d'envisager une orientation vers une clinique de neurologie ou de céphalées si trois thérapies préventives ou plus ont échoué.

NHG 2021 recommande de consulter un neurologue spécialisé dans les céphalées si le traitement préventif n'est pas suffisamment efficace.

La guideline mentionne que les anticorps monoclonaux anti-CGRP sont des options thérapeutiques possibles en seconde ligne de soins.

Pour la migraine chronique, le NHG 2021 recommande de suivre le traitement prophylactique recommandé pour la migraine épisodique après avoir exclu les céphalées par surconsommation de médicaments ou après des symptômes persistants malgré l'arrêt de tous les analgésiques et triptans. Les auteurs recommandent de commencer le traitement soi-même (éventuellement en consultation avec le neurologue) ou d'adresser le patient au neurologue spécialisé dans les céphalées.



En ce qui concerne les soins de première ligne et l'orientation entre les soins spécialisés et les soins de première ligne, voir les déclarations ci-dessus d'Eigenbrodt 2021 .

#### Maux de tête dus à la surconsommation de médicaments

NICE 2021 recommande de ne pas proposer systématiquement le sevrage en milieu hospitalier pour les céphalées dues à la surconsommation de médicaments. L'orientation vers un spécialiste et/ou le sevrage en milieu hospitalier des médicaments surutilisés doivent être envisagés pour les personnes qui utilisent des opioïdes puissants, ou qui présentent des comorbidités pertinentes, ou chez qui les tentatives répétées de sevrage des médicaments surutilisés ont été infructueuses.

NHG 2021 recommande d'envisager l'orientation vers un neurologue spécialisé dans les céphalées/centre de céphalées pour un conseil ambulatoire après une tentative infructueuse d'arrêt du médicament ou si le médecin généraliste et/ou le patient estiment que l'arrêt du médicament est difficile, sur base de facteurs tels que la perspicacité du patient, l'étendue de sa capacité à résoudre les problèmes (motivation et coopération) et la comorbidité.

Eigenbrodt 2021 préfère l'arrêt brutal des médicaments surutilisés (pas les opioïdes). Cela peut être géré dans le cadre des soins primaires, à moins qu'il ne s'agisse de médicaments créant une dépendance (par exemple, les opioïdes).

Il est recommandé d'orienter les patients souffrant de migraine chronique vers des soins spécialisés.

FR 2021 recommande pour la migraine chronique avec céphalée par surconsommation de médicaments, une médication prophylactique de première intention et conseille le retrait ambulatoire de la médication aiguë surconsommée.

#### Migraine menstruelle

FR 2021 recommande que le traitement et en particulier les interventions hormonales soient décidés par le médecin de premier recours et un gynécologue pour les femmes souffrant de migraines menstruelles gênantes.

#### Grossesse

SIGN 2022 recommande dans ses recommandations sur le valproate de sodium de demander des conseils supplémentaires sur la prophylaxie de la migraine pour les femmes enceintes ou qui prévoient une grossesse.

NICE 2021 recommande de demander l'avis d'un spécialiste si un traitement prophylactique de la migraine est nécessaire.

Le NHG 2021 recommande de consulter un neurologue en cas de symptômes graves pendant la grossesse et/ou l'allaitement et en cas d'effet insuffisant du traitement aigu.

Eigenbrodt 2021 précise que les triptans ne doivent être utilisés que sous la supervision stricte d'un spécialiste en raison des données limitées en matière de sécurité.

Eigenbrodt 2021 indique qu'il est préférable d'éviter le traitement prophylactique pendant la grossesse. En cas d'indication, les meilleures données disponibles soutiennent le propranolol ou, si le propranolol est contre-indiqué, l'amitriptyline. Ces deux médicaments doivent être utilisés sous la supervision d'un spécialiste.

FR 2021 recommande que les patientes soient prises en charge à la fois par un neurologue et un gynécologue en cas de migraine gênante pendant la grossesse.

## 5.8.2 Enfants

### Résumé

US\_treatment 2019 et US\_prevention 2021 fournissent de nombreuses recommandations sur la manière de conseiller les enfants, les adolescents et leurs familles. Par exemple, en ce qui concerne les habitudes saines en matière de migraine, y compris la modification du mode de vie, l'identification, la prévention et la résolution des facteurs déclencheurs et aggravants de la migraine, et l'évitement de la surconsommation de médicaments.

US\_prevention 2021 recommande de contrôler périodiquement l'efficacité des médicaments et les effets indésirables lors de la prescription de traitements préventifs de la migraine et d'informer le patient et sa famille sur les risques et les avantages de l'arrêt des médicaments préventifs une fois que le contrôle de la migraine est bien établi. Il existe peu d'informations sur le moment où le traitement préventif doit être arrêté, et le risque de rechute après l'arrêt varie.

NHG 2021 fournit des recommandations pour le suivi du traitement aigu des enfants qui sont en général similaires à celles des adultes. Par exemple, l'évaluation de l'efficacité du traitement aigu après 2 ou 3 crises.

Il existe toutefois quelques différences. Après l'échec du paracétamol ou de l'ibuprofène, les triptans sont recommandés comme troisième étape du traitement aigu. Mais pour les enfants de moins de 12 ans, il est recommandé de consulter un neurologue (pédiatrique) ou un pédiatre (voir la section "population spécifique - enfants"). (voir la section "population spécifique - enfants").

Les auteurs recommandent de consulter ou d'orienter vers un neurologue (pédiatrique) ou un pédiatre spécialisé dans les céphalées chez l'enfant en cas de doute sur le diagnostic, d'effet insuffisant du traitement aigu, d'instauration d'un traitement préventif.

Les auteurs recommandent aux enfants d'envisager une thérapie de relaxation ou d'être orientés vers un psychologue pour enfants si de nombreux symptômes persistent malgré l'éducation, le traitement médicamenteux et l'analyse par le neurologue ou le pédiatre.

### **Le cadre de soins et le rôle des autres professionnels de la santé**

Voir la guideline du NHG 2021 dans le paragraphe ci-dessus.

NHG 2021 indique que l'efficacité du traitement préventif est incertaine et que le propranolol, le candésartan et la flunarizine sont utilisés dans les soins de seconde ligne. Envisagez d'orienter le patient vers un spécialiste pour un traitement préventif en cas de fréquence élevée des crises ( $\geq 2$  par mois), de crises prolongées, d'inefficacité du traitement aigu ou d'absences fréquentes à l'école.

Eigenbrodt 2021 recommande d'orienter les patients vers un spécialiste si les médicaments ne suffisent pas à soulager la douleur.

## **5.9 Traitement non pharmacologique**

### **Résumé**

Il existe des différences entre les guides de pratique en ce qui concerne les recommandations relatives à l'acupuncture, à l'exercice physique et aux compléments alimentaires. Pour les dispositifs de neuromodulation : voir la section "dispositifs pour le traitement de la migraine".

En ce qui concerne l'acupuncture, NICE 2021 recommande d'envisager jusqu'à 10 séances d'acupuncture sur 5 à 8 semaines si le topiramate et le propranolol ne conviennent pas ou sont inefficaces. En outre, il recommande d'informer les patients que la riboflavine (400 mg une fois par jour) peut être efficace pour réduire la fréquence et l'intensité des migraines chez certaines personnes.

Ils déclarent qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour formuler une recommandation pour ou contre l'utilisation de thérapies manuelles, de thérapies psychologiques ou d'exercices pour le traitement prophylactique de la migraine.

NHG 2021 ne recommande pas l'acupuncture comme traitement préventif de la migraine.

Pour les enfants migraineux, ils recommandent d'envisager une thérapie de relaxation ou de s'adresser à un psychologue pour enfants si de nombreux symptômes persistent malgré l'éducation, le traitement médicamenteux et l'analyse du neurologue ou du pédiatre.

Eigenbrodt 2021 recommande de considérer les dispositifs neuromodulateurs, la thérapie biocomportementale et l'acupuncture comme des compléments aux traitements aigus et préventifs ou comme des traitements préventifs autonomes lorsque les médicaments sont contre-indiqués. Ils mentionnent également que, contrairement à la croyance populaire, il existe peu ou pas de preuves concernant la thérapie physique, la manipulation de la colonne vertébrale et les approches diététiques. Ils ne formulent aucune recommandation concernant d'autres options thérapeutiques, telles que la mélatonine, le magnésium et la riboflavine, car les preuves de leur efficacité sont limitées et leur utilisation dans la pratique clinique est restreinte.

FR-non-med\_2021 recommande l'exercice aérobique hebdomadaire comme alternative ou complément à la prophylaxie pharmacologique. Ils mentionnent que jusqu'à présent les preuves restent trop rares pour faire des recommandations sur le yoga.

Ils recommandent de proposer le co-enzyme Q10, la riboflavine à haute dose ou la mélatonine chez les patients souffrant de migraine épisodique qui demandent un traitement prophylactique avec des effets secondaires limités. Les plantes pour la prophylaxie de la migraine ne sont pas recommandées car la grande camomille n'a pas d'efficacité démontrée et la pétasite a une composition hétérogène comportant un risque d'hépatotoxicité. Ils mentionnent que les régimes spécifiques (sans gluten, sans lactose...) ne doivent pas être recommandés car les données sont trop rares.

Chez les patients souffrant de migraine épisodique qui demandent des traitements non pharmacologiques ou dont l'efficacité des traitements pharmacologiques est insuffisante, proposer l'acupuncture comme alternative ou complément à la prophylaxie pharmacologique.

Chez les patients souffrant de migraine épisodique ou chronique et présentant un niveau élevé de stress, d'anxiété ou d'incapacité induite par la migraine, proposer des thérapies comportementales (relaxation, biofeedback et thérapies cognitives comportementales) ou une réduction du stress basée sur la pleine conscience en tant que thérapie complémentaire aux traitements pharmacologiques.

## 5.10 Dispositifs pour le traitement de la migraine

### Résumé

SIGN 2022 souligne que peu d'essais ont été menés sur l'efficacité et la sécurité des dispositifs de traitement de la migraine. Aucune recommandation n'a été formulée. Ils décrivent certaines des rares données disponibles concernant la stimulation du nerf vague et la stimulation magnétique transcrânienne. Aucun essai randomisé n'a été trouvé pour la stimulation transcutanée du nerf supra-orbitaire.

Eigenbrodt 2021 recommande de considérer les dispositifs neuromodulateurs comme des compléments aux traitements aigus et préventifs ou comme un traitement préventif autonome lorsque les médicaments sont contre-indiqués. Il indique que certaines données probantes soutiennent l'utilisation de dispositifs neuromodulateurs non invasifs. Aucun autre détail n'a été fourni.

FR\_non-med\_2021 recommande de proposer des thérapies de neuromodulation aux patients souffrant de migraine épisodique qui demandent des traitements non pharmacologiques ou dont l'efficacité des traitements pharmacologiques est insuffisante. Elle privilégie la neuromodulation électrique à distance pour le traitement de la migraine aiguë et la stimulation électrique transcutanée supra-orbitaire pour la prévention de la migraine.

## 6 Traitement des crises de migraine aiguës chez l'adulte : résumé et conclusions de la revue de la littérature

### 6.1 Paracétamol

#### 6.1.1 Paracétamol vs placebo

<b>Paracetamol vs placebo for the acute treatment of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR VanderPluym 2021(1)			
Including Lipton 2000(14), Prior 2010(15)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	729 (2 studies)	Paracetamol: 57/366 Placebo: 30/363  <b>RR (95% CI): 1.89 (1.24 to 2.86)</b>  <b>SS in favour of paracetamol</b>  $I^2 = 0\%$	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; moderate risk randomization in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 24h</b>	729 (2 studies)	Paracetamol: 124/366 Placebo: 69/363  <b>RR (95% CI): 1.78 (1.38 to 2.30)</b>  <b>SS in favour of paracetamol</b>  $I^2 = 0.00\%$	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; moderate risk randomization in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b> (Improvement of pain from moderate to severe at baseline to mild or none or pain scale improved at least 50% from baseline at defined assessment time)	729 (2 studies)	Paracetamol: 177/366 Placebo: 109/363  <b>RR (95% CI): 1.61 (1.33 to 1.95)</b>  <b>SS in favour of paracetamol</b>  $I^2 = 0.00\%$	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; moderate risk randomization in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 24h</b> (Improvement of pain from moderate to severe at baseline to mild or none or pain scale improved at least 50% from	729 (2 studies)	Paracetamol: 196/366 Placebo: 114/363  <b>RR (95% CI): 1.71 (1.43 to 2.04)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; moderate risk randomization in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

baseline at defined assessment time)		<b>SS in favour of paracetamol</b>	
		$I^2=0.00\%$	
<b>Restored function at 2h</b> (No restriction to perform work or usual activities)	729 (2 studies)	Paracetamol: 76/366 Placebo: 42/363  <b>RR: 1.8; 95% CI: 1.27 to 2.54</b>  <b>SS in favour of paracetamol</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; moderate risk randomization in one study Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
<b>Restored function at 24h</b> (No restriction to perform work or usual activities)	729 (2 studies)	Paracetamol: 155/366 Placebo: 88/363  <b>RR: 1.75; 95% CI: 1.41 to 2.17</b>  <b>SS in favour of paracetamol</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; moderate risk randomization in one study Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain scale at 2h</b>	729 (2 studies)	<b>SMD (95% CI): 0.39 (0.25 to 0.54)</b>  <b>SS in favour of paracetamol</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; moderate risk randomization in one study Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain scale at 24h</b>	351 (1 study)	<b>SMD (95% CI): 0.31 (0.10 to 0.52)</b>  <b>SS in favour of paracetamol</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with moderate risk of bias for randomization Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Function scale at 2h</b>	378 (1 study)	<b>SMD (95% CI): 0.38 (0.18 to 0.59)</b>  <b>SS in favour of paracetamol</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 single study Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Serious adverse events</b>	194 (2 studies)	RR: 0.99; 95% CI 0.06 to 15.86  NS  $I^2= 0\%$	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; moderate risk randomization in one study; risk of missing data for serious adverse events Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1
<b>Total adverse events</b>	729 (2 studies)	RR: 0.82; 95% CI: 0.64 to 1.06;  NS  $I^2=0.00\%$	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; moderate risk randomization in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 5

Cette revue systématique de VanderPluym 2021 a recherché des RCT comparant un traitement pharmacologique abortif ou un traitement non pharmacologique non invasif à un placebo, aux soins habituels, à un autre traitement pharmacologique, à un traitement non pharmacologique non invasif,

à une liste d'attente, à l'absence de traitement ou à un contrôle de l'attention chez des adultes migraineux.

Deux RCT comparant le paracétamol au placebo et répondant à nos critères d'inclusion ont été trouvées.

Le paracétamol 1000 mg a été comparé au placebo.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : l'une des RCT présentait un risque modéré de biais lié à la randomisation.*

Chez **les adultes souffrant de migraine**, le **paracétamol** a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez **les adultes souffrant de migraine**, le **paracétamol** a permis **d'avantage de suppression durable de la douleur pendant 24h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez **les adultes souffrant de migraine**, le **paracétamol** a permis un **soulagement de la douleur après 2h** chez un plus grand nombre de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez **les adultes souffrant de migraine**, le **paracétamol** a permis un **soulagement durable de la douleur pendant 24h** chez un plus grand nombre de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez **les adultes souffrant de migraine**, le **paracétamol** a permis de **rétablir la fonction après 2h** chez un plus grand nombre de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez **les adultes souffrant de migraine**, le **paracétamol** a permis de **rétablir durablement la fonction pendant 24h** chez un plus grand nombre de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez **les adultes souffrant de migraine**, le **paracétamol** a permis une **amélioration plus importante sur l'échelle de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*



Chez **les adultes souffrant de migraine**, le **paracétamol** a permis une **amélioration durable** plus importante **sur l'échelle de la douleur pendant 24h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez **les adultes souffrant de migraine**, le **paracétamol** a permis une **amélioration** plus importante **sur l'échelle de fonctionnement après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le paracétamol et le placebo pour les **effets indésirables graves** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le paracétamol et le placebo pour **l'ensemble des effets indésirables** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

## 6.2 Acide acétylsalicylique

### 6.2.1 Acide acétylsalicylique vs placebo

<b>ASA vs placebo for the acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Kirthi 2013(16)			
Including Boureau 1994(17), Diener 2004a(18), Diener 2004b(19), Lange 2000(20), Lipton 2005(21), MacGregor 2002(22)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	2027 (6 studies)	Acetylsalicylic acid: 240/1008 (24%) Placebo: 117/1019 (11%)  <b>RR (95% CI): 2.1 (1.7 to 2.6)</b> NNT (95% CI): 8.1 (6.4 to 11)  <b>SS in favour of acetylsalicylic acid</b>  I <sup>2</sup> :0.0%	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in all studies, unclear randomization in 4 studies, unclear blinding in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Pain relief at 1h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	1288 (4 studies)	Acetylsalicylic acid: 236/641 (37%) Placebo: 99/647 (15%)  <b>RR (95% CI): 2.4 (2.0 to 3.0)</b> NNT (95% CI): 4.7 (3.8 to 5.9)  <b>SS in favour of acetylsalicylic acid</b>  I <sup>2</sup> :28%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	2027 (6 studies)	Acetylsalicylic acid: 525/1008 (52%) Placebo: 23/1019 (32%)  <b>RR (95% CI): 1.6 (1.5 to 1.8)</b> NNT (95% CI): 4.9 (4.1 to 6.2)  <b>SS in favour of acetylsalicylic acid</b>  I <sup>2</sup> :0.0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 4 studies, unclear blinding in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief over 24h</b> (Headache relief at 2 hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication)	1142 (3 studies)	Acetylsalicylic acid: 223/568 (39%) Placebo: 138/574 (24%)  <b>RR (95% CI): 1.6 (1.4 to 2.0)</b> NNT (95% CI): 6.6 (4.9 to 10)  <b>SS in favour of acetylsalicylic acid</b>  I <sup>2</sup> :0.0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 1 study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2h</b>	878 (4 studies)	Acetylsalicylic acid: 56% Placebo: 44%  <b>RR (95% CI): 1.3 (1.1 to 1.4)</b> NNT (95% CI): 9.0 (5.6 to 22)  <b>SS in favour of acetylsalicylic acid</b>  I <sup>2</sup> :84%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 3 studies, unclear blinding in one study Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of vomiting at 2h</b>	139 (3 studies)	Acetylsalicylic acid: 73% Placebo: 66%  RR (95% CI): 1.1 (0.94 to 1.3)  NS  I <sup>2</sup> :35%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 2 studies, unclear blinding in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Relief of photophobia at 2h</b>	1235 (5 studies)	Acetylsalicylic acid: 47% Placebo: 33%  <b>RR (95% CI): 1.4 (1.2 to 1.6)</b> NNT (95% CI): 7.7 (5.4 to 13)  <b>SS in favour of acetylsalicylic acid</b>  I <sup>2</sup> :68%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 3 studies, unclear blinding in one study Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	1217 (5 studies)	Acetylsalicylic acid: 49% Placebo: 34%  <b>RR (95% CI): 1.4 (1.3 to 1.7)</b> NNT (95% CI): 6.6 (4.9 to 10)  <b>SS in favour of acetylsalicylic acid</b>  I <sup>2</sup> :52%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 3 studies, unclear blinding in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Improvement of functional disability</b>	73 (1 study)	Acetylsalicylic acid: 22/53 Placebo: (3/61)  <b>RR (95% CI): 1.4 (1.3 to 1.7)</b> NNT (95% CI): 6.6 (4.9 to 10)  <b>SS in favour of acetylsalicylic acid</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	1881 (5 studies)	Acetylsalicylic acid: 44% Placebo: 63%  <b>RR (95% CI): 0.67 (0.61 to 0.73)</b> NNT to prevent (95% CI): 4.8 (3.9 to 6.0)  <b>SS in favour of acetylsalicylic acid</b>  I <sup>2</sup> :0.0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 3 studies, unclear blinding in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events over 24h</b>	1892 (5 studies)	Acetylsalicylic acid: 12% Placebo: 9% RR (95% CI): 1.3 (1.00 to 1.7)  NS  I <sup>2</sup> :4.0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 3 studies, unclear blinding in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 6

Cette revue systématique de Kirthi 2010 a recherché toutes les RCT en double aveugle comparant l'aspirine à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de migraine aigu chez l'adulte.

Six RCT comparant l'acide acétylsalicylique à un placebo et répondant à nos critères d'inclusion ont été trouvées.

Les études utilisant une dose unique d'aspirine en cas de douleur établie d'intensité au moins modérée ont été analysées séparément des études dans lesquelles le médicament a été pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament a été autorisée.

Tous les traitements ont été administrés par voie orale et lorsque les maux de tête étaient d'intensité modérée ou sévère, sauf dans une étude où jusqu'à 15 % des participants avaient des maux de tête "légers" au début de leur traitement.

Les doses d'acide acétylsalicylique de 900 mg et 1000 mg ont été jugées suffisamment similaires pour être combinées en vue de l'analyse. Différentes formulations ont été utilisées : comprimés oraux, formulations dispersibles dans la bouche ou effervescentes.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : toutes les RCT incluses présentaient un risque de biais peu clair concernant la dissimulation de l'attribution, 4 RCT présentaient un risque de biais peu clair concernant la randomisation et une RCT présentait un risque de biais peu clair concernant la mise en aveugle.*

Chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**AAS** a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo  
*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**AAS** a entraîné un **soulagement de la douleur après 1h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**AAS** a entraîné un **soulagement de la douleur après 2h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**AAS** a entraîné un **soulagement durable de la douleur pendant 24h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**AAS** a entraîné un **soulagement de la nausée après 2h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'AAS et le placebo pour le soulagement des **vomissements après 2h** chez les adultes souffrant d'une **crise de migraine d'intensité douloureuse modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**AAS** a entraîné un **soulagement de la photophobie** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**AAS** a entraîné un **soulagement de la phonophobie** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**AAS** a entraîné une **amélioration de l'incapacité fonctionnelle** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ASA** a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'AAS et le placebo en ce qui concerne **les effets indésirables sur 24h** chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

## 6.2.2 Acetylsalicylic acid vs ibuprofen

<b>ASA vs ibuprofen for the acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Kirthi 2013(16)			
Including Diener 2004b(19)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	212 (1 study)	Acetylsalicylic acid: 60/221 Ibuprofen: 70/211  <b>Insufficient data for analysis</b>	<b>Insufficient data</b>
<b>Pain relief at 1h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	212 (1 study)	Acetylsalicylic acid: 76/221 Ibuprofen: 65/211  <b>Insufficient data for analysis</b>	<b>Insufficient data</b>
<b>Pain relief at 2h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	212 (1 study)	Acetylsalicylic acid: 116/221 Ibuprofen: 127/211  <b>Insufficient data for analysis</b>	<b>Insufficient data</b>
<b>Use of rescue medication</b>	212 (1 study)	Acetylsalicylic acid: 99/221 Ibuprofen: 87/211  <b>Insufficient data for analysis</b>	<b>Insufficient data</b>
<b>Adverse events</b>	212 (1 study)	Acetylsalicylic acid: 36/221 Ibuprofen: 26/211  <b>Insufficient data for analysis</b>	<b>Insufficient data</b>

**Table 7**

Cette revue systématique de Kirthi 2010 a recherché toutes les RCT en double aveugle comparant l'aspirine à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de migraine aiguë chez les adultes.

Une RCT comparant l'acide acétylsalicylique à l'ibuprofène, et répondant à nos critères d'inclusion, a été trouvée.

Les études utilisant une dose unique d'aspirine dans le cas d'une douleur établie d'intensité au moins modérée ont été analysées séparément des études dans lesquelles le médicament a été pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament a été autorisée.

Tous les traitements ont été administrés lorsque les maux de tête étaient d'intensité modérée ou sévère.

Dans l'étude, l'acide acétylsalicylique 1000 mg a été comparé à l'ibuprofène 400 mg.

*Les auteurs ont calculé les ampleurs de l'effet et ont combiné les données pour l'analyse uniquement pour les comparaisons et les résultats pour lesquels il y avait au moins deux études et 200 participants. Comme une seule étude a été trouvée dans la revue systématique pour la comparaison entre l'acide acétylsalicylique et l'ibuprofène, aucune analyse des données n'a été effectuée.*

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer l'acide acétylsalicylique à l'ibuprofène.

### 6.2.3 Acetylsalicylic acid vs sumatriptan

<b>ASA vs sumatriptan for the acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Kirthi 2013(16)			
Including Diener 2004a(18), Diener 2004b(19)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	726 (2 studies)	Acetylsalicylic acid: 97/367 (26%) Sumatriptan: 116/359 (32%) RR (95% CI): 0.82 (0.65 to 1.03)  NS  I <sup>2</sup> :48%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in all studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	726 (2 studies)	Acetylsalicylic acid: 138/367 (38%) Sumatriptan: 85/359 (24%) <b>RR (95% CI): 1.6 (1.3 to 2.0)</b> NNT (95% CI) 7.2 (4.9 to 14)  <b>SS in favour of acetylsalicylic acid</b>  I <sup>2</sup> :16%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in all studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	726 (2 studies)	Acetylsalicylic acid: 188/367 (51%) Sumatriptan: 191/359 (53%) RR (95% CI): 0.96 (0.84 to 1.1)  NS  I <sup>2</sup> :0.0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in all studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	575 (2 studies)	Acetylsalicylic acid: 60% Sumatriptan 66%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b>

		RR (95% CI): 0.91 (0.80 to 1.03) NS I <sup>2</sup> :0.0%	Study quality: -1; unclear allocation concealment in all studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	540 (2 studies)	Acetylsalicylic acid: 63% Sumatriptan 65% RR (95% CI): 0.98 (0.86 to 1.1) NS I <sup>2</sup> :0.0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in all studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	726 (2 studies)	Acetylsalicylic acid: 44% Sumatriptan: 40% RR (95% CI): 1.1 (0.92 to 1.3) NS I <sup>2</sup> :0.0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in all studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events over 24h</b>	730 (2 studies)	Acetylsalicylic acid: 55/369 (15%) Sumatriptan: 64/361 (18%) RR (95% CI): 0.85 (0.61 to 1.2) NS I <sup>2</sup> :0.0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in all studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

**Table 8**

Cette revue systématique de Kirthi 2010 a recherché toutes les RCT en double aveugle comparant l'aspirine à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de migraine aiguë chez les adultes.

Deux RCT comparant l'acide acétylsalicylique au sumatriptan et répondant à nos critères d'inclusion ont été trouvés.

Les études utilisant une dose unique d'aspirine dans le cas d'une douleur établie d'intensité au moins modérée ont été analysées séparément des études dans lesquelles le médicament a été pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament a été autorisée.

Tout les traitements ont été administrés lorsque les maux de tête étaient d'intensité modérée ou sévère.

Les doses d'acide acétylsalicylique de 900 mg et 1000 mg ont été jugées suffisamment similaires pour être combinées en vue de l'analyse. Différentes formulations ont été utilisées : comprimés oraux, formulations dispersibles dans la bouche ou effervescentes, et comparées au sumatriptan 50 mg.



*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : les deux RCT incluses présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'AAS et le sumatriptan pour la **suppression de la douleur après 2h** chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**AAS** a entraîné un **soulagement de la douleur après 1h** chez un nombre de patients plus important par rapport au sumatriptan.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'ASA et le sumatriptan en ce qui concerne le **soulagement de la douleur après 2h** chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine d'intensité modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'ASA et le sumatriptan en ce qui concerne le **soulagement de la photophobie après 2h** chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine d'intensité modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'ASA et le sumatriptan for en ce qui concerne le **soulagement de la phonophobie après 2h** chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine d'intensité modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'ASA et le sumatriptan pour le **recours aux médicaments de secours** chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine d'intensité modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a pas de différence entre l'ASA et le sumatriptan en ce qui concerne **les effets indésirables** chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine d'intensité modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

## 6.3 AINS

### 6.3.1 Diclofénac vs placebo

<b>Diclofenac vs placebo for the acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: Derry 2013(23)			
Including DKSMMSG 1999(24), Diener 2006(25), Lipton 2010(26), Vecsei 2007(27)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>  (Number of attacks reduced to less than 20 mm on a 100 mm VAS)	1477 (2 studies)	Diclofenac: 195/873 (22%) Placebo: 67/604 (11%)  <b>RR (95% CI): 2.0 (1.6 to 2.6)</b> NNT (95% CI): 8.9 (6.7 to 13)  <b>SS in favour of diclofenac</b>  I <sup>2</sup> : 40%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 1 RCT and randomization in 1 RCT, unclear blinding and incomplete data in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b>  (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	1477 (2 studies)	Diclofenac : 482/873 (55%) Placebo: 236/604 (39%)  <b>RR (95% CI): 1.5 (1.3 to 1.7)</b> NNT (95% CI): 6.2 (4.7 to 9.1)  <b>SS in favour of diclofenac</b>  I <sup>2</sup> : 0.0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 1 RCT and randomization in 1 RCT, unclear blinding and incomplete data in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain free over 24h</b>  (headache relief at 2 hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication)	1578 (2 studies)	Diclofenac : 175/932 (19%) Placebo: 53/646 (8.2%)  <b>RR (95% CI): 2.3 (1.7 to 3.0)</b> NNT (95% CI): 9.5 (7.2 to 14)  <b>SS in favour of diclofenac</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 1 RCT and randomization in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Improvement of functional disability</b>	873 (2 studies)	Diclofenac : 143/431 Placebo: 62/442  <b>RR (95% CI): 2.36 (1.8 to 3.08)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 2 RCTs Consistency: ok

		NNT (95% CI): 5.2 (4.1 to 7.3)	Directness: ok Imprecision: ok
		<b>SS in favour of diclofenac</b>	
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Adverse events</b>	1578 (3 studies)	Diclofenac : 109/596 (18%) Placebo: 78/479 (16%)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 2 RCTs and randomization in 3 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		RR (95% CI): 1.1 (0.86 to 1.5)	
		NS	
		I <sup>2</sup> : 20%	

**Table 9**

Cette revue systématique de Derry 2013 a recherché des RCT en double aveugle comparant le diclofénac à un placebo ou à un contrôle actif pour le traitement aigu d'un épisode de migraine chez l'adulte.

4 RCT comparant le diclofénac à un placebo ont été trouvées.

Les auteurs ont analysé les études utilisant une dose unique de diclofénac en cas de douleur établie d'intensité au moins modérée séparément des études dans lesquelles le médicament était pris avant que la douleur ne soit bien établie, ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament était autorisée.

Dans une étude, les participants ont reçu l'instruction d'attendre que l'intensité de la douleur soit modérée ou sévère avant de prendre le médicament à l'étude, et dans deux autres, la grande majorité (90 %) avait au moins une douleur modérée au départ, de sorte que ce groupe a été analysé ensemble.

Dans une RCT, la majorité des participants ont pris une deuxième dose. Les auteurs n'ont pas combiné les différents schémas posologiques pour l'analyse. Nous ne rapportons pas cette étude car il s'agit d'un schéma posologique différent qui ne répond pas à nos critères d'inclusion.

Les résultats présentés dans cette MA concernent le diclofénac potassique 50 mg. Les données étaient insuffisantes pour analyser la dose de 100 mg par rapport au placebo.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : trois des RCT présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la randomisation et la dissimulation de l'attribution. Une RCT présentait un risque de biais peu clair en ce qui concerne la mise en aveugle et des données incomplètes pour les certains critères d'évaluation.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le diclofénac** a permis **davantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

**GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE**

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **diclofénac** a entraîné **un soulagement de la douleur après 2h chez un nombre de patients plus important** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **diclofénac** a permis **d'avantage de suppression durable de la douleur pendant 24h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **diclofénac** a entraîné **une amélioration de l'incapacité fonctionnelle** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le diclofénac et le placebo ce qui concerne **les effets indésirables** chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine d'intensité modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

### 6.3.2 Ibuprofène vs placebo

<b>Ibuprofen 200 mg vs placebo for the acute treatment of migraine of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Rabbie 2013(28)			
Including Codispoti 2001(29), Kellstein 2001(30)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	777 (2 studies)	Ibuprofen: 84/414 (20%) Placebo: 36/363 (10%)  <b>RR (95% CI): 2.0 (1.4 to 2.8)</b> <b>NNT (95% CI): 9.7 (6.5 to 18)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  <b>I<sup>2</sup>: 0%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Pain relief at 2h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	777 (2 studies)	Ibuprofen: 217/414 (52%) Placebo: 133/363 (37%)  <b>RR (95% CI): 1.4 (1.2 to 1.6)</b> <b>NNT (95% CI): 6.3 (4.4 to 11)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  <b>I<sup>2</sup>: 0%</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	777 (2 studies)	Ibuprofen: 141/414 (34%) Placebo: 83/363 (23%)  <b>RR (95% CI): 1.5 (1.2 to 1.8)</b> <b>NNT (95% CI): 8.9 (5.7 to 20)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  <b>I<sup>2</sup>: 0%</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24h</b> (headache relief at 2 hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication)	340 (1 study)	Ibuprofen: 54% Placebo: 35%  <b>No analysis provided</b>	Insufficient data
<b>Relief of nausea at 2h</b>	429 (2 studies)	Ibuprofen: 115/234 Placebo: 70/195  <b>RR (95% CI): 1.33 (1.06 to 1.67)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  <b>I<sup>2</sup>: 0%</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	751 (2 studies)	Ibuprofen: 102/401 Placebo: 62/350  <b>RR (95% CI): 1.4 (1.05 to 1.85)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  <b>I<sup>2</sup>: 0%</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	724 (2 studies)	Ibuprofen: 113/386 Placebo: 68/338  <b>RR (95% CI): 1.4 (1.08 to 1.82)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		<b>I<sup>2</sup>: 0%</b>	
<b>Improvement of functional disability</b>	757 (2 studies)	Ibuprofen: 187/406 Placebo: 104/351  <b>RR (95% CI): 1.4 (1.18 to 1.66)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  <b>I<sup>2</sup>: 0%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	777 (2 studies)	Ibuprofen: 112/414 Placebo: 1147/363  <b>RR (95% CI): 0.7 (0.58,0.86)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  <b>I<sup>2</sup>: 55%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events over 24h</b>	780 (2 studies)	Ibuprofen: 90/416 (22%) Placebo: 101/364 (28%)  RR (95% CI): 0.85 (0.67 to 1.1)  NS  <b>I<sup>2</sup>: 0%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 10

<b>Ibuprofen 400 mg vs placebo for the acute treatment of migraine of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Rabbie 2013(28)			
Including Codispoti 2001(29), Diener 2004(31), Goldstein 2006(32), Misra 2004(33), Misra 2007(34), Saper 2006(35), Kellstein 2001(30), Sandrini 1998(36)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	2575 (6 studies)	Ibuprofen: 401/1553 (26%) Placebo: 128/1042 (12%)  <b>RR (95% CI): 1.9 (1.6 to 2.3)</b> <b>NNT (95% CI): 7.2 (5.9 to 9.2)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  <b>I<sup>2</sup>: 81%</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 4 RCTs; unclear randomization in 2 RCTs, unclear blinding in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency:- 1 Directness: ok Imprecision: ok

<b>Pain relief at 2h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	1815 (7 studies)	Ibuprofen: 528/931 (57%) Placebo: 224/884 (25%)  <b>RR (95% CI): 2.2 (1.9 to 2.5)</b> <b>NNT (95% CI): 3.2 (2.8 to 3.7)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  I <sup>2</sup> : 90%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 3 RCTs; unclear randomization in 1 RCT, unclear blinding in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	1269 (4 studies)	Ibuprofen: 226/655 (35%) Placebo: 108/614 (18%)  <b>RR (95% CI): 1.9 (1.5 to 2.3)</b> <b>NNT (95% CI): 5.9 (4.6 to 8.2)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  I <sup>2</sup> : 77%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 2 RCTs, unclear randomization in 1 RCT Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain free over 24h</b> (headache relief at 2 hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication)	376 (1 study)	Ibuprofen: 18% Placebo: 3%  No analysis provided	Insufficient data
<b>Sustained pain relief over 24h</b> (headache relief at 2 hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication)	879 (4 studies)	Ibuprofen: 208/467 (45%) Placebo: 80/412 (19%)  <b>RR (95% CI): 2.2 (1.8 to 2.7)</b> <b>NNT (95% CI): 4.0 (3.2 to 5.2)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  I <sup>2</sup> : 75%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 2 RCTs, unclear randomization in 1 RCT, unclear blinding in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2h</b>	336 (3 studies)	Ibuprofen: 170/328 Placebo: 102/306  <b>RR (95% CI): 1.54 (1.27 to 1.86)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  I <sup>2</sup> : 30%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in and randomization in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of vomiting at 2h</b>	93 (2 studies)	Ibuprofen: 40/44 Placebo: 30/49	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b>

		<b>RR (95% CI): 1.53 (1.21 to 1.92)</b> <b>SS in favour of ibuprofen</b> I <sup>2</sup> : 86%	Study quality: -1 unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	1328 (4 studies)	Ibuprofen: 260/689 Placebo: 159/639  <b>RR (95% CI): 1.51 (1.29 to 1.77)</b> <b>SS in favour of ibuprofen</b>  I <sup>2</sup> : 43%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 2 RCTs, unclear randomization in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	1261 (4 studies)	Ibuprofen: 274/652 Placebo: 159/609  <b>RR (95% CI): 1.63 (1.39 to 1.90)</b> <b>SS in favour of ibuprofen</b>  I <sup>2</sup> : 21%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 2 RCTs, unclear randomization in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Improvement of functional disability</b>	114 (3 studies)	Ibuprofen: 245/583 Placebo: 129/531  <b>RR (95% CI): 1.61 (1.38 to 1.89)</b> <b>SS in favour of ibuprofen</b>  I <sup>2</sup> : 78%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in and randomization in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	1815 (7 studies)	Ibuprofen: 353/931 Placebo: 516/884  <b>RR (95% CI): 0.67 (0.61 to 0.74)</b> <b>SS in favour of ibuprofen</b>  I <sup>2</sup> : 66%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 3 RCTs; unclear randomization in 1 RCT, unclear blinding in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events over 24h</b>	1767 (7 studies)	Ibuprofen: 231/1557 (15%) Placebo: 206/1079 (19%)  RR (95% CI): 0.97 (0.82 to 1.2) NS I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 4 RCTs; unclear randomization in 2 RCTs, unclear blinding in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 11



<b>Ibuprofen 600 mg vs placebo for the acute treatment of migraine of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Rabbie 2013(28)			
Including Kellstein 2001(30)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	340 (1 study)	Ibuprofen: 58/198 Placebo: 19/142  <b>RR (95% CI): 2.19 (1.37 to 3.51)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b>  (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	340 (1 study)	Ibuprofen: 142/198 Placebo: 71/142  <b>RR (95% CI): 1.43 (1.19 to 1.73)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Table 12

Cette revue systématique de Rabbie 2013 a recherché toutes les RCT en double aveugle qui comparaient l'ibuprofène à un placebo ou à un contrôle actif pour le traitement aigu d'une crise de migraine chez l'adulte.

9 RCT ayant comparé l'ibuprofène à un placebo ont été trouvées. Rabbie 2013 a combiné les résultats pour l'ibuprofène 200 mg (2 études), l'ibuprofène 400 mg (8 études) et l'ibuprofène 600 mg (1 étude) séparément.

Les auteurs ont analysé les études utilisant une dose unique d'ibuprofène en cas de douleur établie d'intensité au moins modérée séparément des études dans lesquelles le médicament a été pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament a été autorisée.

Toutes les études ont traité une crise avec une dose unique du médicament étudié lorsque la douleur était d'une intensité au moins modérée.

Une étude fournissant des données pour tous les dosages a utilisé une formulation orale de type "liquigel" (ibuprofène potassique solubilisé), et une étude fournissant des données pour le dosage de 400 mg a utilisé de l'ibuprofène arginine par voie orale. Les autres études ont utilisé un comprimé oral standard.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : Deux des études ne répondaient pas à nos critères d'inclusion en ce qui concerne la taille de l'échantillon ; parmi les études restantes, quatre présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la*

*dissimulation de l'attribution, deux présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la randomisation, une RCT présentait un risque de biais peu clair en ce qui concerne la mise en aveugle et une étude présentait des données incomplètes sur certains critères d'évaluation. L'hétérogénéité était élevée pour certains résultats.*

### **Ibuprofène 200 mg**

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 200 mg** a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 200 mg** a entraîné un **soulagement de la douleur après 2h** chez un nombre de patients plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 200 mg** a entraîné un **soulagement de la douleur après 1h** chez un nombre de patients plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer l'**ibuprofène 200 mg** et placebo pour le **soulagement durable de la douleur pendant 24h**.

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 200 mg** a entraîné un **soulagement des nausées après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 200 mg** a entraîné un **soulagement de la photophobie après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 200 mg** a entraîné un **soulagement de la photophobie après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 200 mg** a entraîné une **amélioration de l'incapacité fonctionnelle** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 200 mg** a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène 200 mg et le placebo en ce qui concerne les **effets indésirables sur 24h** chez les **adultes** souffrant d'une crise de migraine d'intensité modérée à sévère.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

### **Ibuprofène 400 mg**

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 400 mg** a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 400 mg** a entraîné un **soulagement de la douleur après 2h** chez un **nombre de patients plus important** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 400 mg** a entraîné un **soulagement de la douleur après 1h** chez un nombre de patients plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer l'ibuprofène 400 mg et le placebo **pour la suppression durable de la douleur pendant 24h**

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 400 mg** a entraîné un **soulagement durable de la douleur pendant 24h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 400 mg** a entraîné un **soulagement des nausées après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 400 mg** a entraîné un **soulagement des vomissements après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 400 mg** a entraîné un **soulagement de la photophobie après 2h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 400 mg** a entraîné un **soulagement de la phonophobie après 2h** chez plus de patients que le placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 400 mg** a entraîné une **amélioration de l'incapacité fonctionnelle** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 400 mg** a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'**ibuprofène 400 mg** et le placebo en ce qui concerne les **effets indésirables sur 24h** chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

### **Ibuprofène 600 mg**

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 600 mg** a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, l'**ibuprofène 600 mg** a entraîné un **soulagement de la douleur après 2h** chez un nombre de patients plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

### **6.3.3 Naproxène vs placebo**

<b>Naproxen vs placebo for the acute treatment of migraine attacks of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: Law 2013(37)			
Including Brandes 2007 (study 1 and 2)(38), Smith 2005(39), Wentz 2008(40)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	2149 (4 studies)	Naproxen: 17% (183/1064) Placebo: 8.5% (92/1085)  <b>RR (95% CI): 2.0 (1.6 to 2.6)</b> NNT (95%CI): 11 (8.7 to 17)  <b>SS in favour of naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 59%	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 3 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	2149 (4 studies)	Naproxen: 45% (482/1064) Placebo: 29% (311/1085)  <b>RR (95% CI): 1.6 (1.4 to 1.8)</b> NNT (95%CI): 6 (4.8 to 7.9)  <b>SS in favour of naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 3 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24h</b> (Pain-free within two hours, with no use of	2149 (4 studies)	Naproxen: 12% (129/1064) Placebo: 6.7% (73/1085)  <b>RR (95% CI): 1.8 (1.4 to 2.4)</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and

rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)		NNT (95%CI): 19 (13 to 34) <b>SS in favour of naproxen</b> I <sup>2</sup> : 62%	randomization in 3 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24 h (PO)</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	2149 (4 studies)	Naproxen: 30% (315/1064) Placebo: 18% (190/1085)  <b>RR (95% CI): 1.7 (1.5 to 2.0)</b> NNT (95%CI): 8.3 (6.4 to 12)  <b>SS in favour of naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 3 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2h</b>	782 (3 studies)	Naproxen: 156/398 Placebo: 88/384  <b>RR (95% CI): 1.73 (1.38 to 2.16)</b>  <b>SS in favour of naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 70%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 2 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	1342 (3 studies)	Naproxen: 215/666 Placebo: 126/676  <b>RR (95% CI): 1.73 (1.43 to 2.10)</b>  <b>SS in favour of naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 2 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	1313 (3 studies)	Naproxen: 221/637 Placebo: 140/676  <b>RR (95% CI): 1.68 (1.40 to 2.01)</b>  <b>SS in favour of naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 2 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of functional disability at 2h</b>	1346 (3 studies)	Naproxen: 131/667 Placebo: 62/679  <b>RR (95% CI): 2.14 (1.62 to 2.84)</b>  <b>SS in favour of naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 2 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Adverse events</b>	2174 (4 studies)	Naproxen: 15% (165/1078) Placebo: 12% (128/1096)  <b>RR (95% CI): 1.3 (1.1 to 1.6)</b> NNH (95%CI): 28 (15 to 132)  <b>SS in favour of placebo (more adverse events with naproxen)</b>  I <sup>2</sup> : 48%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 3 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	2149 (4 studies)	Naproxen: 440/1064 Placebo: 630/1085  <b>RR (95% CI): 0.71 (0.65 to 0.78)</b>  <b>SS in favour of naproxen (less rescue medication with naproxen)</b>  I <sup>2</sup> : 48%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 3 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

**Table 13**

Cette revue systématique de Law 2013 a recherché toutes les RCT en double aveugle qui comparaient le naproxène à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode aigu de migraine chez l'adulte.

4 RCT ont été trouvées, qui comparaient le naproxène au placebo.

Les auteurs ont analysé les études utilisant une dose unique de naproxène dans le cas d'une douleur établie d'intensité au moins modérée, séparément des études dans lesquelles le médicament était pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament était autorisée.

Dans toutes les études, le médicament devait être pris lorsque l'intensité de la douleur était au moins modérée.

Pour l'analyse des études contrôlées par placebo, les auteurs ont choisi de combiner les résultats des trois études utilisant le naproxène 500 mg avec ceux de l'étude utilisant le naproxène 825 mg.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : Dans 3 RCT, la randomisation et la dissimulation de l'attribution n'étaient pas claires ; dans 2 RCT, la mise en aveugle n'était pas claire.*

Chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **naproxène** a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **naproxène** a entraîné un **soulagement de la douleur après 2h** chez un nombre de patients plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **naproxène** a permis une **suppression durable de la douleur pendant 24h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **naproxène** a entraîné un **soulagement durable de la douleur pendant 24h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **naproxène** a entraîné un **soulagement des nausées après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **naproxène** a entraîné **soulagement de la photophobie après 2h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **naproxène** a entraîné un **soulagement de la phonophobie après 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **naproxène** a entraîné un **soulagement de l'incapacité fonctionnelle après 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*



Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le naproxène a entraîné plus d'effets indésirables** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le naproxène a permis de réduire le recours aux médicaments de secours** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

### 6.3.4 Diclofénac vs sumatriptan

<b>Diclofenac vs sumatriptan for the acute treatment of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Xu 2016(41)			
Including DKSMMSG 1999(24)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 1 h</b>	115 (1 study)	OR (95% CI): 1.19 (0.54 to 2.63)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Absence of nausea at 2 h</b>	115 (1 study)	OR (95% CI): 1.25 (0.87 to 1.81)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -2; single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine recurrence</b>	115 (1 study)	OR (95% CI): 0.88 (0.54 to 1.43)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -2; single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	115 (1 study)	<b>OR (95% CI): 0.43 (0.26 to 0.71)</b>  <b>SS in favour of diclofenac (fewer AE with diclofenac)</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -2; single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

**Table 14**

Dans cette NMA, les auteurs ont effectué une revue systématique de la littérature pour les RCT en double aveugle qui comparaient les AINS et les triptans. Ils ont d'abord réalisé une méta-analyse

classique par paires, qui compare directement chaque paire de traitements, puis la MA « en raseau » a été réalisée pour chaque critère d'évaluation. Dans ce document, nous n'avons rapporté que les données issues de comparaisons directes.

Une RCT a été trouvée qui comparait le diclofénac au sumatriptan.  
Le médicament a été pris dès les premiers signes d'une crise de migraine.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il s'agit d'une étude unique de petite taille dont le risque de biais concernant la randomisation et la dissimulation de l'attribution n'est pas clair. Le taux d'attrition était élevé : 20 %, 12 % pour des raisons autres que l'absence de céphalées qualifiantes.*

Il n'y a **pas de différence** entre le diclofénac et le sumatriptan pour **l'absence de douleur à 1h** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le diclofénac et le sumatriptan for pour **l'absence de nausées à 2h** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le diclofénac et le sumatriptan pour **la récurrence de la crise** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **diclofénac** a entraîné **moins d'effets indésirables** par rapport au sumatriptan.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

### 6.3.5 Ibuprofène vs rizatriptan

Ibuprofen vs rizatriptan for the acute treatment of migraine in adults			
Bibliography: SR Xu 2016(41)			
Including Misra 2007(34)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Pain free at 2 h</b>	155 (1 study)	OR (95% CI): 0.86 (0.40 to 1.85)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2; single small study with unclear allocation concealment and blinding Consistency: na Directness: -1, study included patients as young as 16 y Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b>	155 (1 study)	OR (95% CI): 0.72 (0.39 to 1.35)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2; single small study with unclear allocation concealment and blinding Consistency: na Directness: -1, study included patients as young as 16 y Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	(155 (1 study))	OR (95% CI): 1.75 (0.82, 3.74)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2; single small study with unclear allocation concealment and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Adverse events</b>	155 (1 study)	OR (95% CI): 0.91 (0.33, 2.53)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2; single small study with unclear allocation concealment and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1

**Table 15**

Dans cette NMA, les auteurs ont effectué une revue systématique de la littérature pour les RCT en double aveugle qui comparaient les AINS et les triptans. Ils ont d'abord réalisé une méta-analyse classique par paires, qui compare directement chaque paire de traitements, puis la MA « en raseau » a été réalisée pour chaque critère d'évaluation. Dans ce document, nous n'avons rapporté que les données issues de comparaisons directes.

Une seule RCT a été trouvée qui comparait l'ibuprofène au rizatriptan. L'ibuprofène 400 mg a été comparé au rizatriptan 10 mg.

Le médicament devait être pris lorsque l'intensité de la douleur était au moins modérée.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il s'agit d'une petite étude unique dont le risque de biais n'est pas clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution et la mise en aveugle. Cette étude s'est décrite comme étant en double aveugle, mais a utilisé des traitements qui étaient potentiellement distinguables s'ils étaient directement comparés. Elle a traité deux attaques ou plus avec des doses uniques du même médicament étudié. La manière dont les données relatives aux crises multiples ont été combinées dans ces études n'est pas claire. Le niveau de preuve a également été abaissé en ce qui concerne le caractère direct, car cette étude a porté sur des patients âgés de 16 ans.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le rizatriptan pour **l'absence de douleur à 2h** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.

Il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le rizatriptan pour le **soulagement de la douleur après 2h** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.

Il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le rizatriptan le **recours à des médicaments de secours** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.

Il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le rizatriptan **pour les effets indésirables** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.

### 6.3.6 Ibuprofène vs sumatriptan

<b>Ibuprofen vs sumatriptan for the acute treatment of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Xu 2016(41)			
Including Diener 2004(31)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 1 h</b>	312 (1 study)	OR (95% CI): 1.87 (0.90 to 3.89) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1 h</b>	312 (1 study)	OR (95% CI): 1.30 (0.87 to 1.96) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 2h</b>	312 (1 study)	OR (95% CI): 0.90 (0.62 to 1.30) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment Consistency: na Directness: ok

			Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b>	312 (1 study)	OR (95% CI): 1.09 (0.80 to 1.49)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	312 (1 study)	OR (95% CI): 1.01 (0.71 to 1.43)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine recurrence</b>	312 (1 study)	OR (95% CI): 0.84 (0.53 to 1.32)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	312 (1 study)	OR (95% CI): 1.07 (0.07 to 17.2)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1

**Table 16**

Dans cette NMA, les auteurs ont effectué une revue systématique de la littérature pour les RCT en double aveugle qui comparaient les AINS et les triptans. Ils ont d'abord réalisé une méta-analyse classique par paires, qui compare directement chaque paire de traitements, puis la MA « en raseau » a été réalisée pour chaque critère d'évaluation. Dans ce document, nous n'avons rapporté que les données issues de comparaisons directes. Une seule RCT a été trouvée qui comparait l'ibuprofène au sumatriptan.

Le médicament devait être pris lorsque l'intensité de la douleur était au moins modérée.

L'ibuprofène 400 mg a été comparé au sumatriptan 50 mg.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il s'agit d'une étude unique dont le risque de biais concernant la dissimulation de l'attribution n'est pas clair.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le sumatriptan pour **l'absence de douleur à 1h** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le sumatriptan pour **le soulagement de la douleur à 1h** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.

Il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le sumatriptan pour l'**absence de douleur à 2h** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.

Il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le sumatriptan pour le **soulagement de la douleur après 2h** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.

Il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le sumatriptan pour le **recours à des médicaments de secours** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.

Il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le sumatriptan pour la **récidive de la crise** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.

Il n'y a **pas de différence** between l'ibuprofène and sumatriptan pour les **effets indésirables** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

### 6.3.7 Naproxène vs sumatriptan

Naproxen vs sumatriptan for the acute treatment of migraine of moderate to severe baseline pain intensity in adults			
Bibliography: Law 2013(37)			
Including Smith 2005(39)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain free at 2 h	474 (1 study)	Naproxen: 45/248 (18%) Sumatriptan: 45/226 (20%)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na

<b>Pain relief at 2 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	474 (1 study)	Naproxen: 114/248 (46%) Sumatriptan: 111/226 (49%)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Sustained pain-free over 24h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	474 (1 study)	Naproxen: 30/248 (12%) Sumatriptan: 25/226 (11%)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Sustained pain relief over 24 h</b>  (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	474 (1 study)	Naproxen: 62/248 (25%) Sumatriptan: 66/226 (29%)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Use of rescue medication</b>	474 (1 study)	Naproxen: 129/248 Sumatriptan: 115/226  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Adverse events within 24 h</b>	474 (1 study)	Naproxen: 43/250 (17%) Sumatriptan: 55/229 (24%)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na

**Table 17**

Cette revue systématique de Law 2013 a recherché toutes les RCT en double aveugle qui comparaient le naproxène à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode aigu de migraine chez l'adulte.

1 RCT a été trouvée qui comparait le naproxène au sumatriptan. Le naproxène 500 mg a été comparé au sumatriptan 50 mg.

Les auteurs ont analysé les études utilisant une dose unique de naproxène dans le cas d'une douleur établie d'intensité au moins modérée, séparément des études dans lesquelles le médicament a été pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament a été autorisée.

Le médicament devait être pris lorsque l'intensité de la douleur était au moins modérée.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il s'agit d'une étude unique dont le risque de biais n'est pas clair en ce qui concerne la randomisation et la dissimulation de l'attribution.*

Il n'y a **pas de différence** entre le naproxène et le sumatriptan pour l'**absence de douleur à 2h** chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le naproxène et le sumatriptan pour le **soulagement de la douleur après 2h** chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le naproxène et le sumatriptan pour l'**absence durable de douleur pendant 24 heures** chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le naproxène et le sumatriptan pour le **soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le naproxène et le sumatriptan pour le **recours à un médicament de secours** chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le naproxène et le sumatriptan **pour les effets indésirables sur 24h** chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

### 6.3.8 Naproxène vs naratriptan



Une revue systématique de Law 2013 a recherché toutes les RCT en double aveugle qui comparaient le naproxène à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode aigu de migraine chez l'adulte.

2 RCT ont été trouvées qui comparaient le naproxène au naratriptan, mais elles ne répondaient pas à nos critères d'inclusion (elles ne rapportaient aucun de nos critères d'évaluation présélectionnés, et n'avaient pas de données utilisables- seulement des données combinées pour toutes les crises sur 12 semaines).

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer le naproxène au naratriptan

## 6.4 Associations avec la caféine

### 6.4.1 Paracétamol + AAS + caféine vs placebo

<b>APC vs placebo for the treatment of a migraine attack in adults</b>			
Bibliography: Diener 2022(42)			
Including Lipton 1998 (study 1, 2 and 3)(43), Goldstein 2005(44), Diener 2005(45), Goldstein 2006(46), Novartis 2012(47)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b> (Pain reduced from “severe” or “moderate” to “no pain” pain reduced by 90% from baseline)	2934 (6 studies)	APC: 567/1879 ; median:19.6% (95% CI: 12.9 to 29.9) Placebo: 141/1055 ; median: 9%  <b>RR: 2.2 (95% CI: 1.5 to 3.1)</b> NNT: 9.4 (95% CI 4.8–25.6)  <b>SS in favour of APC</b>  I <sup>2</sup> : 82%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache relief at 2 h</b> (Pain reduced from “severe” or “moderate” to “mild” or “no pain”, or pain reduced by 50% from baseline)	1771 (5 studies)	APC: 679/1025 ; median: 54.3% (95% CI: 48.7 to 60.2) Placebo: 265/746 ; median: 31.2% <b>RR: 1.7 (95% CI: 1.6 to 1.9)</b> NNT: 4.3 (95% CI: 3.4 to 5.7)  <b>SS in favour of APC</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Pain free at 1 h</b> (Pain reduced from “severe” or “moderate” to “no pain” pain reduced by 90% from baseline)	2565 (5 studies)	APC: 159/1631 ; median: 7.4% (95% CI: 5.1 to 10.6) Placebo: 36/934 ; median : 4.1% <b>RR: 1.80 (95% CI: 1.25 to 2.58)</b>  <b>SS in favour of APC</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache relief at 1 h</b> (Pain reduced from “severe” or “moderate” to “mild” or “no pain”, or pain reduced by 50% from baseline)	1771 (5 studies)	APC: 420/1025 ; median: 36.3 (95 % CI: 30.6to 43.1) Placebo: 142/746 ; median: 17.8 <b>RR: 2.04 (95 % CI: 1.72 to 2.42)</b>  <b>SS in favour of APC</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>No/little functional disability at 2 h</b>	1691 (4 studies)	APC: 542/975 Placebo: 237/716 <b>RR: 1.74 (95% CI: 1.53 to 1.98)</b>  <b>SS in favour or APC</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>No nausea at 2h</b>	1587 (4 studies)	APC: 552/850 Placebo: 426/737 <b>RR:1.10 (95% CI:1.00 to 1.20)</b> <b>p = 0.04</b> <b>SS</b>  I <sup>2</sup> : 26 %	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>No photophobia at 2h</b>	1587 (4 studies)	APC: 328/849; median: 30.1% (95% CI: 20.6–44.2) Placebo: 153/738 ; median: 17.0% <b>RR: 1.77 (1.21 to 2.60)</b>  <b>SS in favour of APC</b>  I <sup>2</sup> : 81%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>No phonophobia at 2h</b>	1586 (4 studies)	APC: 351/849 ; median: 33.0% (95% CI: 23.9 to 45.8)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1

		Placebo: 173/737 ; median:19.9% <b>RR: 1.66 (95% CI: 1.20 to 2.30)</b>  <b>SS in favour of APC</b>  I <sup>2</sup> : 78%	Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	1323 (4 studies)	No pooled data: <u>Lipton 1998: (3 studies)</u> APC: 12.5% Placebo: 27.2% <i>p</i> < 0.001  <b>SS in favour of APC</b>  <u>Goldstein 2005: 1 study</u> APC: 1.5% Placebo: 14.3% <i>p</i> = 0.043  <b>SS in favour of APC</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: na
<b>Adverse events</b>	3202 (6 studies)	APC: 226/2078 ; median: 18.5% (95%-CI: 14.5 to 23.48) Placebo: 88/1124 ; media: 10.8% <b>RR: 1.71 (95%CI: 1.3 to 2.2)</b> RD: 7.7% (95%-CI: 3.7–12.6)  <b>SS in favour of placebo</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

**Table 18**

Cette revue systématique réalisée par Diener 2022 a recherché des RCT comparant une combinaison de paracétamol, d'acide acétylsalicylique (AAS) et de caféine ("APC") à un placebo pour traiter une crise de migraine avec une intensité de douleur au moins modérée.

Sept RCT comparant l'APC au placebo ont été trouvées.

Dans toutes les études, les médicaments ont été pris lorsque la douleur de la crise de migraine traitée était modérée ou sévère. Les études ont examiné deux comprimés des combinaisons APC habituelles, correspondant à 500/400/100 mg d'aspirine/paracétamol/caféine, ou 500/500/130 mg.

*Les études incluses, telles qu'évaluées par Diener 2022, sont d'une qualité méthodologique moyenne. Une étude avait un échantillon de très petite taille dans le groupe placebo.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la **combinaison APC** a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la **combinaison APC** a entraîné un **soulagement de la douleur après 2h chez un nombre de patients plus important** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, **APC la combinaison APC** a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 1h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la **combinaison APC** a entraîné un **soulagement de la douleur après 1h** chez un nombre de patients plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la **combinaison APC** a permis **d'augmenter le nombre de participants ne présentant aucun/peu de handicap fonctionnel** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la **combinaison APC** a permis **d'augmenter le nombre de participants n'ayant pas de nausées à 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la **combinaison APC** a permis **d'augmenter le nombre de participants ne présentant pas de photophobie à 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la **combinaison APC** a permis **d'augmenter le nombre de participants ne souffrant pas de phonophobie à 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la **combinaison APC** a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les adultes présentant une crise de migraine, la combinaison APC a entraîné plus d'effets indésirables par rapport au placebo.

GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.

#### 6.4.2 Paracétamol + AAS + caféine vs paracétamol + AAS

APC vs paracetamol + ASA for the treatment of a migraine attack in adults			
Bibliography: RCT Diener 2005(45)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Time to 50% pain relief (PO)</b>  (pain intensity recorded on a 100 mm visual analogue scale)	980 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 1h5min PAR+ASA: 1h13min p = 0.0181  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>Time until reduction of pain intensity to 10 mm VAS(PO).</b>	980 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 1h56min PAR+ASA: 2h25min  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>Pain intensity difference at 2h relative to baseline</b> (mm on a 100 mm visual analogue scale)	980 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 44.7 PAR+ASA: 40.2  <b>Difference: -4.6 (-7.4 to -1.7)</b> <b>p = 0.0019</b>  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>% patients with impairment of daily activities at 2h</b> (somewhat, greatly, impossible activity)	980 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 34.6%, 10.6%, 0.8% PAR+ASA: 39.4%, 10%, 1.2% p = 0.0813  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na

<b>% of patients with any adverse events</b>	980 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 8% PAR+ASA: 7.8%	Insufficient data
		No statistics provided	
<b>% patients with palpitations</b>	980 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 0.4% PAR+ASA: 0.2%	Insufficient data
		No statistics provided	

**Table 19**

Nous avons trouvé une RCT (Diener 2005) comparant une combinaison de paracétamol, d'acide acétylsalicylique (AAS) et de caféine ("APC") à une combinaison de paracétamol et d'AAS.

Les maux de tête devaient être d'intensité au moins modérée pour que les patients soient inclus dans l'étude. Le paracétamol 400 mg + acide acétylsalicylique 500 mg + caféine 100 mg a été comparé au paracétamol 400 mg + acide acétylsalicylique 500 mg.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il s'agit d'un essai unique dont le risque de biais n'est pas clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution et la mise en aveugle des évaluateurs. Le risque de biais est élevé en ce qui concerne l'évaluation incomplète des données et les résultats sélectifs. Le niveau de preuve a également été abaissé pour ce qui est du caractère direct, car 13 % des patients souffraient de céphalées de tension épisodiques et 3 % n'ont pas pu être classés comme migraineux selon le IHS.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la **combinaison APC** a permis de réduire le **temps nécessaire pour obtenir un soulagement de 50 % de la douleur par rapport à la combinaison paracétamol + AAS**.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la **combinaison APC** a permis de **réduire le temps nécessaire à la réduction de l'intensité de la douleur à 10 mm sur la VAS par rapport à la combinaison paracétamol + AAS**.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la **combinaison APC** a entraîné une **différence d'intensité de la douleur plus importante à 2h par rapport à la situation de départ, en comparaison avec la combinaison paracétamol + AAS**.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre la combinaison APC et la combinaison paracétamol + AAS pour le **% de patients présentant une altération des activités quotidiennes après 2h**, chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer la combinaison APC et la combinaison paracétamol + AAS pour le **% de patients avec le moindre effet indésirable**.

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer la combinaison APC et la combinaison paracétamol + AAS pour le **% de patients avec des palpitations**.

### 6.4.3 Paracétamol + AAS + caféine vs paracétamol

APC vs paracetamol for the treatment of a migraine attack in adults			
Bibliography: RCT Diener 2005(45)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Time to 50% pain relief (PO)</b>  (pain intensity recorded on a 100 mm visual analogue scale)	733 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 1h5min PAR: 1h21min p = 0.0016  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>Time until reduction of pain intensity to 10 mm VAS(PI).</b>	733 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 1h56min PAR: 2h35min  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>Pain intensity difference at 2h relative to baseline</b> (mm on a 100 mm visual analogue scale)	733 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 44.7 PAR: 39.5  <b>Difference: -5.2 (-8.7 to -1.7)</b> p = 0.0032  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>% patients with impairment of daily activities at 2h</b> (somewhat,	733 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 34.6%, 10.6%, 0.8% PAR : 39%, 11.2%, 1.2% p = 0.0765	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation

greatly, impossible activity)		NS	concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>% of patients with any adverse events</b>	733 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 8% PAR: 5.8%	Insufficient data
		No statistics provided	
<b>% patients with palpitations</b>	733 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 0.4% PAR: /	Insufficient data
		No statistics provided	

**Table 20**

Nous avons trouvé une RCT (Diener 2005) comparant une combinaison de paracétamol, d'acide acétylsalicylique (AAS) et de caféine ("APC") au paracétamol.

Les maux de tête devaient être d'intensité au moins modérée pour que les patients soient inclus dans l'étude.

Le paracétamol 400 mg + acide acétylsalicylique 500 mg + caféine 100 mg a été comparé à l'acide acétylsalicylique 1000 mg.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il s'agit d'un essai unique dont le risque de biais n'est pas clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution et la mise en aveugle des évaluateurs. Le risque de biais est élevé en ce qui concerne l'évaluation incomplète des données et les rapports sélectifs.*

*Le niveau de preuve a également été abaissé pour ce qui est du caractère direct, car 13 % des patients souffraient de céphalées de tension épisodiques et 3 % n'ont pas pu être classés comme migraineux selon le IHS*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a permis de **réduire le temps nécessaire pour obtenir un soulagement de la douleur de 50 % par rapport au paracétamol.**

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a permis de **réduire le temps nécessaire à la réduction de l'intensité de la douleur à 10 mm** au niveau de la VAS, **par rapport au paracétamol.**

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a entraîné **une différence d'intensité de la douleur plus importante à 2h** par rapport à la ligne de base **en comparaison avec le paracétamol.**

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*



Il n'y a **pas de différence** entre la combinaison APC et le paracétamol pour le **% de patients avec altération des activités quotidiennes à 2h** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer la combinaison APC et le paracétamol pour le **% de patients avec le moindre effets indésirables**.

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer la combinaison APC et le paracétamol pour le **% de patients avec palpitations**.

#### 6.4.4 Paracétamol + AAS + caféine vs AAS

<b>APC vs ASA for the treatment of a migraine attack in adults</b>			
Bibliography: RCT Diener 2005(45)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Time to 50% pain relief (PO)</b>  (pain intensity recorded on a 100 mm visual analogue scale)	734 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 1h5min ASA: 1h19min p = 0.0398  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>Time until reduction of pain intensity to 10 mm VAS(PI).</b>	734 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 1h56min ASA: 2h31min  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>Pain intensity difference at 2h relative to baseline</b> (mm on a 100 mm visual analogue scale)	734 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 44.7 PAR: 40.7  <b>Difference: -4.0 (-7.5 to -0.6)</b> p = 0.0228  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na

<b>% patients with impairment of daily activities at 2h</b> (somewhat, greatly, impossible activity)	734 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 34.6%, 10.6%, 0.8% ASA: 37.3%, 12.7%, 1.6% p = 0.0446  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF (less with PAR + ASA + CAF)</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>% of patients with any adverse events</b>	734 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 8% ASA: 9.7%  No statistics provided	Insufficient data
<b>% patients with palpitations</b>	734 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 0.4% ASA: /  No statistics provided	Insufficient data

**Table 21**

Nous avons trouvé une RCT (Diener 2005) comparant une combinaison de paracétamol, d'acide acétylsalicylique (AAS) et de caféine ("APC") à l'AAS.

Les maux de tête devaient être d'intensité au moins modérée pour que les patients soient inclus dans l'étude. Le paracétamol 400 mg + acide acétylsalicylique 500 mg + caféine 100 mg a été comparé à l'acide acétylsalicylique 1000 mg.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il s'agit d'un essai unique dont le risque de biais n'est pas clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution et la mise en aveugle des évaluateurs. Le risque de biais est élevé en ce qui concerne l'évaluation incomplète des données et les rapports sélectifs.*

*Le niveau de preuve a également été abaissé pour ce qui est du caractère direct, car 13 % des patients souffraient de céphalées de tension épisodiques et 3 % n'ont pas pu être classés comme migraineux selon le IHS*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a permis de **réduire le temps nécessaire pour obtenir un soulagement de 50 % de la douleur par rapport à l'AAS.**

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a permis de **réduire le temps nécessaire à la réduction de l'intensité de la douleur à 10 mm sur la VAS par rapport à l'AAS.**

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a entraîné une **plus grande différence d'intensité de la douleur à 2h** par rapport à la ligne de base, **en comparaison avec l'AAS.**

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a permis de **réduire le pourcentage de patients présentant une altération des activités quotidiennes à 2h par rapport à l'AAS**.

GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer la combinaison APC et l'AAS pour le **% de patients avec le moindre effet indésirable**.

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer la combinaison APC et l'AAS pour le **% de patients avec palpitations**.

#### 6.4.5 Paracétamol + AAS + caféine vs ibuprofène

APC vs ibuprofen for the treatment of a migraine attack in adults			
Bibliography: RCT Goldstein 2006(46)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Sum of pain relief score at 2 h (PO)</b>  (on a 5-point scale (0 = no relief; 1 = a little relief; 2 = some relief; 3 = a lot of relief; and 4 = complete relief))	1335 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 2.7 Ibuprofen: 2.4 P < 0.03  <b>SS in favour of PAR + ASA + CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Time to meaningful pain relief</b>	1335 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 128.4 min Ibuprofen: 147.9 min  p = 0.036  <b>SS in favour of PAR + ASA + CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Sum of pain intensity difference relative to baseline at 2h</b> (on a 4-point scale (0 = no pain; 1 = mild pain; 2 = moderate pain; and 3 = severe pain))	1335 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 1.5 Ibuprofen: 1.4  P < 0.045  <b>SS in favour of PAR + ASA + CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na

<b>% patients with pain reduced to mild or none at 2h</b>	1335 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 67% Ibuprofen: 62%  p < 0.046  <b>SS in favour of PAR + ASA + CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Functional disability</b>	1335 (1 study)	Quantitative data not reported  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Associated nausea</b>	1335 (1 study)	Quantitative data not reported  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Associated vomiting</b>	1335 (1 study)	Quantitative data not reported  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Associated photophobia</b>	1335 (1 study)	Quantitative data not reported  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Associated phonophobia</b>	1335 (1 study)	Quantitative data not reported  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>% patients with any adverse events</b>	1335 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 9.7% Ibuprofen: 5.1%  No statistic provided	Insufficient evidence
<b>% patients with cardiovascular event (palpitation or tachycardia)</b>	1335 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 0.3% Ibuprofen: no event  No statistic provided	Insufficient evidence

Table 22

Nous avons trouvé une RCT de Goldstein 2006 comparant une combinaison de paracétamol, d'acide acétylsalicylique (AAS) et de caféine ("APC") à l'ibuprofène 400 mg.

Le paracétamol 500 mg + acide acétylsalicylique 500 mg + caféine 130 mg a été comparé à l'ibuprofène 400 mg.

Le mal de tête devait être au moins d'intensité modérée au moment de la prise.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il s'agit d'une étude unique dont la randomisation et la dissimulation de l'attribution ne sont pas claires, et qui présente un risque élevé de rapports sélectifs.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a entraîné un **meilleur score de soulagement de la douleur après 2h par rapport à l'ibuprofène**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a permis de **réduire le délai de soulagement de la douleur par rapport à l'ibuprofène**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a entraîné **une plus grande différence d'intensité de la douleur** par rapport à la ligne de base à 2h, **en comparaison avec l'ibuprofène**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison a permis d'obtenir un **pourcentage plus élevé de patients ayant une douleur réduite à légère ou nulle après 2h, par rapport à l'ibuprofène**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre la combinaison APC et l'ibuprofène pour **l'incapacité fonctionnelle** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre la combinaison APC et l'ibuprofène pour **les nausées associées** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre la combinaison APC et l'ibuprofène pour **les vomissements associés** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Il n'y a **pas de différence** entre la combinaison APC et l'ibuprofène pour la **photophobie associée** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Il n'y a **pas de différence** entre la combinaison APC et l'ibuprofène pour la **phonophobie associée** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer la combinaison APC et l'ibuprofène pour le **% de patients avec le moindre effet indésirable**.

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer la combinaison APC et l'ibuprofène pour le **% de patients avec palpitations ou tachycardie**.

#### 6.4.6 Paracétamol + AAS + caféine vs sumatriptan

APC vs sumatriptan for the treatment of a migraine attack in adults			
Bibliography: RCT Goldstein 2005(44)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>pain intensity difference relative to baseline at 2h</b> (on a 4-point scale (0 = no pain; 1 = mild pain; 2 = moderate pain; and 3 = severe pain))	170 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 1.1 Sumatriptan: 0.6 p < 0.05  <b>SS in favour of PAR + ASA + CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Pain relief score at 2 h</b> (on a 5-point scale (0 = no relief; 1 = a little relief; 2 = some relief; 3 = a lot of relief; and 4 = complete relief))	170 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 2.5 Sumatriptan: 1.9 p < 0.05  <b>SS in favour of PAR + ASA + CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na

<b>% patients with pain reduced to mild or none at 30 min</b>	170 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 6% Sumatriptan: 29%  P = 0.012  <b>In favour of sumatriptan</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>% patients with pain reduced to mild or none at 2h</b>	170 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 84% Sumatriptan: 65%  P≤.027  <b>SS in favour of PAR + ASA + CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Pain recurrence after 2h</b>	170 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 10% Sumatriptan: 6.5%  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Use of rescue medication at 4h</b>	170 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 1.5% Sumatriptan: 11.9%  <b>SS in favour of PAR + ASA + CAF (less with PAR + ASA + CAF)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>% patient without functional disability at 4h</b>	170 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 81% Sumatriptan: 62%  P = 0.044  <b>SS in favour of PAR +ASA +CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Associated nausea</b>	170 (1 study)	Raw data not reported  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Associated vomiting</b>	170 (1 study)	Raw data not reported  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na

<b>Associated photophobia at 90 min</b>	170 (1 study)	Raw data not reported P ≤ .015 <b>SS in favour of PAR +ASA +CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Associated phonophobia at 2 h</b>	170 (1 study)	Raw data not reported P ≤ .044 <b>SS in favour of PAR +ASA +CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>% patients with cardiovascular event (palpitation or tachycardia)</b>	170 (1 study)	No events	Insufficient evidence

**Table 23**

Nous avons trouvé une RCT de Goldstein 2006 comparant une combinaison de paracétamol, d'acide acétylsalicylique (AAS) et de caféine ("APC") à 50 mg de sumatriptan.

Le médicament étudié devait être pris lorsque les premiers symptômes habituellement reconnus comme le début d'une crise de migraine se produisaient. 72% des sujets ont rapporté une intensité de douleur modérée ou sévère au moment de la prise.

Le paracétamol 500 mg + acide acétylsalicylique 500 mg + caféine 130 mg a été comparé au sumatriptan 50 mg.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il s'agit d'une étude unique dont la mise en aveugle du personnel et des évaluateurs n'est pas claire et dont le risque de biais lié à un rapport sélectif n'est pas clair.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a entraîné une **plus grande différence d'intensité de la douleur** par rapport à l'état initial à 2h, **en comparaison avec le sumatriptan.**

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a entraîné un **meilleur score de soulagement de la douleur après 2h** en comparains au sumatriptan.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*



Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a entraîné un pourcentage **plus faible** de patients ayant **une douleur réduite à légère ou nulle après 30 minutes, par rapport au sumatriptan.**

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a permis d'obtenir un pourcentage **plus élevé** de patients ayant **une douleur réduite à un niveau léger ou nul après 2 heures, par rapport au sumatriptan.**

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre la combinaison APC et le sumatriptan pour la **récidive de la douleur après 2h** chez les **adultes présentant une crise de migraine.**

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours à 4h comparé au sumatriptan.**

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a permis d'obtenir un **pourcentage plus élevé de patients sans incapacité fonctionnelle à 4h par rapport au sumatriptan.**

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre la combinaison APC et le sumatriptan pour les **nausées associées** chez les **adultes présentant une crise de migraine.**

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre la combinaison APC et le sumatriptan pour les **vomissements associés** chez les **adultes présentant une crise de migraine.**

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a entraîné **moins de photophobie associée à 90 minutes que le sumatriptan.**

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, la combinaison **APC** a entraîné **moins de phonophobie associée à 90 minutes que le sumatriptan.**

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer la combinaison APC et le sumatriptan pour le % de **patients avec palpitations ou tachycardia**.

#### 6.4.7 Paracétamol + caféine vs sumatriptan

Paracetamol + caffeine vs sumatriptan for the treatment of a migraine attack in adults			
Bibliography: RCT Pini 2012(48)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain intensity difference at 4h</b> (between pre and post dose) (on a 4-point scale: 0 'absent', 1 'mild', 2 'moderate', 3 'severe')	92 (1 study)	Paracetamol + caffeine: 3.2 ± 3.8 Sumatriptan: 3.2 ± 3.7 p = 0.88 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear blinding of personnel and assessors Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Total pain relief at 4h</b> (sum of hourly assessments) (on a 5-point scale: 0 'no relief', 1 'little relief', 2 'some relief', 3 'much relief', 4 'complete relief')	92 (1 study)	Paracetamol + caffeine: 7.0 ± 3.6 Sumatriptan: 7.4 ± 3.6 p = 0.48 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear blinding of personnel and assessors Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>% patients with complete relief at 4h</b>	92 (1 study)	Paracetamol + caffeine: 74.1% Sumatriptan: 72.2% NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear blinding of personnel and assessors Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>% patients with no adverse event</b>	92 (1 study)	Paracetamol + caffeine: 52.7% Sumatriptan: 42.1% NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear blinding of personnel and assessors Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Palpitations</b>	92 (1 study)	Paracetamol + caffeine: 9.1% Sumatriptan: 11.6% NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear blinding of personnel and assessors Consistency: na Directness: ok Imprecision: na

Table 24

Nous avons trouvé une RCT de Pini 2012 comparant une combinaison de paracétamol et de caféine à 50 mg de sumatriptan.

Le médicament testé devait être pris au moment où le mal de tête se produisait et au moment où les patients auraient normalement pris leur analgésique habituel.

Le paracétamol 1000 mg + caféine 130 mg a été comparé au sumatriptan 50 mg

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il s'agit d'une petite étude unique dont la mise en aveugle du personnel et des évaluateurs n'est pas claire.

Note : nous avons rapporté les résultats à 4 heures car c'était le seul temps évalué.

Il n'y a **pas de différence** entre le paracétamol + caféine et le sumatriptan pour la **différence d'intensité de la douleur à 4h** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le paracétamol + caféine et le sumatriptan pour **un soulagement total de la douleur à 4h** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le paracétamol + caféine et le sumatriptan pour le **% de patients ayant un soulagement complet à 4h** chez les **adultes présentant une crise de migraine**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le paracétamol + caféine et le sumatriptan pour le **% de patients n'ayant pas eu d'effets indésirables** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le paracétamol + caféine et le sumatriptan **pour les palpitations** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

## 6.5 Antiémétiques

## 6.5.1 Métoclopramide vs placebo

<b>Metoclopramide vs placebo for the acute treatment of migraine in adults</b>			
Bibliography: VanderPluym 2021(1)			
Including Coppola 1995(49), Dogan 2019(50), Jones 1996(51), Tek 1990(52)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain relief (2h)</b>  (Improvement of pain from moderate to severe at baseline to mild or none or pain scale improved at least 50% from baseline at defined assessment time)	268 (3 studies)	Metoclopramide: 85/122 Placebo: 45/124  <b>RR (95% CI): 1.91 (1.47 to 2.48)</b>  <b>SS in favour of metoclopramide</b>  $I^2=67.30\%$	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; very small studies Consistency: -1 Directness: -1 ;emergency department setting, IV in 3 RCTs Imprecision: ok
<b>Pain scale</b>	198 (2 studies)	SMD (95% CI): -0.12 (-0.40 to 0.17)  NS  $I^2=90.46\%$	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; very small studies Consistency: -1 Directness: -1 ;emergency department setting, IV in 3 RCTs Imprecision: ok
<b>Total adverse events</b>	124 (2 studies)	Rate Ratio: 1.21 95% CI: 0.37 to 4.03  NS  $I^2=N/A$	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; very small studies Consistency: na Directness: -1 ;emergency department setting, IV in 3 RCTs Imprecision: -1

**Table 25**

Cette revue systématique de VanderPluym 2021 a recherché des RCT comparant un traitement pharmacologique abortif ou un traitement non pharmacologique non invasif à un placebo, aux soins habituels, à un autre traitement pharmacologique, à un traitement non pharmacologique non invasif, à une liste d'attente, à l'absence de traitement ou à un contrôle de l'attention chez les adultes présentant une crise de migraine.

4 RCT comparant le métoclopramide au placebo ont été trouvés.

*Certains problèmes méthodologiques limitent considérablement notre confiance dans l'estimation des résultats : les quatre RCT étaient toutes de très petite taille (la taille de l'échantillon ne répondait pas à nos critères d'inclusion), mais nous avons rapporté les résultats groupés si la taille de l'échantillon groupé répondait à nos critères. En outre, toutes les RCT mentionnées ont été réalisées dans un service d'urgence, et 3 RCT ont examiné une administration intraveineuse de métoclopramide.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **metoclopramide** a entraîné un **soulagement de la douleur après 2h** chez un nombre de patients plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le métoclopramide et le placebo sur **l'échelle de la douleur** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le métoclopramide et le placebo pour **l'ensemble des effets indésirables** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

## 6.5.2 Métoclopramide vs paracétamol

Une revue systématique réalisée par VanderPluym 2021 a recherché des RCT comparant un traitement pharmacologique abortif ou un traitement non pharmacologique non invasif à un placebo, aux soins habituels, à un autre traitement pharmacologique, à un traitement non pharmacologique non invasif, à une liste d'attente, à l'absence de traitement ou à un contrôle de l'attention chez les adultes présentant une crise de migraine.

Une étude a été trouvée, évaluant le paracétamol par rapport au métoclopramide chez 98 patients. L'étude n'a utilisé que des formulations intraveineuses pour les deux médicaments et ne répond donc pas à nos critères d'inclusion.

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer le métoclopramide au paracétamol.

## 6.6 Triptans

### 6.6.1 Almotriptan vs placebo

Almotriptan 12.5 mg versus placebo for acute migraine attacks of in adults			
Bibliography: SR Chen 2007(53)			
Including Pascual 2000(54), Dahlof 2001(55), Dowson 2002(56), Diener 2005(57), Mathew 2007(58)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Pain free at 2 h (PO)</b>	1590 (5 studies)	Almotriptan: 351/981 Placebo: 102/609  <b>RR (95% CI): 2.15 (1.64 to 2.80)</b> NNT (95%CI): 5.2 (4.0, 7.2)  <b>SS in favour of almotriptan</b>  I <sup>2</sup> : 40%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; 3 studies with moderate risk of bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h (PO)</b> Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.	1429 (5 studies)	Almotriptan: 555/880 Placebo: 195/549  <b>RR (95% CI): 1.68 (1.42 to 1.98)</b> NNT (95%CI) : 4.0 (3.2, 5.3)  <b>SS in favour of almotriptan</b>  I <sup>2</sup> : 42%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; 3 studies with moderate risk of bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain free over 24 h</b> (Defined as patients who were pain free at 2 hours post-dose and did not experience any pain from 2 to 24 hours post-dose as well as no use of rescue medication.)	1617 (5 studies)	<b>RR (95% CI): 2.12 (1.64 to 2.75)</b> NNT (95% CI): 7.0 (5.6 to 9.5)  <b>SS in favour of almotriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; 3 studies with moderate risk of bias Consistency: N.D. Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 1 h</b>	4 studies	<b>RR (95% CI): 1.77 (1.19 to 2.63)</b>  <b>SS in favour of almotriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; 3 studies with moderate risk of bias Consistency: N.D. Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1 h</b> Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.	4 studies	<b>RR (95% CI): 1.47 (1.21 to 1.79)</b>  <b>SS in favour of almotriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; 3 studies with moderate risk of bias Consistency: N.D. Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events over 24 h</b>	1617 (5 studies)	<b>RR (95% CI): 1.10 (0.87 to 1.40)</b>  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; 3 studies with moderate risk of bias Consistency: N.D. Directness: ok Imprecision: ok

Table 26

Cette revue systématique réalisée par Chen a recherché des RCT en double aveugle comparant le naratriptan à un placebo pour traiter un épisode de migraine aiguë chez l'adulte.

Les différents dosages ont été analysés séparément.

5 RCT ont évalué l'almotriptan 12,5 mg par rapport au placebo.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : une seule étude avait un score Jadad de 5, une avait un score de 4 et 3 études avaient un score Jadad de 3. Pour plusieurs critères d'évaluation, il n'était pas indiqué quelle étude avait contribué aux données, il n'était donc pas possible de déterminer le nombre de participants, ni d'évaluer avec précision les données pour ces critères d'évaluation. Cependant, comme 4 des 5 études ont été incluses pour ces résultats, nous avons basé notre évaluation sur l'ensemble des 5 études.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, l'**almotriptan 12.5 mg** a permis **davantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, l'**almotriptan 12.5 mg** a entraîné un **soulagement de la douleur à 2h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, l'**almotriptan 12.5 mg** a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*G GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, l'**almotriptan 12.5 mg** a permis **davantage de suppression de la douleur après 1h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, l'**almotriptan 12.5 mg** a entraîné un **soulagement de la douleur à 1h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'almotriptan 12,5 mg et le placebo pour **les effets indésirables sur 24 h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

## 6.6.2 Elétriptan vs placebo

<b>Eletriptan 40 mg versus placebo for acute migraine attacks of in adults</b>			
Bibliography: SR Pascual 2007(59)			
Including Diener 2002(60), Garcia-Ramos 2003(61), Goadsby 2000(62), Mathew 2003(63), Sakai 2004(64), Sandrini 2002(65), Sheftell 2003(66), Stark 2002(67), Steiner 2003(68)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	4380 (9 studies)	<b>RR (95% CI): 4.83 (3.05 to 7.66)</b>  <b>SS in favour of eletriptan</b>  <i>P</i> < 0.001 for heterogeneity	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b>	4096 (8 studies)	<b>RR (95% CI): 2.48 (1.99 to 3.11)</b>  <b>SS in favour of eletriptan</b>  <i>P</i> < 0.001 for heterogeneity	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 1 h</b>	2647 (4 studies)	<b>RR (95% CI): 7.94 (2.88 to 21.87)</b>  <b>SS in favour of eletriptan</b>  <i>p</i> = 0.3 for heterogeneity	⊕⊕⊕⊕ <b>High</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 30 min</b>	866 (2 studies)	<b>RR (95% CI): 1.17 (0.29 to 4.80)</b>  NS  <i>p</i> = 0.04 for heterogeneity	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: -1 (large CI)
<b>Pain relief at 1 h</b>	3247 (6 studies)	<b>RR (95% CI): 2.54 (1.95 to 3.31)</b>  <b>SS in favour of eletriptan</b>  <i>p</i> = 0.07 for heterogeneity	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Recurrence of migraine</b>	1680 (6 studies)	<b>RR (95% CI): 0.72 (0.59 to 0.87)</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok



(Reappearance of moderate-to-severe pain before 24 hours elapsed since response at 2 hours or at 4h)		<b>SS in favour of eletriptan (less with eletriptan)</b>	Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		p = 0.26 for heterogeneity	
<b>Adverse events</b>	2362 (4 studies)	<b>RR (95% CI): 1.01 (0.73 to 1.38)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		<b>NS</b>	
		p = 0.001 for heterogeneity	

**Table 27**

Cette revue systématique de Pascual 2007 a recherché des RCT en double aveugle comparant l'élétriptan à un placebo pour traiter un épisode de migraine aiguë chez l'adulte.

9 RCT évaluant l'élétriptan 40 mg par rapport au placebo ont été retrouvées.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : une hétérogénéité a été constatée entre les études pour la plupart des critères d'évaluation. La plupart des études avaient un score de qualité Jadad de 5. 2 études avaient un score de qualité Jadad de 3.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, l'élétriptan 40 mg a permis davantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, l'élétriptan 40 mg a entraîné un soulagement de la douleur à 2 h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, l'élétriptan 40 mg a permis davantage de suppression de la douleur après 1h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, l'élétriptan 40 mg a entraîné un soulagement de la douleur à 1h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, l'élétriptan 40 mg a permis de réduire la récurrence de la crise de migraine** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.

Il n'y a **pas de différence** entre l'élétriptan 40 mg et le placebo **pour le soulagement de la douleur après 30 minutes** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Il n'y a **pas de différence** entre l'élétriptan 40 mg et le placebo pour les effets indésirables chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.

### 6.6.3 Frovatriptan vs placebo

<b>Frovatriptan 2.5 mg versus placebo for acute migraine attacks of in adults</b>			
Bibliography: SR Poolsup 2005(69)			
Including Goldstein 2002(70), Rapoport 2002(71), Ryan 2002 (Study1, Study2, and Study3)(72)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	2866 (5 studies)	Frovatriptan: 209/1804 Placebo: 34/1062  <b>RR: 3.70 (95% CI: 2.59 to 5.29)</b> NNT (95% CI): 12 (10 to 15)  <b>SS in favour of frovatriptan</b>  Q-statistic for heterogeneity = 0.81	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache response at 2 h</b> (Headache severity changed from moderate or severe (grade 2, 3) to mild or no headache (grade 0, 1), according to International Headache Society (IHS) criteria.)	2866 (5 studies)	Frovatriptan: 719/1804 Placebo: 116/1062  <b>RR: 1.66 (95% CI: 1.47 to 1.88)</b> NNT (95% CI): 7 (6 to 9)  <b>SS in favour of frovatriptan</b>  Q-statistic for heterogeneity = 0.55	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 4 h</b>	2866 (5 studies)	Frovatriptan: 526/1804 Placebo: 252/1062  <b>RR: 2.67 (95% CI: 2.21 to 3.22)</b> NNT (95% CI): 6 (5 to 7)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: ok Directness: ok

			Imprecision: ok
		<b>SS in favour of frovatriptan</b>	
		Q-statistic for heterogeneity = 3.51	
<b>Headache response at 4 h</b> (Headache severity changed from moderate or severe (grade 2, 3) to mild or no headache (grade 0, 1), according to International Headache Society (IHS) criteria.)	2866 (5 studies)	Frovatriptan: 1097/1804 Placebo: 352/1062 <b>RR: 1.83 (95% CI: 1.66 to 2.00)</b> NNT (95% CI): 4 (4 to 5)  <b>SS in favour of frovatriptan</b>  Q-statistic for heterogeneity = 2.39	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache recurrence after 4 h</b> (Headache relieved at 4 h, but subsequently recurred within 24 h of initial dose.)	1449 (5 studies)	Frovatriptan: 192/1092 Placebo: 83/352 <b>RR: 0.74 (95% CI: 0.59 to 0.93)</b> NNT (95% CI): 17 (9 to 100)  <b>SS in favour of frovatriptan (less with frovatriptan)</b>  Q-statistic for heterogeneity = 3.74	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine associated nausea at 2h</b>	2866 (5 studies)	Frovatriptan: 774/1804 Placebo: 523/1062 <b>RR: 0.86 (95% CI: 0.80 to 0.94)</b> NNT (95% CI): 15 (10 to 34)  <b>SS in favour of frovatriptan (less with frovatriptan)</b>  Q-statistic for heterogeneity = 3.88	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine associated photophobia at 2h</b>	2866 (5 studies)	Frovatriptan: 971/1804 Placebo: 693/1062 <b>RR: 0.83 (95% CI: 0.78 to 0.88)</b> NNT (95% CI): 10 (7 to 13)  <b>SS in favour of frovatriptan (less with frovatriptan)</b>  Q-statistic for heterogeneity = 0.59	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine associated phonophobia at 2h</b>	2866 (5 studies)	Frovatriptan: 863/1804 Placebo: 598/1062 <b>RR: 0.86 (95% CI: 0.80 to 0.93)</b> NNT (95% CI): 13 (10 to 25)  <b>SS in favour of frovatriptan (less with frovatriptan)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		Q-statistic for heterogeneity = 0.90	
<b>Adverse events</b>	672 (2 studies)	RR: 1.31 (95% CI: 1.07 to 1.62) NNH (95% CI): 10 (6 to 50)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
		<b>SS in favour of placebo (more with frovatriptan)</b>	

Table 28

Cette revue systématique réalisée par Poolsup en 2005 a recherché des RCT en double aveugle comparant le frovatriptan à un placebo pour traiter un épisode de migraine aiguë chez l'adulte.

5 RCT ont évalué le frovatriptan 2,5 mg par rapport au placebo (3 ont été rapportées dans la même publication).

Deux RCT ont évalué l'efficacité du frovatriptan chez des patients souffrant d'une crise de migraine modérée ou sévère. L'information n'a pas été rapportée dans la publication, regroupant les 3 autres études.

Deux études ont été exclues de cette MA : l'une a examiné les effets cardiovasculaires du frovatriptan chez des patients présentant un risque élevé de maladie coronarienne. L'autre a comparé l'utilisation précoce du frovatriptan en cas de crise de migraine légère à l'administration après que la céphalée a évolué vers une intensité modérée ou sévère.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : deux études ont un score de qualité Jadad de 3. La troisième étude résume les résultats de trois essais. Bien que les auteurs l'aient traitée comme trois études distinctes dans la MA, ils ont indiqué que les détails décrits de ces trois études étaient brefs et qu'il n'était pas possible d'évaluer la qualité méthodologique de ces études. Bien que ces études aient concerné environ la moitié des patients, le niveau de preuve a été évalué sur la base du risque de biais des deux autres publications.

Chez les **adultes** présentant une **crise de migraine**, le **frovatriptan 2.5 mg** a permis davantage de **suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** présentant **une crise de migraine**, le **frovatriptan 2.5 mg** a entraîné **une réponse à la douleur à 2 h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** présentant **une crise de migraine**, le **frovatriptan 2.5 mg** a permis **une suppression durable de la douleur à 4 heures** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** présentant **une crise de migraine**, le **frovatriptan 2.5 mg** a entraîné **une réponse à la douleur à 4 heures** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** présentant **une crise de migraine**, le **frovatriptan 2.5 mg** a permis de **réduire la récurrence des céphalées après 4 heures** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** présentant **une crise de migraine**, le **frovatriptan 2.5 mg** a entraîné **une diminution des nausées associées** à la migraine à 2 h chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** présentant **une crise de migraine**, le **frovatriptan 2.5 mg** a entraîné **une diminution de la photophobie associée** à la migraine à 2 h chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** présentant **une crise de migraine**, le **frovatriptan 2.5 mg** a entraîné **une diminution de la phonophobie associée** à la migraine à 2 h chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes** présentant **une crise de migraine**, le **frovatriptan 2.5 mg** a entraîné **plus d'effets indésirables** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

#### 6.6.4 Naratriptan vs placebo

Naratriptan 2.5 mg versus placebo for acute migraine attacks in adults			
Bibliography: SR Ashcroft 2004(73)			
Including Klassen 1997(74), Mathew 1997(75), Bates 1998(76), Bomhof 1999(77), Schoenen 1999(78), Havanka 2000(79)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Pain free at 2 h</b>	2358 (6 studies)	<b>RR (95% CI): 2.52 (1.78–3.57)</b> <b>SS in favour of naratriptan</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: N.D. Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b>	2358 (6 studies)	<b>RR (95% CI): 1.81 (1.55 to 2.11)</b> <b>SS in favour of naratriptan</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: N.D. Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24 h</b>	2358 (6 studies)	Naratriptan: 578/1302 Placebo: 196/1056 <b>RR (95% CI): 2.43 (2.11 to 2.80)</b> <b>SS in favour of naratriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 4 h</b>	2358 (6 studies)	Naratriptan: 528/1302 Placebo: 162/1056 <b>RR (95% CI): 2.58 (1.99 to 3.35)</b> <b>SS in favour of naratriptan</b>  I <sup>2</sup> : 45%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 4 h</b>	2358 (6 studies)	Naratriptan: 827/1302 Placebo: 326/1056 <b>RR (95% CI): 2.11 (1.75 to 2.54)</b> <b>SS in favour of naratriptan</b>  I <sup>2</sup> : 54%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	2049	Naratriptan: 315/1150 Placebo: 259/899  <b>RR (95% CI): 1.03 (0.89–1.18)</b>  <b>NS</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: N.D. Directness: ok Imprecision: ok

**Table 29**

Cette revue systématique réalisée par Ashcroft 2004 a recherché des RCT en double aveugle comparant le naratriptan à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode aigu de migraine chez l'adulte.

Les différents dosages ont été analysés séparément.

6 RCT ont évalué le naratriptan 2,5 mg par rapport au placebo.

Les auteurs ont utilisé comme dénominateur le nombre de patients randomisés ayant eu une crise de migraine d'intensité modérée ou sévère.

*Les études spécifiques incluses pour les résultats des Effets indésirables n'ont pas été rapportées. Nous avons néanmoins évalué le niveau de preuve sur la base du risque moyen de biais pour toutes les études incluses dans la MA.*

Chez les **adultes** présentant une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **naratriptan 2.5 mg** a permis davantage de **suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes** présentant une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **naratriptan 2.5 mg** a entraîné un **soulagement de la douleur à 2 h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes** présentant **une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **naratriptan 2.5 mg** a permis **davantage de suppression de la douleur après 4h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes** présentant **une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **naratriptan 2.5 mg** a entraîné un **soulagement de la douleur à 4 h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes** présentant une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **naratriptan 2.5 mg** a entraîné un **soulagement durable de la douleur pendant 24h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Il n'y a **pas de différence** entre le naratriptan 2.5 mg et le placebo **pour les effets indésirables** chez les **adultes** présentant **une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

## 6.6.5 Rizatriptan vs placebo

<b>Rizatriptan 10 mg versus placebo for acute migraine attacks of in adults</b>			
Bibliography: Ferrari 2001(80)			
Including Teall 1998(81), Kramer 1998(82), Tfelt-Hansen 1998(83), Merk and Co. 1999(84), Goldstein 1998(85), Ahrens 1999(86), study 52 (unpublished)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	3305 (7 studies)	Rizatriptan: 41% (39 to 43) Placebo: 10% (8 to 12) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Impossible à évaluer</b>
<b>Pain relief at 2 h</b> (% of patients with a reduction of pain severity from moderate or severe at baseline to mild or none)	3305 (7 studies)	Rizatriptan: 71% (69 to 73) Placebo: 38% (35 to 40) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Impossible à évaluer</b>
<b>Sustained pain free over 24 h</b> (% of patients who had pain free at 2 h and who did not have recurrence within 2-24 h without any additional medication)	3305 (7 studies)	Rizatriptan: 25% (23 to 27) Placebo: 7% (5 to 8) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Impossible à évaluer</b>
<b>Sustained pain relief up to 24h</b> (% of patients who had pain relief at 2 h and who did not have recurrence within 2-24 h without any additional medication)	3305 (7 studies)	Rizatriptan: 37% (35 to 39) Placebo: 18% (16 to 20) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Impossible à évaluer</b>



<b>Pain free at 1 h</b>	3305 (7 studies)	Rizatriptan: 12 % (11 to 13) Placebo: 3 % (2 to 4) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Impossible à évaluer</b>
<b>Pain relief at 1 h</b> (% of patients with a reduction of pain severity from moderate or severe at baseline to mild or none)	3305 (7 studies)	Rizatriptan: 45% (43 to 47) Placebo: 25 % (23 to 28 ) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Impossible à évaluer</b>
<b>Relief of disability at 2 h</b> (% of patients with no functional disability (grade 0 on the 4 grade scale in the group of patient who had disability grade 1,2 or 3)	3168 (studies nd)	Rizatriptan: 44% (42 to 47) Placebo: 19% (17 to 21) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Impossible à évaluer</b>
<b>Relief nausea at 2 h</b>	1915 (studies nd)	Rizatriptan: 66% (63 to 68) Placebo: 45% (41 to 49) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Impossible à évaluer</b>
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	1708 (studies nd)	Rizatriptan: 52% (50 to 55) Placebo: 24 % (21 to 26) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Impossible à évaluer</b>
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	2442 (studies nd)	Rizatriptan: 56% (54 to 59) Placebo: 30 % (27 to 33) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Impossible à évaluer</b>

<b>Adverse events over 24 h</b>	3305 (7 studies)	Rizatriptan: 43% Placebo: 30%	<b>No enough evidence</b>
		<b>No analysis provided</b>	

**Table 30**

This systematic review by Ferrari synthesized all double-blind RCTs conducted by Merk and Co comparing rizatriptan 10 mg to placebo to treat an acute migraine headache episode in adults.

7 RCTs were included comparing rizatriptan 10 mg to placebo.

In all studies patients were instructed to take medication when they developed moderate or severe migraine headache.

5 studies used tablets formulation while 2 studies used the wafer formulation.

*There are some methodological problems that limit our confidence in the estimate of the results: this review is not a SR, rather only studies funded by Merk and Co were synthesis. No details were reported for individual study. Details of which study contributed to pooled data were only given for outcomes pain free at 2 h and pain relief at 2 h, no details were provided for the other outcomes, nevertheless we extrapolated that the same studies contributed to the data each time that the same number of participants was reported. No statistics were provided regarding heterogeneity, the authors stated that there were not heterogeneity for different outcomes. We had no enough information to determine level of evidence for these data*

Chez les adultes présentant une crise de migraine, **rizatriptan 10 mg** a permis davantage de suppression de la douleur après 2h par rapport au placebo.

*GRADE: Impossible à évaluer*

Cette revue systématique de Ferrari a synthétisé toutes les RCT en double aveugle menées par Merk and Co comparant le rizatriptan 10 mg à un placebo pour traiter un épisode de migraine aiguë chez l'adulte.

7 RCT ont été incluses, comparant le rizatriptan 10 mg au placebo.

Dans toutes les études, les patients ont reçu l'instruction de prendre le médicament lorsqu'ils présentaient une migraine modérée ou sévère.

5 études ont utilisé des comprimés, tandis que 2 études ont utilisé des formulations orodispersibles de type « wafer ».

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : cette revue n'est pas une RS, seules les études financées par Merk and Co ont été synthétisées. Aucun détail n'a été fourni pour les études individuelles. Les détails concernant les études qui ont contribué aux données regroupées n'ont été donnés que pour les critères d'évaluation "absence de douleur à 2 heures" et "soulagement de la douleur à 2 heures" ; aucun détail n'a été fourni pour les autres critères*

d'évaluation ; néanmoins, nous avons extrapolé que les mêmes études ont contribué aux données chaque fois que le même nombre de participants a été rapporté. Aucune statistique n'a été fournie concernant l'hétérogénéité, les auteurs ont déclaré qu'il n'y avait pas d'hétérogénéité pour les différents résultats. Nous ne disposons pas de suffisamment d'informations pour déterminer le niveau de preuve de ces données.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **rizatriptan 10 mg** a entraîné un **soulagement de la douleur à 2 h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Impossible à évaluer*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **rizatriptan 10 mg** a permis une **suppression durable de la douleur pendant 24h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Impossible à évaluer*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **rizatriptan 10 mg** a entraîné un **soulagement durable de la douleur pendant 24h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Impossible à évaluer*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **rizatriptan 10 mg** a permis **davantage de suppression de la douleur après 1h** par rapport au placebo.

*GRADE: Impossible à évaluer*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **rizatriptan 10 mg** a entraîné un **soulagement de la douleur à 1h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Impossible à évaluer*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **rizatriptan 10 mg** a entraîné un **soulagement plus important de l'incapacité à 2 h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Impossible à évaluer*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **rizatriptan 10 mg** a permis de **soulager davantage de nausées à 2 h** par rapport au placebo.

*GRADE: Impossible à évaluer*

Chez les adultes présentant une crise de migraine, **rizatriptan 10 mg** a permis de **soulager davantage de photophobie à 2 h** par rapport au placebo.

*GRADE: Impossible à évaluer*

Chez les adultes présentant une crise de migraine, le **rizatriptan 10 mg** a permis de **soulager davantage de phonophobie à 2 h** par rapport au placebo.

*GRADE: Impossible à évaluer*

Nous ne disposons pas de suffisamment de données concernant les effets indésirables pour la comparaison entre le rizatriptan 10 mg et le placebo chez les adultes présentant une crise de migraine.

## 6.6.6 Sumatriptan (oral) vs placebo

### 6.6.6.1 Sumatriptan 50 mg versus placebo pour les crises de migraine aiguë dont la douleur atteint une intensité modérée ou sévère chez les adultes

<b>Sumatriptan 50 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Derry 2012(87)			
Including 160-104(88), Bussone 2000(89), Carpay 2004(90), Cutler 1995(91), Dahlof 2009(92), Diener 2004a(18), Diener 2004b(19), Goldstein 1998(85), Goldstein 2005(93), Ishkanian 2007(94), Jelinski 2006(95), Kolodny 2004(96), Kudrow 2005(97), Lines 2001(98), Lipton 2000(99), Nett 2003(100), Pfaffenrath 1998(101), Pini 1999(102), Sandrini 2002(65), Sargent 1995(103), Savani 1999(104), Sheftell 2005a(105), Sheftell 2005b(105), Smith 2005(39), Tfelt-Hansen 2006(106), Winner 2003a(107), Winner 2003b(107)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h (PO)</b>	6447 (13 studies)	Sumatriptan: 28% (1080/3922) Placebo: 11% (282/2525)  <b>RR (95% CI): 2.7 (2.4 to 3.1)</b> NNT (95%CI): 6.1 (5.5 to 6.9)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 53%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	8102 (19 studies)	Sumatriptan: 57% (2822/4955) Placebo: 32% (1007/3147)  <b>RR (95% CI): 1.8 (1.7 to 1.9)</b> NNT (95%CI): 4.0 (3.7 to 4.4)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 52%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24 h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or	2526 (4 studies)	Sumatriptan: 17% (226/1309) Placebo: 7% (82/1217)  <b>RR (95% CI): 2.6 (2.1 to 3.4)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding

recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)		NNT (95%CI): 9.5 (7.7 to 12) <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	2526 (4 studies)	Sumatriptan: 35% (454/1309) Placebo: 18% (220/1217)  <b>RR (95% CI): 1.9 (1.7 to 2.2)</b> NNT (95%CI): 6.0 (5.0 to 7.6)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 1 h</b>	1735 (5 studies)	Sumatriptan: 5% (45/902) Placebo: 2% (16/833)  <b>RR (95% CI): 2.6 (1.5 to 4.6)</b> NNT (95%CI): 33 (21 to 73)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	2766 (9 studies)	Sumatriptan: 454/1655 Placebo: 157/1111  <b>RR (95% CI): 1.8 (1.52 to 2.13)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 18%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2 h</b>	1063 (7 studies)	Sumatriptan: 268/596 Placebo: 123/377  <b>RR (95% CI): 1.38 (1.16 to 1.65)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 45%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2 h</b>	1144 (6 studies)	Sumatriptan: 284/638 Placebo: 160/506  <b>RR (95% CI): 1.42 (1.22 to 1.65)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2 h</b>	852 (4 studies)	Sumatriptan: 244/490 Placebo: 134/362  <b>RR (95% CI): 1.37 (1.16 to 1.6)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation

		<p><b>SS in favour of sumatriptan</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 0%</p>	<p>concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<b>Improvement of functional disability</b>	607 (4 studies)	<p>Sumatriptan: 49% (186/378) Placebo: 31% (72/229)</p> <p><b>RR (95% CI): 1.5 (1.2 to 1.8)</b> NNT (95% CI): 5.6 (3.9 to 10)</p> <p><b>SS in favour of sumatriptan</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 46%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<b>Use of rescue medication up to 24 h</b>	2079 (4 studies)	<p>Sumatriptan: 20% (266/1339) Placebo: 42% (309/740)</p> <p><b>RR (95% CI): 0.77 (0.68 to 0.87)</b> NNT to prevent (95% CI): 4.6 (3.8 to 5.6)</p> <p><b>SS in favour of sumatriptan</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 40%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<b>Use of rescue medication up to 4 h</b>	2098 (5 studies)	<p>Sumatriptan: 23% (296/1278) Placebo: 45% (366/820)</p> <p><b>RR (95% CI): 0.56 (0.49 to 0.63)</b> NNT to prevent (95% CI): 4.7 (3.9 to 5.8)</p> <p><b>SS in favour of sumatriptan</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 50%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<b>Adverse events over 24 h</b>	3728 (10 studies)	<p>Sumatriptan: 32% (667/2114) Placebo: 24% (389/1614)</p> <p><b>RR (95% CI): 1.3 (1.2 to 1.4)</b> NNH (95% CI): 13 (9.7 to 22)</p> <p><b>SS in favour of placebo</b></p> <p>I : 31%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>

Table 31

Cette revue systématique de Derry 2012 a recherché des RCT en double aveugle comparant le sumatriptan oral à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de migraine aiguë chez l'adulte.

27 RCT ont évalué le sumatriptan 50 mg et 29 RCT ont évalué le sumatriptan 100 mg par rapport au placebo. Les différents dosages ont été analysés séparément.

Les auteurs ont analysé les études réalisées dans le cadre d'une douleur établie d'intensité au moins modérée séparément des études dans lesquelles le médicament a été pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament a été autorisée.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : la majorité des études incluses présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution, la randomisation ou la mise en aveugle.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a permis **davantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné **un soulagement de la douleur à 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné **un soulagement durable de la douleur pendant 24h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a permis **davantage de suppression de la douleur après 1h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné un **soulagement de la douleur après 1h** chez un nombre de patients plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné un **soulagement des nausées après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné un **soulagement de la photophobie** chez un nombre plus important de patients **après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné un **soulagement de la phonophobie après 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné une **amélioration de l'incapacité fonctionnelle** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a permis de réduire le recours aux médicaments de secours **jusqu'à 24h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours jusqu'à 4h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is moderate*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné **plus d'effets indésirables sur 24h** par rapport au placebo.



GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is moderate

### 6.6.6.2 Sumatriptan 50 mg versus placebo pour les crises de migraine aiguës chez les adultes dont l'intensité de la douleur de départ est légère

<b>Sumatriptan 50 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of mild baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Derry 2012(87)			
Including 160-104(88), Bussone 2000(89), Carpay 2004(90), Cutler 1995(91), Dahlof 2009(92), Diener 2004a(18), Diener 2004b(19), Goldstein 1998(85), Goldstein 2005(93), Ishkanian 2007(94), Jelinski 2006(95), Kolodny 2004(96), Kudrow 2005(97), Lines 2001(98), Lipton 2000(99), Nett 2003(100), Pfaffenrath 1998(101), Pini 1999(102), Sandrini 2002(65), Sargent 1995(103), Savani 1999(104), Sheftell 2005a(105), Sheftell 2005b(105), Smith 2005(39), Tfelt-Hansen 2006(106), Winner 2003a(107), Winner 2003b(107)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	1514 (7 studies)	Sumatriptan: 46% (357/783) Placebo: 23% (168/731)  <b>RR (95% CI): 2.0 (1.7 to 2.4)</b> NNT (95% CI): 4.4 (3.8 to 5.7)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 7%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; half of included studies with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24 h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	866 (4 studies)	Sumatriptan: 28% (124/436) Placebo: 10% (44/430)  <b>RR (95% CI): 2.8 (2.1 to 3.9)</b> NNT (95% CI): 5.5 (4.3 to 7.6)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; half of included studies with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 1 h</b>	1246 (5 studies)	Sumatriptan: 26% (161/624) Placebo: 14% (87/622)  <b>RR (95% CI): 1.9 (1.5 to 2.4)</b> NNT (95% CI): 8.5 (6.2 to 13)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Relief of nausea at 2h</b>	280 (2 studies)	Sumatriptan: 78/145 Placebo: 10/135  <b>RR (95% CI): 6.88 (3.78 to 12.51)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 82%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; 1 study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	483 (2 studies)	Sumatriptan: 135/237 Placebo: 44/246  <b>RR (95% CI): 2.95 (2.2 to 3.97)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 80%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; 1 study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	413 (2 studies)	Sumatriptan: 105/202 Placebo: 37/211  <b>RR (95% CI): 2.99 (2.15 to 4.16)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 85%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; 1 study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication up to 24 h</b>	384 (2 studies)	Sumatriptan: 30% (66/221) Placebo: 58% (94/163)  <b>RR (95% CI): 0.54 (0.42 to 0.68)</b> NNTp (95% CI): 3.6 (2.7 to 5.5)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; 1 study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events over 24 h</b>	1242 (6 studies)	Sumatriptan: 16% (104/642) Placebo: 7% (43/600)  <b>RR (95% CI): 2.3 (1.6 to 3.2)</b> NNH (95% CI): 11 (8.0 to 18)  <b>SS in favour of placebo</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

I<sup>2</sup>: 18%

Table 32

Cette revue systématique de Derry 2012 a recherché des RCT en double aveugle comparant le sumatriptan oral à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de migraine aiguë chez l'adulte.

27 RCT ont évalué le sumatriptan 50 mg et 29 RCT ont évalué le sumatriptan 100 mg par rapport au placebo. Les différents dosages ont été analysés séparément.

Les auteurs ont analysé les études réalisées dans le cadre d'une douleur établie d'intensité au moins modérée séparément des études dans lesquelles le médicament a été pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament a été autorisée.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : la majorité des études incluses présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution, la randomisation ou la mise en aveugle.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère**, le **sumatriptan 50 mg** a permis **davantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère**, le **sumatriptan 50 mg** a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère**, le **sumatriptan 50 mg** a permis **davantage de suppression de la douleur après 1h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné **un soulagement des nausées après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné un **soulagement de la photophobie après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné **soulagement de la phonophobie après 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère**, le **sumatriptan 50 mg** a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours jusqu'à 24h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné **plus d'effets indésirables sur 24h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

### 6.6.6.3 Sumatriptan 100 mg versus placebo chez les adultes présentant une crise de migraine aiguë dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère

<b>Sumatriptan 100 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Derry 2012(87)			
Including: Carpay 2004(90), Cutler 1995(91), Dahlof 1991(108), DKSMMSG 1999(24), Dodick 2002(109), Dowson 2002(56), Ensink 1991(110), Geraud 2000(111), Goadsby 1991(112), Goadsby 2000(62), Havanka 2000(79), Jelinski 2006(95), Kaniecki 2006, Mathew 2003(113), Myllyla 1998(114), Nappi 1994(115), Nett 2003(100), Patten 1991(116), Pfaffenrath 1998(101), Pini 1995(117), Sandrini 2002(65), Sargent 1995(103), Sheftell 2005a(105), Sheftell 2005b(105), Tfelt-Hansen 1995(118), Tfelt-Hansen 1998(83), Visser 1996(119), Winner 2003a (107), Winner 2003b(107)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	6571 (16 studies)	Sumatriptan: 32% (1291/4017) Placebo: 11% (272/2554)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding

		<b>RR (95% CI): 3.2 (2.8 to 3.6)</b> NNT (95% CI): 4.7 (4.3 to 5.1)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 37%	Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	7811 (21 studies)	Sumatriptan: 61% (2877/4751) Placebo: 32% (967/3060)  <b>RR (95% CI): 1.9 (1.8 to 2.0)</b> NNT (95% CI): 3.5 (3.2 to 3.7)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 67%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	2891 (6 studies)	Sumatriptan: 24% (374/1590) Placebo: 8% (106/1301)  <b>RR (95% CI): 2.8 (2.4 to 3.5)</b> NNT (95%CI): 6.5 (5.6 to 7.8)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 31%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	4116 (6 studies)	Sumatriptan: 36% (922/2538) Placebo: 17% (270/1578)  <b>RR (95% CI): 2.1 (1.9 to 2.4)</b> NNT (95% CI): 5.2 (4.6 to 6.0)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 1h</b>	3176 (6 studies)	Sumatriptan: 7% (158/2216) Placebo: 2% (15/960)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation

		<b>RR (95% CI): 4.0 (2.3 to 6.8)</b> <b>NNT (95% CI): 18 (15 to 24)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 38%	concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none)	3983 (10 studies)	Sumatriptan: 795/2709 Placebo: 317/1041  <b>RR (95% CI): 1.52 (1.37 to 1.69)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 11%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2 h</b>	2996 (14 studies)	Sumatriptan: 880/1955 Placebo: 187/1274  <b>RR (95% CI): 1.88 (1.62 to 2.18)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 31%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2 h</b>	2494 (9 studies)	Sumatriptan: 834/1703 Placebo: 201/791  <b>RR (95% CI): 1.85 (1.63 to 2.11)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2 h</b>	2128 (7 studies)	Sumatriptan: 736/1492 Placebo: 164/626  <b>RR (95% CI): 1.83 (1.59 to 2.11)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		I <sup>2</sup> : 33%	
<b>Improvement of functional disability</b>	1827 (6 studies)	Sumatriptan: 58% (651/1113) Placebo: 31% (220/714)  <b>RR (95% CI): 1.9 (1.7 to 2.1)</b> NNT (95% CI): 3.6 (3.1 to 4.3)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication up to 24 h</b>	2810 (6 studies)	Sumatriptan: 33% (621/1877) Placebo: 58% (543/933)  <b>RR (95% CI): 0.57 (0.52 to 0.62)</b> NNTp (95% CI): 4.0 (3.5 to 4.7)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 79%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication up to 4 h</b>	1027 (3 studies)	Sumatriptan: 27% (179/675) Placebo: 54% (189/352)  <b>RR (95% CI): 0.55 (0.47 to 0.65)</b> NNTp (95% CI): 3.7 (3.0 to 4.8)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 15%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events over 24 h</b>	3257 (12 studies)	Sumatriptan: 43% (931/2171) Placebo: 23% (255/1086)  <b>RR (95% CI): 1.7 (1.5 to 1.9)</b> NNH (95%CI): 5.2 (4.4 to 6.2)  <b>SS in favour of placebo</b>  I <sup>2</sup> : 75%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok

<b>Palpitation/tachycardia</b>	261	Sumatriptan: 7/130	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; single study with unclear blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
	(1 study)	Placebo: 2/131	
		RR (95% CI): 3.53 (0.75 to 16.66)	
		NS	

**Table 33**

Cette revue systématique de Derry 2012 a recherché des RCT en double aveugle comparant le sumatriptan oral à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de céphalée migraineuse aiguë chez l'adulte.

27 RCT ont évalué le sumatriptan 50 mg et 29 RCT ont évalué le sumatriptan 100 mg par rapport au placebo. Les différents dosages ont été analysés séparément.

Les auteurs ont analysé les études réalisées dans le cadre d'une douleur établie d'intensité au moins modérée séparément des études dans lesquelles le médicament a été pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament a été autorisée.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : la majorité des études incluses présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution, la randomisation ou la mise en aveugle.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a permis **davantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a entraîné **un soulagement de la douleur à 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a entraîné **un soulagement durable de la douleur pendant 24h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.



*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 1h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a entraîné **un soulagement de la douleur après 1h** chez un nombre de patients plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a entraîné **un soulagement des nausées après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les adultes présentant une crise de migraine **dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, **sumatriptan 100 mg** a entraîné **un soulagement de la photophobie après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a entraîné un soulagement **de la phonophobie après 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a entraîné **une amélioration de l'incapacité fonctionnelle** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours jusqu'à 24h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours jusqu'à 4h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les adultes présentant une crise de migraine **dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a entraîné **plus d'effets indésirables sur 24h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

Il n'y a **pas de différence** entre le **sumatriptan 100 mg** et le placebo pour les **palpitations/tachycardies** chez les adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

#### 6.6.6.4 Sumatriptan 100 mg versus placebo pour les crises de migraine aiguë chez les adultes, dont l'intensité de la douleur de départ est légère

<b>Sumatriptan 100 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of mild baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Derry 2012(87)			
Including: Carpay 2004(90), Cutler 1995(91), Dahlof 1991(92), DKSMMSG 1999(24), Dodick 2002(109), Dowson 2002(56), Ensink 1991(110), Geraud 2000(111), Goadsby 1991(112), Goadsby 2000(62), Havanka 2000(79), Jelinski 2006(95), Kaniecki 2006(120), Mathew 2003(113), Myllyla 1998(114), Nappi 1994(115), Nett 2003(100), Patten 1991(116), Pfaffenrath 1998(101), Pini 1995(117), Sandrini 2002(65), Sargent 1995(103), Sheftell 2005a(105), Sheftell 2005b(105), Tfelt-Hansen 1995(118), Tfelt-Hansen 1998(83), Visser 1996(119), Winner 2003a(107)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	1240 (5 studies)	Sumatriptan: 58% (358/618)  Placebo: 24% (151/622) <b>RR (95% CI): 2.4 (2.1 to 2.8)</b> NNT (95%CI): 3.0 (2.6 to 3.5)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 64%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<p><b>Sustained pain-free over 24 h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)</p>	<p>771 (3 studies)</p>	<p>Sumatriptan: 33% (127/389) Placebo: 10% (39/382)</p> <p><b>RR (95% CI): 3.2 (2.3 to 4.5)</b> NNT (95%CI): 4.5 (3.6 to 5.9)</p> <p><b>SS in favour of sumatriptan</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 40%</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<p><b>Pain free at 1 h</b></p>	<p>1240 (5 studies)</p>	<p>Sumatriptan: 31% (189/618) Placebo: 14% (87/622)</p> <p><b>RR (95% CI): 2.2 (1.8 to 2.8)</b> NNT (95%CI): 6.0 (4.7 to 8.3)</p> <p><b>SS in favour of sumatriptan</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 0%</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<p><b>Relief of nausea at 2 h</b></p>	<p>265 (3 studies)</p>	<p>Sumatriptan: 58/130 Placebo: 10/135</p> <p><b>RR (95% CI): 5.89 (3.18 to 10.91)</b></p> <p><b>SS in favour of sumatriptan</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 77%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok</p>
<p><b>Relief of photophobia at 2 h</b></p>	<p>475 (3 studies)</p>	<p>Sumatriptan: 131/229 Placebo: 44/246</p> <p><b>RR (95% CI): 3.23 (2.41 to 4.33)</b></p> <p><b>SS in favour of sumatriptan</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 78%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok</p>
<p><b>Relief of phonophobia at 2 h</b></p>	<p>400 (3 studies)</p>	<p>Sumatriptan: 120/189 Placebo: 37/211</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>

		<b>RR (95% CI): 3.7 (2.69 to 5.08)</b>	
		<b>SS in favour of sumatriptan</b>	
		I <sup>2</sup> : 63%	
<b>Adverse events over 24 h</b>	941 (4 studies)	Sumatriptan: 19% (89/471) Placebo: 7% (32/470)	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 2.8 (1.9 to 4.1)</b> NNT (95%CI): 8.3 (6.1 to 13)	
		<b>SS in favour of placebo</b>	
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Palpitation/tachycardia</b>	238 (1 study)	No events	Insufficient data
		Not estimable	

**Table 34**

Cette revue systématique de Derry 2012 a recherché des RCT en double aveugle comparant le sumatriptan oral à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de céphalée migraineuse aiguë chez l'adulte.

27 RCT ont évalué le sumatriptan 50 mg et 29 RCT ont évalué le sumatriptan 100 mg par rapport au placebo. Les différents dosages ont été analysés séparément.

Les auteurs ont analysé les études réalisées dans le cadre d'une douleur établie d'intensité au moins modérée séparément des études dans lesquelles le médicament a été pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament a été autorisée.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : la majorité des études incluses présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution, la randomisation ou la mise en aveugle.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère, le sumatriptan 100 mg** a permis **davantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère, le sumatriptan 100 mg** a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère, le sumatriptan 100 mg** a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 1h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère, le sumatriptan 100 mg** a entraîné **un soulagement des nausées après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère, le sumatriptan 100 mg** à entraîné **un soulagement de la photophobie après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère, le sumatriptan 100 mg** a entraîné **soulagement de la phonophobie après 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère, le sumatriptan 100 mg** a entraîné **plus d'effets indésirables** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer le risque de palpitations/tachycardie pour le sumatriptan 100 mg par rapport placebo.

### 6.6.7 Sumatriptan (sc) vs placebo

**Sumatriptan 6 mg (subcutaneous route of administration) for acute migraine of moderate or severe baseline pain intensity attacks in adults.**

Bibliography: SR Derry 2012sc(121)

Including: Akpunonu 1995(122), Bates 1994(123), Bousser 1993(124), Cady 1991 (study 1 and 2)(125), Cady 1993(126), Cady 1998(127), Dahlof 1998(128), Diener 1999(129), Diener 2001(130), Facchinetti 1995(131), Ferrari 1991(132), Gross 1994(133), Henry 1993(134), Jensen 1995(135),

Mathew 1992(136), Mushet 1996 (study 1 and 2)(137), Pfaffenrath 1991(138), Russell 1994(139), S2BM03(140), Sang 2004(141), Schulman 2000(142), SUM40286(143), SUM40287(143), Winner 2006 (study 1 and 2)(144)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain free at 2h</b>	2522 (13 studies)	Sumatriptan s.c.: 59% (799/1351) Placebo: 15% (174/1171) <b>RR (95% CI): 3.9 (3.3 to 4.5)</b> NNT (95% CI): 2.3 (2.1 to 2.4)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 62%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding or very small size Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	2738 (14 studies)	Sumatriptan s.c.: 79% (1152/1459) Placebo: 31% (395/1279) <b>RR (95% CI): 2.5 (2.3 to 2.7)</b> NNT (95% CI): 2.1 (2.0 to 2.2)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 75%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding or very small size Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 1 h</b>	3592 (16 studies)	Sumatriptan s.c.: 41% (905/2198) Placebo: 7% (99/1394) <b>RR (95% CI): 5.6 (4.6 to 6.8)</b> NNT (95% CI): 2.9 (2.7 to 3.2)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 35%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding or very small size Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1 h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	5177 (24 studies)	Sumatriptan s.c.: 71% (2229/3139) Placebo: 26% (532/2038) <b>RR (95% CI): 2.7 (2.5 to 2.9)</b> NNT (95% CI): 2.2 (2.1 to 2.4)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 68%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding or very small size Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain free over 24h</b> (Headache relief at 2 hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication)	1336 (5 studies)	Sumatriptan s.c.: 31% (222/713) Placebo: 15% (91/623) <b>RR (95% CI): 2.2 (1.8 to 2.8)</b> NNT (95% CI): 6.1 (4.8 to 8.2)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Relief of nausea at 1 h</b>	1461 (8 studies)	<b>RR (95% CI): 1.9 (1.7 to 2.2)</b> NNT (95% CI): 3.1 (2.7 to 3.7)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : not provided	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding, or very small size Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2 h</b>	667 (5 studies)	Sumatriptan s.c.: 76% (276/364) Placebo: 34% (103/303) <b>RR (95% CI): 2.2 (1.9 to 2.6)</b> NNT (95% CI): 2.4 (2.1 to 2.9)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 80%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 1 h</b>	1460 (6 studies)	<b>RR (95% CI): 3.0 (2.5 to 3.7)</b> NNT (95% CI): 2.7 (2.4 to 3.1)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : not provided	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding, or very small size Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2 h</b>	631 (3 studies)	Sumatriptan s.c.: 71% (245/343) Placebo: 36% (105/288) <b>RR (95% CI): 1.9 (1.6 to 2.2)</b> NNT (95% CI): 2.9 (2.4 to 3.6)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 1 h</b>	300 (3 studies)	Sumatriptan s.c.: Placebo: <b>RR (95% CI): 2.6 (1.8 to 3.7)</b> NNT (95% CI): 2.4 (1.9 to 3.3)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : not provided	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; 1 RCT with unclear allocation concealment, 2 with very small size Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2 h</b>	572 (3 studies)	Sumatriptan s.c.: 72% (223/310) Placebo: 39% (101/262) <b>RR (95% CI): 1.8 (1.5 to 2.2)</b> NNT (95% CI): 3.0 (2.4 to 3.9)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : not provided	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Partial relief of functional disability at 1 h</b>	1328 (4 studies)	Sumatriptan s.c.: 72% (649/899) Placebo: 22% (96/429) <b>RR (95% CI): 3.2 (2.7 to 3.8)</b> NNT (95% CI): 2.0 (1.8 to 2.2)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok

(Moderate or severe functional disability to mild or none)		<b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b> I <sup>2</sup> : 49%	Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of functional disability at 2 h</b> (Any functional disability at baseline to none)	750 (3 studies)	Sumatriptan s.c.: 56% (213/377) Placebo: 17% (62/373) <b>RR (95% CI): 3.4 (2.7 to 4.4)</b> NNT (95% CI): 2.5 (2.2 to 3.3)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 92%	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; 1 study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication (up to 24h)</b>	987 (5 studies)	Sumatriptan s.c.: 168/621 Placebo: 176/366 <b>RR (95% CI): 0.52 (0.45 to 0.60)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 77%	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment or blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	1342 (9 studies)	Sumatriptan s.c.: 44% (341/767) Placebo: 24% (137/575) <b>RR (95% CI): 2.1 (1.8 to 2.5)</b> NNH (95% CI): 4.9 (3.9 to 6.4)  <b>SS in favour of placebo</b>  I <sup>2</sup> : 49%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding, or very small sample size Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

**Table 35**

Cette revue systématique réalisée par Derry en 2012<sup>sc</sup> a recherché des RCT en double aveugle comparant le sumatriptan sous-cutané à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de céphalée migraineuse aiguë chez l'adulte.

27 RCT ont été trouvés qui comparaient le sumatriptan sous-cutané au placebo.

Les auteurs ont analysé les études utilisant une dose unique de sumatriptan en cas de douleur établie d'intensité au moins modérée, séparément des études dans lesquelles le médicament était pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament était autorisée.

La plupart des études ont été réalisées sur des crises de migraine avec une douleur d'intensité au moins modérée. Les autres études étaient dominées par des participants présentant des crises de migraine modérées ou sévères au moment de l'administration du médicament.

Toutes les études n'ont pas rapporté l'incidence de base des symptômes associés à partir desquels le soulagement a pu être calculé. Ces études n'ont pas été regroupées dans l'analyse. Cinq des études fournissant des données sur le soulagement des symptômes associés (Cady 1993 ; Facchinetti 1995 ; Pfaffenrath 1991 ; Wendt 2006 ; Winner 2006 Étude 1) incluaient un petit nombre (< 10 %) de participants dont l'intensité initiale de la douleur était faible.



*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : la majorité des études incluses présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution, la randomisation, la mise en aveugle ou la très petite taille de l'échantillon.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère, le sumatriptan 6 mg SC a permis davantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère, le sumatriptan 6 mg SC a entraîné un soulagement de la douleur à 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère, le sumatriptan 6 mg SC a permis davantage de suppression de la douleur après 1h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère, le sumatriptan 6 mg SC a entraîné un soulagement de la douleur après 1h** chez un nombre de patients plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère, le sumatriptan 6 mg SC a permis une suppression durable de la douleur pendant 24h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère, le sumatriptan 6 mg SC a entraîné un soulagement des nausées après 1h** chez un nombre de patients plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère, le sumatriptan 6 mg SC a entraîné un soulagement des nausées après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère, le sumatriptan 6mg SC** a entraîné **un soulagement de la photophobie après 1h** chez un nombre de patients plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère, le sumatriptan 6 mg SC** à entraîné **un soulagement de la photophobie après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère, le sumatriptan 6 mg SC** a entraîné **un soulagement de la phonophobie après 1h** chez un nombre de patients plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère, le sumatriptan 6 mg SC** a entraîné **soulagement de la phonophobie après 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère, le sumatriptan 6 mg SC** a entraîné **un soulagement partiel de l'incapacité fonctionnelle après 1h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère, le sumatriptan 6 mg SC** a entraîné **un soulagement de l'incapacité fonctionnelle après 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère, le sumatriptan 6 mg SC** a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours jusqu'à 24h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes** présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère, le **sumatriptan 6mg SC** a entraîné **plus d'effets indésirables** par rapport au placebo.

GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.

### 6.6.8 Sumatriptan (nasal) vs placebo

<b>Nasal sumatriptan vs placebo for cute migraine attacks in adults</b>			
Bibliography: SR Menshawy 2018(145)			
Including: Rao 2016(146), Cady 2014(147), Djupesland 2010(148), Wang 2007(149), Winner 2006(150), Ahonen 2004(151), S2B-340(152), Peikert 1999(153), Diamond 1998(154), Ryan 1997 (study 1 and study 2)(155), Salonen 1994(156), Salonen 1991(157)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
Pain free at 2h	ND	<b>RR = 1.70, 95% CI [1.31 to 2.21]</b> p < 0.0001  <b>SS in favour of intranasal sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 53%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: ok Directness: -1, 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok
Pain free at 1h	ND	<b>RR = 1.56, 95% CI [1.10, 2.21]</b> p = 0.01  <b>SS in favour of intranasal sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 35%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: ok Directness: -1, 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok
Sustained pain-free over 24h	310 (2 studies)  (Cady 2014, Rao 2016)	Sumatriptan: 41/157 Placebo: 18/153  RR = 2.21, 95% CI [1.33, 3.68] p = 0.002  <b>SS in favour of intranasal sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (low number of events, ans study sizes)
Headache relief at 1h	ND	RR = 1.47, 95%CI [1.24, 1.73] p < 0.00001	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization,

		<p><b>SS in favour of intranasal sumatriptan</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 59%</p>	<p>allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: ok Directness: -1 , 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok</p>
Headache relief at 2 h	ND	<p>RR = 1.58, 95%CI [1.35, 1.84] p &lt; 0.00001</p> <p><b>SS in favour of intranasal sumatriptan</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 69%</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: -1 Directness: -1 , 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok</p>
Meaningful relief	ND	<p>RR = 1.66, 95% CI [1.41, 1.95] p &lt; 0.00001</p> <p><b>SS in favour of intranasal sumatriptan</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 0%</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: ok Directness: -1 , 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok</p>
Disability-free patients at 1h	ND	<p>RR = 1.17, 95% CI [0.98, 1.41] p = 0.08</p> <p>NS I<sup>2</sup>: 69%</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: -1 Directness: -1 , 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok</p>
Disability-free patients at 2 h	ND	<p>RR = 1.38, 95% CI [1.20, 1.60] p &lt; 0.00001</p> <p><b>SS in favour of intranasal sumatriptan</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 45%</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: ok Directness: -1 , 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok</p>
Use of rescue medication at 2h	ND	<p>RR = 0.75, 95%CI [0.60, 0.94] p = 0.01</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization, allocation concealment, blinding,</p>

		<p><b>SS in favour of intranasal sumatriptan (less with intranasal sumatriptan)</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 35%</p>	<p>incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: ok Directness: -1, 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok</p>
Adverse events	ND	<p>RR = 2.54, 95% CI [1.66, 378] p &lt; 0.0001</p> <p><b>SS in favour of placebo (less with placebo)</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 64%</p>	<p>⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: ok Directness: -1, 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok</p>

**Table 36**

Cette revue systématique de Menshawy 2018 a recherché des RCT comparant le sumatriptan intranasal à un placebo ou à un spray nasal de contrôle actif pour traiter un épisode de céphalée migraineuse aiguë.

13 RCT ont été trouvées qui comparaient le sumatriptan intranasal au placebo.

La plupart des études incluaient des patients souffrant de migraines sans aura d'intensité modérée à sévère.

Ces résultats proviennent d'études regroupées utilisant différents dosages de sumatriptan allant de 1 mg à 40 mg. Différents systèmes d'administration ont également été regroupés.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : la majorité des études incluses présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution, la randomisation, la mise en aveugle ou la très petite taille de l'échantillon.

*Aucun détail n'a été fourni sur les études contribuant à chaque critère d'évaluation individuellement. Il n'a donc pas été possible de déterminer le nombre de patients inclus dans l'analyse, ni d'évaluer correctement le risque de biais et la qualité finale des preuves. La qualité finale des preuves a été évaluée sur base de l'ensemble des 13 RCT.*

*Une grande étude n'a inclus que des patients âgés de 12 à 17 ans et une petite étude n'a porté que sur des enfants et des adolescents âgés de 8 à 17 ans. Étant donné qu'aucun détail n'a été fourni sur la contribution exacte de ces études pour chaque critère d'évaluation et que cela représente plus de 10 % de l'ensemble des patients inclus, le niveau de preuve a été réduit pour le caractère direct pour tous l'ensemble des résultats.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le sumatriptan intranasal a permis davantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le sumatriptan intranasal** a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 1h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le sumatriptan intranasal** a permis **d'avantage de suppression durable de la douleur pendant 24 heures** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le sumatriptan intranasal** a entraîné un **soulagement de la douleur après 1h** chez un plus grand nombre de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le sumatriptan intranasal** a entraîné un **soulagement de la douleur après 2h** chez un plus grand nombre de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le sumatriptan intranasal** a permis d'obtenir un **soulagement significatif** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan intranasal et le placebo pour **le nombre de patients sans incapacité à 1h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le sumatriptan intranasal** a permis de **réduire le nombre de patients sans incapacité à 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le sumatriptan intranasal** a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours à 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le sumatriptan intranasal** a entraîné **plus d'événements indésirables** par rapport au placebo.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

## 6.6.9 Zolmitriptan (oral) vs placebo

### 6.6.9.1 Zolmitriptan 2.5 mg versus placebo pour les crises de migraine aiguë dont la douleur atteint une intensité modérée ou sévère chez les adultes

<b>Zolmitriptan 2.5 mg (mainly oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Bird 2014(158)			
Including 311CIL/0099 2000(159), Charlesworth 2003(160), Dib 2002(161), Dowson 2002(162), Klapper 2004(163), Loder 2005(164), Pascual 2000(165), Rapoport 1997(166), Ryan 2000(167), Sakai 2002(168), Solomon 1997(169), Steiner 2003(170), Tuchman 2006(171), Visser 1996(172)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h (PO)</b>	5825 (11 studies)	Zolmitriptan: 30% (1030/3455) Placebo: 10% (243/2370)  <b>RR (95% CI): 3.0 (2.6 to 3.5)</b> NNT (95% CI): 5.1 (4.7 to 5.7).  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 33%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h (PO)</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	4904 (11 studies)	Zolmitriptan: 60% (1758/2921) Placebo: 29% (584/1983)  <b>RR (95% CI): 2.1 (1.9 to 2.2)</b> NNT (95% CI): 3.3 (3.0 to 3.6).  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 45%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24 h (PO)</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	984 (2 studies)	Zolmitriptan: 19% (129/694) Placebo: 6% (16/290)  <b>RR (95% CI): 3.5 (2.1 to 5.8)</b> NNT (95% CI): 7.7 (6.0 to 11)  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; one study with unclear randomization, allocation concealment and binding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Sustained pain relief over 24 h (PO)</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	2059 (4 studies)	Zolmitriptan: 39% (557/1436) Placebo: 14% (85/623)  <b>RR (95% CI): 2.9 (2.4 to 3.6)</b> NNT (95% CI): 4.0 (3.5 to 4.7)  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2 h</b>	2140 (7 studies)	Zolmitriptan: 662/1250 Placebo: 322/890  <b>RR (95% CI): 1.53 (1.37 to 1.69)</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 42%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2 h</b>	2700 (7 studies)	Zolmitriptan: 790/1558 Placebo: 300/1142  <b>RR (95% CI): 1.99 (1.78 to 2.23)</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 70%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2 h</b>	2068 (6 studies)	Zolmitriptan: 607/1138 Placebo: 249/930  <b>RR (95% CI): 2.03 (1.8 to 2.3)</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 77%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	5020 (11 studies)	Zolmitriptan: 1019/2960 Placebo: 1308/2060  <b>RR (95% CI): 0.54 [0.51,0.57]</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan (less with zolmitriptan)</b>  I <sup>2</sup> : 74%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	6055 (12 studies)	Zolmitriptan: 32% (1167/3628) Placebo: 17% (422/2427)  <b>RR (95% CI): 1.7 (1.6 to 1.9)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation



		NNH (95% CI): 6.8 (5.9 to 7.9)	concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		<b>SS in favour of placebo (more with zolmitriptan)</b>	
		I <sup>2</sup> : 74%	
<b>Vasodilation/warm feeling</b>	2784 (6 studies)	Zolmitriptan: 38/1566 Placebo: 13/1218	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1
		<b>RR (95% CI): 2.23 (1.18 to 4.22)</b>	
		<b>SS in favour of placebo (more with zolmitriptan)</b>	
		I <sup>2</sup> : 0%	

**Table 37**

Cette revue systématique de Bird 2014 a recherché des RCT en double aveugle comparant le zolmitriptan à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de migraine aiguë chez l'adulte.

14 RCT ont évalué le zolmitriptan 2,5 mg, 8 RCT ont évalué le zolmitriptan 5 mg (voie d'administration orale) et 3 RCT ont évalué le zolmitriptan 5 mg (voie d'administration nasale) par rapport au placebo. Les différentes voies d'administration et les différents dosages ont été analysés séparément.

Les auteurs ont analysé les études réalisées dans le cadre d'une douleur établie d'intensité au moins modérée séparément des études dans lesquelles le médicament a été pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament a été autorisée.

Toutes les études ont utilisé la voie d'administration orale (y compris les comprimés oraux ou les comprimés à désintégration orale). Une étude a utilisé les voies d'administration orale et nasale. Les données ont été regroupées.

Une petite étude n'a inclus que des participantes qui devaient avoir un diagnostic de migraine menstruelle. Deux études ont inclus un petit nombre de participants âgés de 12 à 18 ans.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : la majorité des études incluses présentaient un risque de biais peu clair concernant la dissimulation de l'attribution ou la randomisation, certaines présentaient un risque de biais peu clair concernant la mise à l'aveugle ou les données manquantes sur certains critères d'évaluation.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 2.5 mg** (voie d'administration **orale principalement**) a permis **davantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 2.5 mg** (voie d'administration **orale principalement**) a entraîné un **soulagement de la douleur à 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 2.5 mg** (voie d'administration **orale principalement**) a permis une **suppression durable de la douleur pendant 24h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 2.5 mg** (voie d'administration **orale principalement**) a entraîné un **soulagement durable de la douleur pendant 24h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 2.5 mg** (voie d'administration **orale principalement**) a entraîné un **soulagement des nausées après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 2.5 mg** (voie d'administration **orale principalement**) a entraîné un **soulagement de la photophobie après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 2.5 mg** (voie d'administration **orale principalement**) a entraîné un **soulagement de la phonophobie après 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 2.5 mg** (voie d'administration **orale principalement**) a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 2.5 mg** (voie d'administration **orale principalement**) a entraîné **plus d'effets indésirables** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 2.5 mg** (voie d'administration **orale principalement**) a entraîné **davantage de vasodilatation ou de sensation de chaleur** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

### 6.6.9.2 Zolmitriptan 5mg versus placebo pour les crises de migraine aiguë chez les adultes dont l'intensité de la douleur de départ est légère

<b>Zolmitriptan 5 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Bird 2014(158)			
Including Charlesworth 2003(160), Dahlof 1998(173), Geraud 2000(111), Ho 2008(174), Rapoport 1997(166), Ryan 2000(167), Sakai 2002(168), Spierings 2004(175), Visser 1996(172)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h (PO)</b>	4277 (8 studies)	Zolmitriptan: 750/2445 Placebo: 181/1832  <b>RR (95% CI): 3.2 (2.7 to 3.7)</b> <b>NNT (95% CI): 4.8 (4.3 to 5.4)</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 42%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h (PO)</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	4292 (8 studies)	Zolmitriptan: 1452/2450 Placebo: 560/1842  <b>RR (95% CI): 1.9 (1.8 to 2.1)</b> <b>NNT (95% CI): 3.5 (3.2 to 3.9)</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 53%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Sustained pain-free over 24 h (PO)</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	693 (1 study)	Zolmitriptan: 62/345 Placebo: 17/348  <b>RR (95% CI): 3.68 (2.2 to 6.16)</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: N.A. Directness: ok Imprecision: -1
<b>Sustained pain relief over 24 h (PO)</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	2827 (5 studies)	Zolmitriptan: 627/1682 Placebo: 175/1145 <b>RR (95% CI): 2.4 (2.0 to 2.8)</b> NNT (95% CI): 4.6 (4.0 to 5.3)  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 24%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	2310 (6 studies)	Zolmitriptan: 38% (558/1477) Placebo: 22% (183/833) <b>RR (95% CI): 1.8 (1.5 to 2.1)</b> NNT (95% CI): 6.3 (5.1 to 8.3)  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2h</b>	2056 (6 studies)	Zolmitriptan: 609/1187 Placebo: 316/869 <b>RR (95% CI): 1.51 [1.36 to 1.68]</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 50%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	2690 (6 studies)	Zolmitriptan: 766/1555 Placebo: 271/1135  <b>RR (95% CI): 2.03 (1.81 to 2.29)</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 63%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	2512 (6 studies)	Zolmitriptan: 730/1471 Placebo: 254/1041	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization,

		<b>RR (95% CI): 2.04 (1.81 to 2.3)</b> <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 67%	some with unclear risk of attrition bias Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	2571 (5 studies)	Zolmitriptan: 561/1539 Placebo: 596/1032  <b>RR (95% CI): 0.6 (0.55 to 0.65)</b> <b>SS in favour of zolmitriptan (less rescue medication with zolmitriptan)</b>  I <sup>2</sup> : 78%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	4230 (7 studies)	Zolmitriptan: 1083/2620 Placebo: 318/1610  <b>RR (95% CI): 2.0 (1.8 to 2.2)</b> NNH (95% CI): 4.6 (4.2 to 5.3)  <b>SS in favour of placebo (more with zolmitriptan)</b>  I <sup>2</sup> : 17%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Vasodilation/warm feeling</b>	3004 (6 studies)	Zolmitriptan: 76/1738 Placebo: 15/1268  <b>RR (95% CI): 2.93 (1.65 to 5.2)</b> <b>SS in favour of placebo (more with zolmitriptan)</b>  I <sup>2</sup> : 5%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1

**Table 38**

Cette revue systématique de Bird 2014 a recherché des RCT en double aveugle comparant le zolmitriptan à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de céphalée migraineuse aiguë chez l'adulte.

14 RCT ont évalué le zolmitriptan 2,5 mg, 8 RCT ont évalué le zolmitriptan 5 mg (voie d'administration orale) et 3 RCT ont évalué le zolmitriptan 5 mg (voie d'administration nasale) par rapport au placebo. Les différentes voies d'administration et les différents dosages ont été analysés séparément.

Les auteurs ont analysé les études réalisées dans le cadre d'une douleur établie d'intensité au moins modérée séparément des études dans lesquelles le médicament a été pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament a été autorisée.

Toutes les études ont utilisé la voie d'administration orale, une seule étude a utilisé une formulation de comprimés à désintégration orale. Les résultats concernant le soulagement des symptômes associés comprenaient des études utilisant la voie d'administration orale ainsi qu'une petite étude utilisant le zolmitriptan 5 mg en spray nasal.

Une étude incluait un petit nombre de participants âgés de 12 à 18 ans.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : la majorité des études incluses présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la dissimulation de l'affectation ou la randomisation, et certaines présentaient un risque de biais d'attrition peu clair (données manquantes pour certains critères d'évaluation).*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **orale**) a permis **davantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **orale**) a entraîné **un soulagement de la douleur à 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **orale**) a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **orale**) a entraîné **un soulagement durable de la douleur pendant 24h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **orale**) a entraîné **un soulagement de la douleur à 1h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **orale**) a entraîné **un soulagement des nausées après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **orale**) à entraîné **un soulagement de la photophobie après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **orale**) a entraîné **soulagement de la phonophobie après 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **orale**) a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **orale**) a entraîné **plus d'effets indésirables** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère** le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **orale**) a entraîné **davantage de vasodilatation ou de sensation de chaleur** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

#### 6.6.10 Zolmitriptan (nasal) vs placebo

<b>Zolmitriptan 5 mg (nasal route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults</b>
--

Bibliography: SR Bird 2014(158)
---------------------------------

Including Charlesworth 2003(160), Dodick 2005(176), Gawel 2005(177)

<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h (PO)</b>	5095 (3 studies)	Zolmitriptan: 866/2579 Placebo: 300/2516  <b>RR (95% CI): 2.8 (2.5 to 3.2)</b> NNT (95% CI): 4.6 (4.2 to 5.2).  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 65%	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; all studies with unclear allocation concealment and 2 studies with unclear randomization Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h (PO)</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	3164 (3 studies)	Zolmitriptan: 1085/1596 Placebo: 518/1568  <b>RR (95% CI): 2.1 (1.9 to 2.2)</b> NNT (95% CI): 2.9 (2.6 to 3.2)  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 87%	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; all studies with unclear allocation concealment and 2 studies with unclear randomization Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24h (PO)</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	4298 (2 studies)	Zolmitriptan: 284/2171 Placebo: 56/2127  <b>RR (95% CI): 4.9 (3.7 to 6.5)</b> NNT (95% CI): 9.6 (8.3 to 11)  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 85%	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; all studies with unclear allocation concealment and unclear randomization Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24 h (PO)</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	4279 (2 studies)	Zolmitriptan: 818/2172 Placebo: 200/2107  <b>RR (95% CI): 4.0 (3.4 to 4.6)</b> NNT (95% CI): 3.6 (3.3 to 3.9)  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; all studies with unclear allocation concealment and one study with unclear randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or	2684 (2 studies)	Zolmitriptan: 56% (763/1362) Placebo: 32% (420/1322)  <b>RR (95% CI): 1.8 (1.6 to 1.9)</b> NNT (95% CI): 4.2 (3.6 to 4.9)	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; all studies with unclear allocation concealment and one study with unclear randomization Consistency: -1



severe headache to mild or none.)		<b>SS in favour of zolmitriptan</b>	Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 76%	
Use of rescue medication at 2h	5191 (3 studies)	Zolmitriptan: 894/2633 Placebo: 1650/2558  <b>RR (95% CI): 0.53 (0.5,0.56)</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan (less rescue medication with zolmitriptan)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; all studies with unclear allocation concealment and 2 studies with unclear randomization Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 78%	
Adverse events	4842 (3 studies)	Zolmitriptan: 2101/2445 Placebo: 742/2397  <b>RR (95% CI): 2.4 (2.1 to 2.6)</b> NNH (95% CI): 4.2 (3.8 to 4.7)  <b>SS in favour of placebo (more adverse events with zolmitriptan)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; all studies with unclear allocation concealment and 2 studies with unclear randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	

**Table 39**

Cette revue systématique de Bird 2014 a recherché des RCT en double aveugle comparant le zolmitriptan à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de migraine aiguë chez l'adulte.

14 RCT ont évalué le zolmitriptan 2,5 mg, 8 RCT ont évalué le zolmitriptan 5 mg (voie d'administration orale) et 3 RCT ont évalué le zolmitriptan 5 mg (voie d'administration nasale) par rapport au placebo. Les différentes voies d'administration et les différents dosages ont été analysés séparément.

Les auteurs ont analysé les études réalisées dans le cadre d'une douleur établie d'intensité au moins modérée séparément des études dans lesquelles le médicament a été pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament a été autorisée.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : toutes les études incluses présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution et deux des trois études présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la randomisation.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **nasale**) a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **nasale**) a entraîné **un soulagement de la douleur à 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **nasale**) a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **nasale**) a entraîné **un soulagement durable de la douleur pendant 24h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **nasale**) a entraîné **un soulagement de la douleur à 1h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **nasale**) a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** (voie d'administration **nasale**) a entraîné **plus d'effets indésirables** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

### 6.6.11 Almotriptan vs zolmitriptan

Almotriptan vs zolmitriptan for acute treatment of migraine attack in adults			
Bibliography: SR Xu 2016(41)			
Including Goadsby 2007(178)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain free at 2 h	1062 (1 study)	OR (95% CI): 0.90 (0.73 to 1.11)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Pain relief at 2h	1062 (1 study)	OR (95% CI): 0.93 (0.77 to 1.12)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Use of rescue medication	1062 (1 study)	OR (95% CI): 0.99 (0.74 to 1.32)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Migraine recurrence	1062 (1 study)	OR (95% CI): 1.07 (0.8 to 1.42)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Table 40

Dans cette NMA, les auteurs ont effectué une revue systématique de la littérature pour les RCT en double aveugle qui comparaient les AINS et les triptans. Ils ont d'abord réalisé une méta-analyse classique par paires, qui compare directement chaque paire de traitements, puis la MA « en raseau » a été réalisée pour chaque critère d'évaluation. Dans ce document, nous n'avons rapporté que les données issues de comparaisons directes.

Une RCT comparant l'almotriptan au zolmitriptan a été trouvée. L'almotriptan 12,5 mg a été comparé au zolmitriptan 2,5 mg. Les médicaments ont été administrés lorsque la douleur de la migraine était d'intensité modérée ou sévère.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il s'agit d'une étude unique dont le risque de biais n'est pas clair en ce qui concerne la randomisation et la dissimulation de l'attribution.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'almotriptan et le zolmitriptan pour une **absence de douleur à 2h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.

Il n'y a **pas de différence** entre l'almotriptan et le zolmitriptan pour le **soulagement de la douleur à 2h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.

Il n'y a **pas de différence** entre l'almotriptan et le zolmitriptan pour **l'utilisation de médicaments de secours** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.

Il n'y a **pas de différence** entre l'almotriptan et le zolmitriptan pour la **récidive de la migraine** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.

#### 6.6.12 Elétriptan vs zolmitriptan

Eletriptan versus zolmitriptan for acute treatment of migraine attack in adults			
Bibliography: SR Xu 2016(41)			
Including Steiner 2003(68)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain free at 1h	1337 (1 study )	OR (95% CI): 1.59 (0.96 to 2.64)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Pain relief at 1h	1337 (1 study )	<b>OR (95% CI): 1.39 (1.06 to 1.81)</b>  <b>SS in favour of eletriptan</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Pain free at 2 h	1337 (1 study )	<b>OR (95% CI): 1.93 (1.50 to 2.49)</b>  <b>SS in favour of eletriptan</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Pain relief at 2h	1337 (1 study )	OR (95% CI): 1.13 (0.93 to 1.38)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

<b>Nausea absence at 2h</b>	1337 (1 study )	OR (95% CI): 1.10 (0.91 to 1.34)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine recurrence</b>	1337 (1 study )	OR (95% CI): 0.92 (0.68 to 1.23)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	1337 (1 study )	OR (95% CI): 1.08 (0.85 to 1.37)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

**Table 41**

Dans cette NMA, les auteurs ont effectué une revue systématique de la littérature pour les RCT en double aveugle qui comparaient les AINS et les triptans. Ils ont d'abord réalisé une méta-analyse classique par paires, qui compare directement chaque paire de traitements, puis la MA « en raseau » a été réalisée pour chaque critère d'évaluation. Dans ce document, nous n'avons rapporté que les données issues de comparaisons directes.

Une RCT comparant l'élétriptan au zolmitriptan a été trouvée. L'étude a utilisé le zolmitriptan 2,5 mg contre 40 mg d'élétriptan contre 80 mg d'élétriptan. Les médicaments ont été administrés lorsque la douleur de la migraine était d'intensité modérée ou sévère.

*Le risque de biais de l'étude a été jugé faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'élétriptan et le zolmitriptan pour l'**absence de douleur à 1h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, l'**élétriptan** a entraîné un **soulagement de la douleur après 1h** chez un nombre de patients plus important en comparaison au zolmitriptan.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, l'**élétriptan** a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 2h** en comparaison au zolmitriptan.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'élétriptan et le zolmitriptan pour le **soulagement de la douleur à 2h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'élétriptan et le zolmitriptan pour l'**absence de nausées à 2h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.

Il n'y a **pas de différence** entre l'élétriptan et le zolmitriptan pour la **récidive de la migraine** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.

Il n'y a **pas de différence** entre l'élétriptan et le zolmitriptan **pour les effets indésirables** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.

### 6.6.13 Naratriptan vs rizatriptan

<b>Naratriptan versus rizatriptan for acute treatment of migraine attack in adults</b>			
Bibliography: SR Xu 2016(41)			
Including Bomhof 1999(77)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 1h</b>	522 (1 study)	<b>OR (95% CI): 0.35 (0.14 to 0.84)</b>  <b>SS in favour of rizatriptan</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1h</b>	522 (1 study)	OR (95% CI): 0.73 (0.49 to 1.08)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 2 h</b>	522 (1 study)	<b>OR (95% CI): 0.46 (0.31, 0.69)</b>  <b>SS in favour of rizatriptan</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b>	522 (1 study)	<b>OR (95% CI): 0.70 (0.51 to 0.97)</b>  <b>SS in favour of rizatriptan</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Nausea absence at 2h</b>	522 (1 study)	OR (95% CI): 0.86 (0.63 to 1.18)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok

			Imprecision: ok
<b>Migraine recurrence</b>	522 (1 study)	<b>OR (95% CI): 0.63 (0.41 to 0.96)</b>  <b>SS in favour of naratriptan (less with naratriptan)</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	522 (1 study)	OR (95% CI): 0.70 (0.44 to 1.09)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Table 42

Dans cette NMA, les auteurs ont effectué une revue systématique de la littérature pour les RCT en double aveugle qui comparaient les AINS et les triptans. Ils ont d'abord réalisé une méta-analyse classique par paires, qui compare directement chaque paire de traitements, puis la MA « en raseau » a été réalisée pour chaque critère d'évaluation. Dans ce document, nous n'avons rapporté que les données issues de comparaisons directes.

Une RCT comparant le naratriptan au rizatriptan a été trouvée. Le naratriptan 2,5 mg et le rizatriptan 10 mg ont été utilisés.

L'étude a été jugée d'une qualité Jadad de 4 (sur 5).

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **rizatriptan** a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 1h** en comparaison au naratriptan.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Il n'y a pas de différence entre le rizatriptan et le naratriptan pour le **soulagement de la douleur à 1h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **rizatriptan** a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 2h** en comparaison au naratriptan.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **rizatriptan** a entraîné **un soulagement de la douleur à 2h** chez plus de patients en comparaison au naratriptan.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Il n'y a **pas de différence** entre le rizatriptan et le naratriptan **pour l'absence de nausées à 2h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.

Chez les adultes présentant une crise de migraine, le **rizatriptan** a entraîné **davantage de récives de migraines** en comparaison au naratriptan.

GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.

Il n'y a **pas de différence** entre le rizatriptan et le naratriptan pour les **événements indésirables** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.

#### 6.6.14 Naratriptan vs sumatriptan

<b>Naratriptan 2.5 mg versus sumatriptan 100 mg for acute treatment of migraine attack in adults</b>			
Bibliography: SR Ashcroft 2004(73)			
Including Bates 1998(76), Havanka 2000(79), Gobel 2000a(179)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	635 (2 studies)	<b>RR (95% CI): 0.69 (0.53 to 0.91)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache relief at 2 h</b>	635 (2 studies)	RR (95% CI): 0.86 (0.74 to 1.00)  NS	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 4 h</b>	635 (2 studies)	Naratriptan: 124/296 Sumatriptan: 180/339  <b>RR (95% CI): 0.79 (0.67 to 0.93)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache relief at 4 h</b>	635 (2 studies)	Naratriptan: 186/296 Sumatriptan: 251/339  <b>RR (95% CI): 0.85 (0.76 to 0.95)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok



		I <sup>2</sup> : 3.5%	
<b>Sustained pain relief up to 24h</b>	635 (2 studies)	Naratriptan: 146/296 Sumatriptan: 161/339 RR (95% CI): 1.04 (0.88 to 1.22)  NS  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	635 (2 studies)	Naratriptan: 81/285 Sumatriptan: 131/318 <b>RR (95% CI): 0.68 (0.55 to 0.86)</b>  <b>SS in favour of naratriptan (less adverse events with naratriptan)</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok

Table 43

Cette revue systématique réalisée par Ashcroft 2004 a recherché des RCT sur le naratriptan pour le traitement aigu des crises de migraine chez les adultes.

Trois RCT comparant le naratriptan au sumatriptan ont été trouvées. Une RCT a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de récurrence fréquente de maux de tête. Les résultats de cette population n'ont pas été rapportés dans le présent document car elle ne fait pas partie de la population générale des patients migraineux.

Étant donné que les essais sur la migraine incluent souvent des patients qui sont randomisés pour recevoir un traitement mais qui n'ont pas eu de crise de migraine pendant la période d'étude, le dénominateur était le nombre de patients randomisés qui ont eu une crise de migraine d'intensité modérée ou sévère.

*Les trois études ont été jugées comme présentant un faible risque de biais.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **naratriptan 2.5 mg** a permis **moins de suppression de la douleur après 2h** en comparaison au sumatriptan 100 mg.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Il n'y a **pas de différence** entre le naratriptan 2.5 mg et le sumatriptan 100 mg pour le **soulagement des maux de tête à 2h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **naratriptan 2.5 mg** a permis **moins de suppression de la douleur à 4h** en comparaison au sumatriptan 100 mg.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **naratriptan 2.5 mg** a permis un **soulagement des maux de tête à 4h chez moins de patients** en comparaison au sumatriptan 100 mg.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Il n'y a **pas de différence** entre le naratriptan 2.5 mg et le sumatriptan 100 mg pour le **soulagement durable de la douleur jusqu'à 24 heures** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **naratriptan 2.5 mg** a donné lieu à **moins d'effets indésirables** en comparaison au sumatriptan 100 mg.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

#### 6.6.15 Naratriptan vs zolmitriptan

<b>Naratriptan 2.5 mg versus zolmitriptan 2.5 mg for acute treatment of migraine attack in adults</b>			
Bibliography: SR Ashcroft 2004(73)			
Including Schoenen 1999(78)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 4 h</b>	154 (1 study)	Naratriptan: 20/79 Zolmitriptan: 18/75  RR (95% CI): 1.05 (0.61 to 1.83)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Headache relief at 4 h</b>	154 (1 study)	Naratriptan: 46/79 Zolmitriptan: 43/75  RR (95% CI) : 1.02 (0.78 to 1.33)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1

<b>Sustained pain relief up to 24h</b>	154 (1 study)	Naratriptan: 32/79 Zolmitriptan: 29/75  RR (95% CI) : 1.05 (0.71 to 1.55)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Adverse events</b>	154 (1 study)	Naratriptan: 18/79 Zolmitriptan: 34/75  <b>RR (95% CI) : 0.50 (0.31 to 0.81)</b>  <b>SS in favour of naratriptan (less adverse events with naratriptan)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1

**Table 44**

Cette revue systématique réalisée par Ashcroft en 2004 a recherché des RCT sur le naratriptan pour le traitement aigu des crises de migraine chez les adultes.

Une RCT comparant le naratriptan au zolmitriptan a été trouvée.

Étant donné que les essais sur la migraine incluent souvent des patients qui sont randomisés pour recevoir un traitement mais qui n'ont pas eu de crise de migraine pendant la période d'étude, le dénominateur était le nombre de patients randomisés qui ont eu une crise de migraine d'intensité modérée ou sévère.

*Le risque de biais de l'étude a été jugé faible. Cependant, cet essai a été interrompu prématurément en raison de difficultés d'approvisionnement de l'un des médicaments de l'essai, il est important que ces résultats soient interprétés avec prudence, d'autant plus qu'ils sont basés sur une seule étude.*

*A noter que Bird 2014 a identifié un essai non publié (311CIL/0099 2000) pour la même comparaison. Le MA Bird 2014 n'a pas analysé les données de cette comparaison. Aucun autre résultat n'est présenté pour cette comparaison dans le présent rapport.*

Il n'y a **pas de différence** entre le naratriptan 2.5 mg et le zolmitriptan 2.5 mg pour **l'absence de douleur à 4h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le naratriptan 2.5 mg et le zolmitriptan 2.5 mg pour **le soulagement des maux de tête à 4h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is moderate*

Il n'y a **pas de différence** entre le naratriptan 2.5 mg et le zolmitriptan 2.5 mg pour le **soulagement durable de la douleur jusqu'à 24 heures** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is moderate

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **naratriptan 2.5 mg** a entraîné **moins d'effets indésirables** en comparaison au zolmitriptan 2.5 mg.

GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is moderate

### 6.6.16 Rizatriptan vs zolmitriptan

<b>Rizatriptan versus zolmitriptan for acute treatment of migraine attack in adults (</b>			
Bibliography: SR Xu 2016(41)			
Including Pascual 2000(54)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 1h</b>	727 (1 study)	OR (95% CI): 1.22 (0.73 to 2.02)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1h</b>	727 (1 study)	OR (95% CI): 1.20 (0.88 to 1.63)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 2 h</b>	727 (1 study)	OR (95% CI): 1.22 (0.90 to 1.66)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b>	727 (1 study)	OR (95% CI): 1.05 (0.81 to 1.35)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Nausea absence at 2h</b>	727 (1 study)	OR (95% CI): 1.12 (0.87 to 1.44)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear allocation

		NS	concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine recurrence</b>	727 (1 study)	OR (95% CI): 0.96 (0.68 to 1.36)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
		NS	concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	727 (1 study)	OR (95% CI): 0.89 (0.63 to 1.27)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
		NS	concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Table 45

Dans cette NMA, les auteurs ont effectué une revue systématique de la littérature pour les RCT en double aveugle qui comparaient les AINS et les triptans. Ils ont d'abord réalisé une méta-analyse classique par paires, qui compare directement chaque paire de traitements, puis la MA « en raseau » a été réalisée pour chaque critère d'évaluation. Dans ce document, nous n'avons rapporté que les données issues de comparaisons directes.

Une RCT comparant le naratriptan au rizatriptan a été trouvée. Le zolmitriptan 2,5 mg et le rizatriptan 10 mg ont été utilisés. Les médicaments ont été administrés lorsque la douleur de la migraine était d'intensité modérée ou sévère.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il s'agit d'une étude unique dont le risque de biais n'est pas clair en ce qui concerne la randomisation, la dissimulation de l'attribution et l'aveuglement.

Il n'y a **pas de différence** entre le rizatriptan et le zolmitriptan pour l'**absence de douleur à 1h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le rizatriptan et le zolmitriptan pour le **soulagement de la douleur à 1h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le rizatriptan et le zolmitriptan for l'**absence de douleur à 2h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Il n'y a **pas de différence** entre le rizatriptan et le zolmitriptan for le **soulagement de la douleur à 2h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Il n'y a **pas de différence** entre le rizatriptan et le zolmitriptan pour **l'absence de nausées à 2h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Il n'y a **pas de différence** entre le rizatriptan et le zolmitriptan pour la **récidive de la migraine** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Il n'y a **pas de différence** entre le rizatriptan et le zolmitriptan pour **les effets indésirables** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

### 6.6.17 Sumatriptan vs almotriptan

Oral sumatriptan 50 mg versus almotriptan 12.5 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe basal pain intensity in adults			
Bibliography: SR Derry 2012(87)			
Including Spierings 2001(180)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain free at 2 h</b>	1173 (1 study)	Sumatriptan: 143/582 (25%) Almotriptan: 106/591 (18%)  ( <i>P</i> = 0.005, <b>SS in favour of sumatriptan</b> reported in the original study)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment and randomization Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	1173 (1 study)	Sumatriptan: 333/582 (57%) Almotriptan: 343/591 (58%)  Insufficient data for analysis	Insufficient data

<b>Use of rescue medication up to 24 h</b>	1173 (1 study)	Sumatriptan: 193/582 (33%) Almotriptan: 217/591 (37%)  Insufficient data for analysis	Insufficient data
<b>Adverse events over 24 h</b>	1173 (1 study)	Sumatriptan: 113/582 (19%) Almotriptan: 90/591 (15%)  (P = 0.06, NS as reported in the original study)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment and randomization Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Palpitation</b>	1173 (1 study)	Sumatriptan: 0/582 (1.3%) Almotriptan: 2/591 (1.0%)  Insufficient data for analysis	Insufficient data
<b>Vasodilation</b>	1173 (1 study)	Sumatriptan: 8/582 (1.3%) Almotriptan: 6/591 (1.0%)  Insufficient data for analysis	Insufficient data

Table 46

<b>Oral sumatriptan 100 mg versus almotriptan 12.5 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Derry 2012(87)			
Including Dodick 2002(109), Dowson 2002(56)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	754 (2 studies)	Sumatriptan: 129/387 Almotriptan: 102/367  RR (95% CI): 1.2 (0.97 to 1.49)  NS  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24 h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	754 (2 studies)	Sumatriptan: 111/387 Almotriptan: 110/367  RR (95% CI): 0.96 (0.77 to 1.19)  NS  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events over 24 h</b>	378 (1 study)	Sumatriptan: 43/194 (22%) Almotriptan: 16/184 (8.6%)	Insufficient data

Table 47

Cette revue systématique de Derry 2012 a recherché des RCT en double aveugle comparant le sumatriptan oral à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de céphalée migraineuse aiguë chez l'adulte.

Trois RCT comparant le sumatriptan à l'almotriptan ont été trouvées. Une RCT a utilisé le sumatriptan à 50 mg, tandis que deux RCT ont utilisé le sumatriptan à 100 mg. Les deux dosages ont été analysés séparément.

Les auteurs ont analysé les études utilisant une dose unique de sumatriptan en cas de douleur établie d'intensité au moins modérée séparément des études dans lesquelles le médicament était pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament était autorisée.

Toutes les études incluses dans cette comparaison ont été réalisées chez des patients présentant une douleur basale d'intensité au moins modérée.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : les trois RCT présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la randomisation et la dissimulation de l'attribution, et deux RCT présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la mise en aveugle.*

#### **Sumatriptan 50 mg vs almotriptan 12.5 mg**

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a permis **davantage de suppression de la douleur après 2h** en comparaison à l'almotriptan 12.5 mg.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer le **soulagement de la douleur à 2h** pour le sumatriptan 50 mg en comparaison à l'almotriptan 12.5 mg.

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer **l'utilisation de médicaments de secours jusqu'à 24h** pour le sumatriptan 50 mg en comparaison à l'almotriptan 12.5 mg.

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan 50 mg et l'almotriptan 12.5 mg pour les **effets indésirables** chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*



Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer les palpitations pour le sumatriptan 50 mg versus almotriptan 12.5 mg.

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer la **vasodilatation** pour le sumatriptan 50 mg versus almotriptan 12.5 mg.

### **Sumatriptan 100 mg vs almotriptan 12.5 mg**

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan 100 mg et l'almotriptan 12.5 mg pour l'**absence de douleur à 2h** chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan 100 mg et l'almotriptan 12.5 mg pour la **suppression durable de la douleur** pendant 24 heures chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer les effets indésirables sur 24h pour le sumatriptan 100 mg versus almotriptan 12.5 mg.

### 6.6.18 Sumatriptan vs élétriptan

<b>Oral sumatriptan 50 mg versus eletriptan 40 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Derry 2012(87)			
Including 160-104(88), Sandrini 2002(65)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h (PO)</b>	721 (2 studies)	Sumatriptan: 18% (64/362) Eletriptan: 24% (86/359)  <b>RR (95% CI): 0.74 (0.55 to 0.98)</b> NNT (95% CI): 16 (8.2 to 270)  <b>SS in favour of eletriptan</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		I <sup>2</sup> : 48%	
<b>Pain relief at 2 h (PO)</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	721 (2 studies)	Sumatriptan: 51% (186/362) Eletriptan: 60% (217/359)  <b>RR (95% CI): 0.85 (0.75 to 0.97)</b> NNT (95% CI): 11 (6.1 to 54)  <b>SS in favour of eletriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 19%	
<b>Pain relief at 1 h (PO)</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	721 (2 studies)	Sumatriptan: 25% (90/362) Eletriptan: 25% (90/359)  RR (95% CI): 0.99 (0.77 to 1.3)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment in one study Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> :73%	
<b>Relief of nausea</b>	374 (2 studies)	Sumatriptan: 71/188 Eletriptan: 93/186  <b>RR (95% CI): 0.76 (0.6 to 0.95)</b> NNT: 8.2  <b>SS in favour of eletriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> :46%	
<b>Relief of photophobia</b>	528 (2 studies)	Sumatriptan: 107/261 Eletriptan: 132/267  RR (95% CI): 0.83 (0.69 to 1.00)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 60%	
<b>Relief of phonophobia</b>	513 (2 studies)	Sumatriptan: 120/257 Eletriptan: 139/260  RR (95% CI): 0.87 (0.73 to 1.04)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		I <sup>2</sup> : 66%	
<b>Relief of functional disability at 2h</b>	590 (2 studies)	Sumatriptan: 51% (153/298) Eletriptan: 62% (180/292)  <b>RR (95% CI): 0.83 (0.72 to 0.96)</b> NNT (95% CI): 9.7 (5.5 to 43)  <b>SS in favour of eletriptan</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment in one study Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 73%	

Table 48

<b>Oral sumatriptan 100 mg versus eletriptan 40 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Derry 2012(87)			
Including Goadsby 2000(62), Mathew 2003(113), Sandrini 2002(65)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	2263 (3 studies)	Sumatriptan: 24% (271/1130) Eletriptan: 32% (366/1133)  <b>RR (95% CI): 0.74 (0.65 to 0.85)</b> NNT (95% CI): 12 (8.3 to 22)  <b>SS in favour of eletriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Pain relief at 2 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	2263 (3 studies)	Sumatriptan: 55% (622/1130) Eletriptan: 62% (706/1133)  <b>RR (95% CI): 0.88 (0.82 to 0.95)</b> NNT (95% CI): 14 (8.9 to 31)  <b>SS in favour of eletriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Pain free at 1 h</b>	2263 (3 studies)	Sumatriptan: 5% (59/1130) Eletriptan: 7% (75/1133)  RR (95% CI): 0.79 (0.57 to 1.1)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Pain relief at 1 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	2263 (3 studies)	Sumatriptan: 25% (282/1130) Eletriptan: 32% (368/1133)  <b>RR (95% CI): 0.77 (0.67 to 0.88)</b> NNT (95% CI): 13 (8.9 to 26)  <b>SS in favour of eletriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision:
		I <sup>2</sup> : 32%	
<b>Sustained pain-relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	1998 (2 studies)	Sumatriptan: 34% (340/1001) Eletriptan: 43% (430/997)  <b>RR (95% CI): 0.79 (0.70 to 0.88)</b> NNT (95% CI): 11 (7.5 to 20)  <b>SS in favour of eletriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Relief of nausea</b>	1478 (3 studies)	Sumatriptan: 352/719 Eletriptan: 420/759  <b>RR (95% CI): 0.87 (0.79 to 0.96)</b> NNT 16  <b>SS in favour of eletriptan</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 87%	
<b>Relief of photophobia</b>	1692 (3 studies)	Sumatriptan: 438/855 Eletriptan: 500/837  <b>RR (95% CI): 0.85 (0.78 to 0.93)</b> NNT 12  <b>SS in favour of eletriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Relief of phonophobia</b>	1361 (3 studies)	Sumatriptan: 352/691 Eletriptan: 405/670  <b>RR (95% CI): 0.84 (0.76 to 0.92)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok

		NNT 11	Imprecision: ok
		<b>SS in favour of eletriptan</b>	
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Relief of functional disability at 2h</b>	2263 (3 studies)	Sumatriptan: 59% (553/936) Eletriptan: 68% (645/944)  <b>RR (95% CI): 0.86 (0.81 to 0.92)</b> NNT (95% CI): 11 (7.4 to 20)  <b>SS in favour of eletriptan</b>  I <sup>2</sup> : 36%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	1998 (2 studies)	Sumatriptan: 27% (261/960) Eletriptan: 21% (203/958)  <b>RR (95% CI): 1.3 (1.1 to 1.5)</b> NNT (95% CI): 17 (10 to 46)  <b>SS in favour of eletriptan (more use of rescue medication with sumatriptan)</b>  I <sup>2</sup> : 50%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 49

Cette revue systématique de Derry 2012 a recherché des RCT en double aveugle comparant le sumatriptan oral à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de migraine aiguë chez l'adulte.

Quatre RCT comparant le sumatriptan à l'életriptan ont été trouvées. Deux RCT ont utilisé le sumatriptan 50 mg, tandis que trois RCT ont utilisé le sumatriptan 100 mg. Les deux dosages ont été analysés séparément.

Les auteurs ont analysé les études utilisant une dose unique de sumatriptan dans le cas d'une douleur établie d'intensité au moins modérée séparément des études dans lesquelles le médicament était pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament était autorisée.

Toutes les études incluses dans cette comparaison ont été réalisées chez des patients présentant une douleur basale d'intensité au moins modérée.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : trois RCT présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la randomisation et la dissimulation de l'allocation.

### **Sumatriptan 50 mg vs élétriptan 40 mg**

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné **moins d'absence de douleur à 2h** en comparaison à l'élétriptan 40 mg.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné **un soulagement de la douleur à 2h chez moins de personnes** en comparaison à l'élétriptan 40 mg.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan 50 mg et l'élétriptan 40 mg pour **le soulagement de la douleur à 1h** chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné **un soulagement des nausées chez moins de personnes** en comparaison à l'élétriptan 40 mg.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan 50 mg et l'élétriptan 40 mg pour soulager la **photophobie** chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan 50 mg et l'élétriptan 40 mg pour soulager la **phonophobie** chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné un **soulagement de l'incapacité fonctionnelle** chez **moins de personnes** en comparaison à l'élétriptan 40 mg.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

#### **Sumatriptan 100 mg vs élétriptan 40 mg**

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** resulted in **moins d'absence de douleur à 2h** en comparaison à l'élétriptan 40 mg.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a entraîné un **soulagement de la douleur à 2h** chez **moins de personnes** en comparaison à l'élétriptan 40 mg.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan 100 mg et l'élétriptan 40 mg pour **l'absence de douleur à 1h** chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a entraîné un **soulagement de la douleur à 1h** chez **moins de personnes** en comparaison à l'élétriptan 40 mg.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a entraîné **moins de soulagement durable de la douleur sur 24 heures** en comparaison à l'élétriptan 40 mg.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a entraîné **moins de soulagement des nausées** en comparaison à l'élétriptan 40 mg.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a entraîné **moins de soulagement de la photophobie** en comparaison à l'élétriptan 40 mg.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** resulted **moins de soulagement de la phonophobie** en comparaison à l'élétriptan 40 mg.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a entraîné **un soulagement de l'incapacité fonctionnelle à 2h chez moins de personnes** en comparaison à l'élétriptan 40 mg.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 100 mg** a entraîné **un recours accru aux médicaments de secours** en comparaison à l'élétriptan 40 mg.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

### 6.6.19 Sumatriptan vs rizatriptan

<b>Oral sumatriptan 50 mg versus rizatriptan 10 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Derry 2012(87)			
Including Goldstein 1998(85), Kolodny 2004(96)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	2230 (2 studies)	Sumatriptan: 35% (394/1116) Rizatriptan: 39% (440/1114) RR (95% CI): 0.89 (0.80 to 1.0)  NS  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial	2230 (2 studies)	Sumatriptan: 64% (710/1116) Rizatriptan: 70% (780/1114) <b>RR (95% CI): 0.91 (0.86 to 0.97)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two



moderate or severe headache to mild or none.)		NNT (95% CI): 16 (9.9 to 43) <b>SS in favour of rizatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 72%	RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	2230 (2 studies)	Sumatriptan: 37% (409/1116) Rizatriptan: 41% (456/1114) <b>RR (95% CI): 0.90 (0.81 to 0.99)</b>  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Presence of nausea at 2 h</b>	2230 (2 studies)	RR (95% CI): 1.2 (1.0 to 1.4)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
<b>Presence of photophobia</b>	2230 (2 studies)	RR (95% CI): 1.1 (0.96 to 1.2)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
<b>Presence of phonophobia</b>	2230 (2 studies)	RR (95% CI): 1.1 (0.96 to 1.2)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication up to 4h</b>	1714 (2 studies)	Sumatriptan: 20% (167/851) Rizatriptan: 20% (175/863) <b>RR (95% CI): 0.97 (0.80 to 1.2)</b>  NS  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events within 24h</b>	1177 (2 studies)	Sumatriptan: 48% (276/578) Rizatriptan: 46% (276/599) <b>RR (95% CI): 1.0 (0.92 to 1.2)</b>  NS  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 50

<b>Oral sumatriptan 100 mg versus rizatriptan 10 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Derry 2012(87)			
Including Tfelt-Hansen 1998(83); Visser 1996(119)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	936 (2 studies)	Sumatriptan: 31% (143/460) Rizatriptan: 37% (178/476)  <b>RR (95% CI): 0.82 (0.69 to 0.98)</b> <b>NNT (95% CI): 16 (8.1 to 41)</b>  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	936 (2 studies)	Sumatriptan: 26% (120/460) Rizatriptan: 34% (163/476)  <b>RR (95% CI): 0.76 (0.62 to 0.92)</b> <b>NNT (95% CI): 12 (7.1 to 43)</b>  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events within 24 h</b>	856 (2 studies)	Sumatriptan: 52% (217/421) Rizatriptan: 47% (203/435)  RR (95% CI): 1.1 (0.96 to 1.3)  NS  I <sup>2</sup> : 0%	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 51

Cette revue systématique de Derry 2012 a recherché des RCT en double aveugle comparant le sumatriptan oral à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de céphalée migraineuse aiguë chez l'adulte.

Quatre RCT comparant le sumatriptan au rizatriptan ont été trouvées. Deux RCT ont utilisé le sumatriptan 50 mg, et deux RCT ont utilisé le sumatriptan 100 mg. Les deux dosages ont été analysés séparément.

Les auteurs ont analysé les études utilisant une dose unique de sumatriptan en cas de douleur établie d'intensité au moins modérée séparément des études dans lesquelles le médicament était pris avant que la douleur ne soit bien établie ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament était autorisée.

Toutes les études incluses dans cette comparaison ont été réalisées chez des patients présentant une douleur basale d'intensité au moins modérée.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : tous les RCT présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution et deux présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la randomisation.*

### **Sumatriptan 50 mg vs rizatriptan 10 mg**

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan 50 mg et le rizatriptan 10 mg pour **l'absence de douleur à 2h** chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné **un soulagement de la douleur à 2h chez moins de personnes** en comparaison au rizatriptan 10 mg.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, le **sumatriptan 50 mg** a entraîné **un soulagement de la douleur à 1h chez moins de personnes** en comparaison au rizatriptan 10 mg.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan 50 mg et le rizatriptan 10 mg pour **l'utilisation de médicaments de secours jusqu'à 4 heures** chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan 50 mg et le rizatriptan 10 mg en pour la **présence de nausées à 2h** chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.

*GRADE : qualité es preuves MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan 50 mg et le rizatriptan 10 mg pour la **présence de photophobie** chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.

*GRADE : qualité es preuves MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré*

Il n'y a **pas eu de différence** entre le sumatriptan 50 mg et le rizatriptan 10 mg pour la **présence de phonophobie** chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.  
 GRADE : qualité es preuves *MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré*

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan 50 mg et le rizatriptan 10 mg pour les **événements indésirables dans les 24 heures** chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.

GRADE: Qualité de preuve *MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

### **Sumatriptan 100 mg vs rizatriptan 10 mg**

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan 100 mg** a entraîné **moins d'absence de douleur à 2h** en comparaison au rizatriptan 10 mg.

GRADE: Qualité de preuve *MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan 100 mg** a entraîné **un soulagement de la douleur à 1h chez moins de personnes** en comparaison au rizatriptan 10 mg.

GRADE: Qualité de preuve *MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan 100 mg et le rizatriptan 10 mg pour les **événements indésirables dans les 24 heures** chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.

GRADE: Qualité de preuve *MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

### **6.6.20 Zolmitriptan vs frovatriptan**

<b>Zolmitriptan 2.5 mg versus frovatriptan 2.5 mg for acute treatment of migraine attack in adults</b>			
Bibliography: SR Bird 2014(158)			
Including Tullo 2010(181)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>

<b>Pain free at 2h</b>	493 (1 study)	Zolmitriptan: 94/303 Frovatriptan: 80/308  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization, allocation concealment, blinding and unclear risk of incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Pain relief at 2h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	493 (1 study)	Zolmitriptan: 142/245 Frovatriptan: 141/247  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization, allocation concealment, blinding and unclear risk of incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Adverse events</b>	121 (1 study)	Zolmitriptan: 5/121 Frovatriptan: 2/121  No statistical analysis reported	<i>Insufficient data</i>
<b>Angina-like symptoms</b> (tachycardia, thoracic constriction, or pain)	121 (1 study)	Zolmitriptan: 4/121 Frovatriptan: 0/121  No statistical analysis reported	<i>Insufficient data</i>

**Table 52**

Cette revue systématique de Bird 2014 a recherché des RCT en double aveugle comparant le zolmitriptan à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de migraine aiguë chez l'adulte.

Une RCT comparant le zolmitriptan au frovatriptan a été trouvée.

Les épisodes migraineux de cette étude ont été traités "dès que possible" et présentaient des intensités de douleur de base différentes.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il s'agit d'une petite étude unique dont le risque de biais n'est pas clair en ce qui concerne la randomisation, la dissimulation de l'attribution, l'aveuglement et les données incomplètes sur certains critères d'évaluation.*

Il n'y a **pas de différence** entre le zolmitriptan et le frovatriptan pour **l'absence de douleur à 2h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le zolmitriptan et le frovatriptan pour **le soulagement de la douleur à 2h** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer le **risque d'effets indésirables** pour le zolmitriptan versus frovatriptan.

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer le risque de **symptômes angineux** pour le zolmitriptan versus frovatriptan.

### 6.6.21 Zolmitriptan vs sumatriptan

<b>Zolmitriptan 2.5 mg versus sumatriptan 50 mg for acute treatment of migraine attack of moderate or severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Bird 2014(158)			
Including Gruffyd-Jones 2001(182), Gallagher 2000(183)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	1008 (1 study)	Zolmitriptan: 160/500 Sumatriptan: 187/508  No statistical analysis	Insufficient data
<b>Pain relief at 2h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	1609 (2 studies)	Zolmitriptan: 66% (521/795) Sumatriptan: 68% (554/814)  RR (95% CI): 0.96 (0.90 to 1.03)  NS  I <sup>2</sup> : 73%	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; unclear allocation concealment and incomplete outcome data in two RCTs, unclear randomization and blinding in one RCT Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	1008 (1 study)	Zolmitriptan: 126/500 Sumatriptan: 138/508  OR 0.90 (0.73 to 1.12) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment and incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a	3474 (1 study)	Zolmitriptan: 705/1680 Sumatriptan: 780/1794  OR 0.94 (0.78 to 1.14) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment and incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

second dose of study medication.)			
<b>Use of rescue medication</b>	2964 (1 study)	Zolmitriptan: 631/1271 Sumatriptan: 620/1693  No statistical analysis	Insufficient data
<b>Adverse events</b>	1777 (2 studies)	Zolmitriptan: 32% (283/878) Sumatriptan: 28% (251/893)  RR (95% CI): 1.1 (0.99 to 1.3)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment and incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Table 53

<b>Zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 50 mg for acute treatment of migraine attack of moderate or severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Bird 2014(158)			
Including Gruffyd-Jones 2001(182), Gallagher 2000(183)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	1022 (1 study)	Zolmitriptan: 190/514 Sumatriptan: 187/508  No statistical analysis	Insufficient data
<b>Pain relief at 2h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	1633 (1 study)	Zolmitriptan: 67% (545/819) Sumatriptan: 68% (554/814)  RR (95% CI): 0.98 (0.92 to 1.1)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment and incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	1022 (1 study)	Zolmitriptan: 125/514 Sumatriptan: 138/508  OR 1.09 (0.88 to 1.36) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment and incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no	3597 (1 study)	Zolmitriptan: 803/1803 Sumatriptan: 780/1794  OR 1.07 (0.89 to 1.29) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment and incomplete outcome data Consistency: na

use of rescue medication or a second dose of study medication.)			Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	3437 (1 study)	Zolmitriptan: 608/2744 Sumatriptan: 620/2693  No statistical analysis	Insufficient data
<b>Adverse events</b>	1789 (2 studies)	Zolmitriptan: 31% (280/896) Sumatriptan: 28% (251/893)  RR (95% CI): 1.1 (0.96 to 1.3)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; unclear allocation concealment and incomplete outcome data in two RCTs, unclear randomization and blinding in one RCT Consistency: Directness: ok Imprecision: ok

Table 54

<b>Zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 100 mg for acute treatment of migraine attack of moderate or severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Bird 2014(158)			
Including Geraud 2000(111)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h (PO)</b>	1002 (1 study)	Zolmitriptan: 144/491 Sumatriptan: 150/499  P<0.05 <b>SS in favour of sumatriptan 100 mg</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	1002 (1 study)	Zolmitriptan: 288/491 Sumatriptan: 304/498  P<0.05 <b>SS in favour of sumatriptan 100 mg</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	1002 (1 study)	Zolmitriptan: 180/498 Sumatriptan: 195/504  No statistical analysis	Insufficient data
<b>Use of rescue medication</b>	1002 (1 study)	Zolmitriptan: 189/498 Sumatriptan: 192/504	Insufficient data



		No statistical analysis	
<b>Adverse events</b>	983 (1 study)	Zolmitriptan: 287/491 Sumatriptan: 279/492	Insufficient data
		No statistical analysis	

Table 55

Cette revue systématique de Bird 2014 a recherché des RCT en double aveugle comparant le zolmitriptan à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de migraine aiguë chez l'adulte.

Trois RCT comparant le zolmitriptan au sumatriptan ont été trouvées. Les différents dosages (zolmitriptan 2,5 mg et 5 mg ; sumatriptan 50 mg et 100 mg) ont été analysés séparément.

Les auteurs ont analysé les études utilisant une dose unique de zolmitriptan dans le cas d'une douleur établie d'intensité au moins modérée séparément des études dans lesquelles le médicament a été pris avant que la douleur ne soit bien établie, ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament a été nécessaire.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : toutes les études présentaient un risque de biais peu clair concernant la dissimulation de l'attribution, deux études présentaient un risque de biais peu clair concernant la randomisation, une RCT présentait un risque de biais peu clair concernant l'aveuglement, et deux RCT présentaient un risque de biais peu clair concernant les données incomplètes sur certains critères d'évaluation.*

#### **Zolmitriptan 2.5 mg versus sumatriptan 50 mg**

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de **comparer l'absence de douleur à 2h** pour le zolmitriptan 2.5 mg versus le sumatriptan 50 mg.

Il n'y a **pas de différence** entre le zolmitriptan 2.5 mg et le sumatriptan 50 mg pour **le soulagement de la douleur à 2h** chez les adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le zolmitriptan 2.5 mg et le sumatriptan 50 mg pour **la suppression durable de la douleur pendant 24 heures** chez les adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le zolmitriptan 2.5 mg et le sumatriptan 50 mg pour **le soulagement durable de la douleur pendant 24h** chez les adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer **l'utilisation de médicaments de secours** avec le zolmitriptan 2.5 mg versus le sumatriptan 50 mg chez les adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère.

Il n'y a **pas de différence** entre le zolmitriptan 2.5 mg et le sumatriptan 50 mg pour les **événements indésirables** chez les adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

#### **Zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 50 mg**

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer **l'absence de douleur à 2h** zolmitriptan 5 mg et le sumatriptan 50 mg.

Il n'y a **pas de différence** entre le zolmitriptan 5 mg et le sumatriptan 50 mg pour **le soulagement de la douleur à 2h** chez les adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le zolmitriptan 5 mg et le sumatriptan 50 mg pour **la suppression durable de la douleur pendant 24 heures** chez les adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le zolmitriptan 5 mg et le sumatriptan 50 mg **pour le soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** chez les adultes présentant une crise de migraine **dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère.**

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer l'utilisation de médicaments de secours avec le zolmitriptan 5 mg versus le sumatriptan 50 mg.

Il n'y a **pas de différence** entre le zolmitriptan 5 mg et le sumatriptan 50 mg pour les **effets indésirables** chez les adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

### **Zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 100 mg**

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** a entraîné **moins d'absence de douleur à 2h** en comparaison au sumatriptan 100 mg.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère**, le **zolmitriptan 5 mg** a entraîné **un soulagement de la douleur à 2h chez moins de personnes** en comparaison au sumatriptan 100 mg.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer le **soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** avec le zolmitriptan 5 mg versus le sumatriptan 100 mg.

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer l'**utilisation de médicaments de secours** avec le zolmitriptan 5 mg versus le sumatriptan 100 mg.

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer les **effets indésirables** pour le zolmitriptan 5 mg versus le sumatriptan 100 mg.

## **6.7 Les combinaisons avec des triptans**

### **6.7.1 Sumatriptan + naproxène vs placebo**

<b>Sumatriptan + naproxen versus placebo for the acute treatment of a migraine attack of moderate to severe intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Law 2016(184)			
Including Brandes 2007 (study 1 and 2)(38), TRX109011/13(185), Smith 2005(39)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	2596 (4 studies)	Sumatriptan + naproxen: 28% (362/1293) Placebo: 7.7% (100/1303)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation

		<p><b>RR (95% CI): 3.7 (3.0 to 4.5)</b>  <b>NNT (95% CI): 4.9 (4.3 to 5.7)</b></p> <p><b>SS in favour of sumatriptan plus naproxen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 38%</p>	<p>concealment, randomization, blinding  Consistency: ok  Directness: ok  Imprecision: ok</p>
<b>Pain relief at 2 h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication.)	2596 (4 studies)	<p>Sumatriptan + naproxen: 58% (755/1293)  Placebo: 27% (352/1303)</p> <p><b>RR (95% CI): 2.2 (2.0 to 2.4)</b>  <b>NNT (95% CI): 3.2 (2.9 to 3.6)</b></p> <p><b>SS in favour of sumatriptan plus naproxen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 0%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b>  Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding  Consistency: ok  Directness: ok  Imprecision: ok</p>
<b>Sustained pain-free over 24 h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	2596 (4 studies)	<p>Sumatriptan + naproxen: 20% (262/1293)  Placebo: 5.9% (77/1303)</p> <p><b>RR (95% CI): 3.4 (2.7 to 4.4)</b>  <b>NNT (95% CI): 7.0 (5.9 to 8.7)</b></p> <p><b>SS in favour of sumatriptan plus naproxen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 0%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b>  Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding  Consistency: ok  Directness: ok  Imprecision: ok</p>
<b>Sustained pain relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	2596 (4 studies)	<p>Sumatriptan + naproxen: 43% (554/1293)  Placebo: 16% (214/1303)</p> <p><b>RR (95% CI): 2.6 (2.3 to 3.0)</b>  <b>NNT (95% CI): 3.8 (3.4 to 4.3)</b></p> <p><b>SS in favour of sumatriptan plus naproxen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 0%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b>  Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding  Consistency: ok  Directness: ok  Imprecision: ok</p>
<b>Relief of functional disability at 2 h</b>	1984 (3 studies)	<p>Sumatriptan + naproxen: 245/994  Placebo: 72/990</p> <p><b>RR (95% CI): 3.36 (2.63 to 4.29)</b></p> <p><b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b></p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b>  Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding  Consistency: ok  Directness: ok  Imprecision: ok</p>

		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Adverse events over 24 h</b>	2793 (4 studies)	Sumatriptan + naproxen: 21% (291/1394) Placebo: 11% (148/1399)  <b>RR (95% CI): 2.0 (1.6 to 2.4)</b> NNH (95% CI): 9.7 (7.7 to 13)  <b>SS in favour of placebo</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	2169 (4 studies)	Sumatriptan + naproxen: 304/1083 Placebo: 643/1086  <b>RR (95% CI): 0.47 (0.42 to 0.53)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen (less with sumatriptan + naproxen)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 61%	
		I <sup>2</sup> : 81%	

Table 56

<b>Sumatriptan + naproxen versus placebo for the acute treatment of a migraine attack of mild intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Law 2016(184)			
Including Lipton 2009 (study 1 and 2)(186), Mannix 2009 (study 1 and 2)(187), Mathew 2009 (study 1 and 2)(188), Silberstein 2008 (study 1 and 2)(189)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	3395 attacks (8 studies)	Sumatriptan + naproxen: 50% (1008/2025) Placebo: 18% (244/1370)  <b>RR (95% CI): 2.8 (2.4 to 3.1)</b> NNT (95% CI): 3.1 (2.9 to 3.5)  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: -1 (+/- 650 participants for menstrual migraine) Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 37%	
<b>Sustained pain-free over 24 h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of	3396 attacks (8 studies)	Sumatriptan + naproxen: 37% (741/2026) Placebo: 12% (166/1370)  <b>RR (95% CI): 3.0 (2.6 to 3.6)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok

moderate to severe pain within 24 hours.)		NNT (95% CI): 4.1 (3.7 to 4.6)	Directness: -1 (+/- 650 participants for menstrual migraine) Imprecision: ok
		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	
		I <sup>2</sup> : 41%	
<b>Relief of functional disability at 2 h</b>	981 (2 studies)	Sumatriptan + naproxen: 208/496 Placebo: 71/485	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 2.91 (2.29 to 3.72)</b>	
		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	
		I <sup>2</sup> : 94%	
<b>Relief of nausea at 2h</b>	1705 (8 studies)	Sumatriptan + naproxen: 326/900 Placebo: 83/805	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: -1 Directness: -1 (included patients with moderate to severe basal pain intensity) Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 3.47 (2.79 to 4.32)</b>	
		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	
		I <sup>2</sup> : 87%	
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	3127 (8 studies)	Sumatriptan + naproxen: 949/1792 Placebo: 249/1335	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: -1 (included patients with moderate to severe basal pain intensity) Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 2.77 (2.44 to 3.13)</b>	
		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	
		I <sup>2</sup> : 33%	
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	3127 (8 studies)	Sumatriptan + naproxen: 878/1614 Placebo: 246/1242	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: -1 (included patients with moderate to severe basal pain intensity) Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 2.63 (2.33 to 2.97)</b>	

		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 51%	
<b>Adverse events over 24 h</b>	2823 (8 studies)	Sumatriptan + naproxen: 14% (241/1749) Placebo: 8.2% (88/1074)  <b>RR (95% CI): 1.5 (1.2 to 1.9)</b> NNH (95% CI): 18 (13 to 30)  <b>SS in favour of placebo</b>  I <sup>2</sup> : 0%	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: -1 (+/- 650 participants for menstrual migraine) Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	3396 (8 studies)	Sumatriptan + naproxen: 375/2026 Placebo: 698/1370  <b>RR (95% CI): 0.42 (0.38 to 0.47)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen (less with sumatriptan + naproxen)</b>  I <sup>2</sup> : 73%	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: -1 Directness: -1 (+/- 650 participants for menstrual migraine) Imprecision: ok

Table 57

Cette revue systématique de Law 2016 a recherché des RCT en double aveugle comparant le sumatriptan oral plus le naproxène à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de migraine chez l'adulte.

12 RCT ont été trouvés qui comparaient le sumatriptan + le naproxène au placebo.

Les auteurs ont analysé les études utilisant une dose unique de sumatriptan + naproxène dans le cas d'une douleur établie d'intensité au moins modérée, séparément des études dans lesquelles le médicament a été pris avant que la douleur ne soit bien établie, ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament a été administrée. Quatre études ont été réalisées sur des crises de migraine modérées à sévères ; 8 études ont été réalisées sur des crises de migraine légères. Law 2016 a combiné les résultats de ces deux groupes séparément.

La plupart des études ont donné du sumatriptan 85 mg et du naproxène 500 mg sous forme de comprimés combinés, tandis que 2 études ont donné du sumatriptan 50 mg et du naproxène 500 mg sous forme de comprimés séparés à prendre ensemble.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : la majorité des études présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution, la randomisation et la mise en aveugle. Certains résultats ont été déclassés pour leur caractère direct, car deux études n'incluaient que des participantes souffrant de migraine menstruelle et, pour les résultats concernant le soulagement des symptômes associés, les données des patients souffrant de crises de migraine d'intensité légère et de crises de migraine d'intensité modérée à sévère ont été regroupées.

### **crise de migraine traitée lors d'une intensité modérée à sévère**

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère**, le **sumatriptan + le naproxène** a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère**, le **sumatriptan + le naproxène** a entraîné **un soulagement de la douleur à 2h chez plus de patients** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère**, le **sumatriptan + le naproxène** a permis d'obtenir **d'avantage de suppression durable de la douleur pendant 24 heures** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère**, le **sumatriptan + le naproxène** a entraîné **un soulagement durable de la douleur durant 24 heures** chez un nombre de patients plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère**, le **sumatriptan + le naproxène** a entraîné **un soulagement de l'incapacité fonctionnelle après 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère**, le **sumatriptan + le naproxène** a entraîné **plus d'effets indésirables sur 24h** par rapport au placebo.



*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité atteint un niveau modéré ou sévère**, le **sumatriptan + le naproxène** a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

#### **crise de migraine traitée lorsque l'intensité est légère**

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère**, le **sumatriptan + le naproxène** a permis **davantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère**, le **sumatriptan + le naproxène** a permis **davantage de suppression durable de la douleur pendant 24h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère**, le **sumatriptan + le naproxène** a entraîné **un soulagement de l'incapacité fonctionnelle après 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère**, le **sumatriptan + le naproxène** a entraîné **un soulagement des nausées après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère**, le **sumatriptan + le naproxène** a entraîné **un soulagement de la photophobie après 2h** chez un nombre de patient plus important par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

C Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère**, le **sumatriptan + le naproxène** a entraîné **soulagement de la phonophobie après 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère**, le **sumatriptan + le naproxène** a entraîné **plus d'effets indésirables sur 24h** par rapport au placebo.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine dont l'intensité de la douleur de départ est légère**, le **sumatriptan + le naproxène** a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours** par rapport au placebo.

GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.

### 6.7.2 Sumatriptan + naproxène vs sumatriptan

<b>Sumatriptan + naproxen versus sumatriptan for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Law 2016(184)			
Including Brandes 2007 (study 1 and 2)(38), Smith 2005(39)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	1925 (3 studies)	Sumatriptan plus naproxen: 32% (317/976) Sumatriptan: 23% (217/949)  <b>RR (95% CI): 1.4 (1.2 to 1.7)</b> NNT (95% CI): 10 (7.4 to 18)  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication.)	1925 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 62% (607/976) Sumatriptan: 52% (493/949)  <b>RR (95% CI): 1.2 (1.1 to 1.3)</b> NNT (95% CI): 9.8 (6.8 to 17)  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 10%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<p><b>Sustained pain-free over 24 h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)</p>	<p>1925 (3 studies)</p>	<p>Sumatriptan + naproxen: 24% (236/976) Sumatriptan: 14% (135/949)</p> <p><b>RR (95% CI): 1.7 (1.4 to 2.1)</b> <b>NNT (95% CI): 10 (7.4 to 15)</b></p> <p><b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 19%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<p><b>Sustained pain relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)</p>	<p>1925 (3 studies)</p>	<p>Sumatriptan + naproxen: 46% (447/976) Sumatriptan: 33% (314/949)</p> <p><b>RR (95% CI): 1.39 (1.24 to 1.55)</b> <b>NNT (95% CI): 7.9 (5.9 to 12)</b></p> <p><b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 0%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<p><b>Relief of nausea at 2 h</b></p>	<p>718 (2 studies)</p>	<p>Sumatriptan + naproxen: 148/377 Sumatriptan: 89/381</p> <p><b>RR (95% CI): 1.51 (1.21 to 1.87)</b></p> <p><b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 0%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<p><b>Relief of photophobia at 2 h</b></p>	<p>1186 (2 studies)</p>	<p>Sumatriptan + naproxen: 253/588 Sumatriptan: 214/598</p> <p><b>RR (95% CI): 1.20 (1.04 to 1.39)</b></p> <p><b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 0%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<p><b>Relief of phonophobia at 2 h</b></p>	<p>1186 (2 studies)</p>	<p>Sumatriptan + naproxen: 275/574 Sumatriptan: 217/572</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>

		<b>RR (95% CI): 1.26 (1.10 to 1.45)</b>	
		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	
		I <sup>2</sup> : 7%	
<b>Relief of functional disability at 2 h</b>	1353 (2 studies)	Sumatriptan + naproxen: 220/685 Sumatriptan: 152/669	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 1.41 (1.18 to 1.69)</b>	
		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	
		I <sup>2</sup> : 24%	
<b>Adverse events over 24 h</b>	1952 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 26% (255/988) Sumatriptan: 26% (249/964)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		RR (95% CI): 1.0 (0.9 to 1.2)	
		NS	
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Use of rescue medication</b>	1952 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 252/976 Sumatriptan: 367/949	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 0.66 (0.58 to 0.76)</b>	
		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen (less with sumatriptan + naproxen)</b>	
		I <sup>2</sup> : 0%	

**Table 58**

Cette revue systématique de Law 2016 a recherché des RCT en double aveugle comparant le sumatriptan oral plus le naproxène à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de migraine chez l'adulte.

3 RCT ont été trouvées qui comparaient le sumatriptan + le naproxène au sumatriptan.

Les auteurs ont analysé les études utilisant une dose unique de sumatriptan + naproxène dans le cas d'une douleur établie d'intensité au moins modérée, séparément des études dans lesquelles le médicament a été pris avant que la douleur ne soit bien établie, ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament a été prise. Toutes les études ont été réalisées sur des crises de migraine d'intensité modérée à sévère.

Deux études ont donné du sumatriptan 85 mg plus du naproxène 500 mg sous la forme d'un comprimé combiné, tandis qu'une étude a donné du sumatriptan 50 mg plus du naproxène 500 mg sous la forme de comprimés séparés pris ensemble.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : toutes les études présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution, 3 en ce qui concerne la randomisation et 2 en ce qui concerne la mise en aveugle.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a permis **d'avantage de suppression de la douleur après 2h** en comparaison au sumatriptan.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a entraîné **un soulagement de la douleur à 2h** chez plus de patients en comparaison au sumatriptan.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24h** chez plus de patients en comparaison au sumatriptan.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a entraîné **un soulagement durable de la douleur pendant 24h** chez un nombre plus important de patients en comparaison au sumatriptan.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a entraîné **un soulagement des nausées après 2h** chez un nombre de patient plus important en comparaison au sumatriptan.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a entraîné **un soulagement de la photophobie après 2h** chez un nombre de patient plus important en comparaison au sumatriptan.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a entraîné **soulagement de la phonophobie après 2h** chez plus de patients en comparaison au sumatriptan.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a entraîné **un soulagement de l'incapacité fonctionnelle après 2h** chez plus de patients en comparaison au sumatriptan.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan + le naproxène et le sumatriptan pour les **effets indésirables** chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours** en comparaison au sumatriptan.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

### 6.7.3 Sumatriptan + naproxène vs naproxène

<b>Sumatriptan + naproxen versus naproxen for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Law 2016(184)			
Including Brandes 2007 (study 1 and 2)(38), Smith 2005(39)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	1944 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 32% (317/976) Naproxen: 16% (155/968)  <b>RR (95% CI): 2.0 (1.7 to 2.4)</b> <b>NNT (95% CI): 6.1 (5.0 to 7.9)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Pain relief at 2 h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication.)	1944 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 62% (607/976) Naproxen: 44% (426/968)  <b>RR (95% CI): 1.4 (1.2 to 1.5)</b> NNT (95% CI): 5.5 (4.4 to 7.2)  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Sustained pain-free over 24 h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	1944 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 24% (236/976) Naproxen: 11% (104/968)  <b>RR (95% CI): 2.3 (1.8 to 2.8)</b> NNT (95% CI): 7.4 (6.0 to 9.9)  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Sustained pain relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	1944 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 46% (447/976) Naproxen: 28% (271/968)  <b>RR (95% CI): 1.6 (1.5 to 1.9)</b> NNT (95% CI): 5.6 (4.5 to 7.4)  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Relief of nausea at 2 h</b>	726 (2 studies)	Sumatriptan + naproxen: 148/377 Naproxen: 126/349  RR (95% CI): 1.09 (0.90 to 1.32)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Relief of photophobia at 2 h</b>	1176 (2 studies)	Sumatriptan + naproxen: 253/588 Naproxen: 182/588  <b>RR (95% CI): 1.39 (1.19 , 1.62)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		<p><b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 0%</p>	
<b>Relief of phonophobia at 2 h</b>	1135 (2 studies)	<p>Sumatriptan + naproxen: 275/574 Naproxen: 181/561</p> <p><b>RR (95% CI): 1.48 (1.28 to 1.72)</b></p> <p><b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 0%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<b>Relief of functional disability at 2 h</b>	1352 (2 studies)	<p>Sumatriptan + naproxen: 220/685 Naproxen: 131/667</p> <p><b>RR (95% CI): 1.63 (1.35 to 1.97)</b></p> <p><b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 0%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<b>Adverse events over 24 h</b>	1990 (3 studies)	<p>Sumatriptan + naproxen: 255/988 Naproxen: 143/9982</p> <p><b>RR (95% CI): 1.77 (1.47 to 2.13)</b></p> <p><b>SS in favour of naproxen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 39 %</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<b>Use of rescue medication</b>	1944 (3 studies)	<p>Sumatriptan + naproxen: 252/976 Naproxen: 407/968</p> <p><b>RR (95% CI): 0.61 (0.54 to 0.70)</b></p> <p><b>SS in favour of sumatriptan + naproxen (less with sumatriptan + naproxen)</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 0%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>

Table 59



Cette revue systématique de Law 2016 a recherché des RCT en double aveugle comparant le sumatriptan oral plus le naproxène à un placebo ou à un contrôle actif pour traiter un épisode de céphalée migraineuse chez l'adulte.

3 RCT ont été trouvés qui comparaient le sumatriptan + le naproxène au naproxène.

Les auteurs ont analysé les études utilisant une dose unique de sumatriptan + naproxène dans le cas d'une douleur établie d'intensité au moins modérée, séparément des études dans lesquelles le médicament a été pris avant que la douleur ne soit bien établie, ou dans lesquelles une deuxième dose de médicament a été prise. Toutes les études ont été réalisées sur des crises de migraine d'intensité modérée à sévère.

Deux études ont donné du sumatriptan 85 mg plus du naproxène 500 mg sous la forme d'un comprimé combiné, tandis qu'une étude a donné du sumatriptan 50 mg plus du naproxène 500 mg sous la forme de comprimés séparés pris ensemble.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : toutes les études présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution, 3 en ce qui concerne la randomisation et 2 en ce qui concerne la mise en aveugle.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a permis **davantage de suppression de la douleur après 2h** en comparaison au naproxène.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a entraîné **un soulagement de la douleur à 2h** chez plus de patients en comparaison au naproxène.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24h** chez plus de patients en comparaison au naproxène.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a entraîné **un soulagement durable de la douleur pendant 24h** chez un nombre plus important de patients en comparaison au naproxène.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan + le naproxène et le naproxène pour soulager les **nausées à 2h** chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a entraîné un **soulagement de la photophobie après 2h** chez plus de patients en comparaison au naproxène.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a entraîné **soulagement de la phonophobie après 2h** chez plus de patients en comparaison au naproxène.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a entraîné un **soulagement de l'incapacité fonctionnelle après 2h** chez plus de patients en comparaison au naproxène.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a entraîné **plus d'effets indésirables sur 24h** en comparaison au naproxène.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, le sumatriptan + le naproxène** a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours** en comparaison au naproxène.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

#### 6.7.4 Naratriptan + naproxène vs naratriptan

Nous avons trouvé une revue systématique (Ashcroft 2004(73)) qui a recherché des RCT portant sur le naratriptan pris pour le traitement aigu de la migraine chez les adultes.

Elle a trouvé une RCT qui comparait le naratriptan 2,5 mg au naratriptan 2,5 mg plus naproxen 500 mg chez 50 patients. Cet essai ne répond pas à nos critères d'inclusion et n'est pas mentionné dans le présent document.

**Pas suffisamment de preuves**

## 6.8 Gepants

### 6.8.1 Rimégé pant vs placebo

<b>Rimegepant versus placebo for acute treatment of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Gao(190)			
Including Marcus 2014(191), Croop 2019(192), Lipton 2019(193), Lipton 2018(194)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free (2h)</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 20.6% Placebo: 12.5%  <b>RR (95% CI): 1.70 (1.39 to 2.08)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 43%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief (2h)</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 58.6% Placebo: 44.6%  <b>RR (95% CI): 1.34 (1.25 to 1.44)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 17.1 %	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Freedom from most bothersome symptom at 2 h</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 36% Placebo: 25.1%  <b>RR (95% CI): 1.44 (1.23 to 1.68)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 54.5%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Freedom from nausea at 2 h</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 50.3% Placebo: 44.7%  <b>RR (95% CI): 1.16 (1.07 to 1.26)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Freedom from photophobia at 2 h</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 35.5% Placebo: 23.9%  <b>RR (95% CI): 1.49 (1.33 to 1.68)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 14.3%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Freedom from phonophobia at 2 h</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 40.1% Placebo: 29.1%  <b>RR (95% CI): 1.41 (1.23 to 1.62)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 39.1%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain free (24 h)</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 22.1% Placebo: 12.3%  <b>RR (95% CI): 2.18 (1.38 to 3.44)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 86%	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain free (48 h)</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 12.9% Placebo: 5.9%  <b>RR (95% CI): 2.45 (1.56 to 3.84)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 66.1%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Sustained pain relief (24 h)</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 47.1% Placebo: 29.4%  <b>RR (95% CI): 1.69 (1.53 to 1.87)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief (48 h)</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 39.6% Placebo: 24.1%  <b>RR (95% CI): 1.64 (1.46 to 1.86)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Total adverse events</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 4.4% Placebo: 3.7%  RR (95% CI): 1.17 (0.88 to 1.55)  NS  I <sup>2</sup> : 40.5%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

**Table 60**

Cette revue systématique de Gao 2019 a recherché des RCT comparant le rimegepant à un placebo pour le traitement aigu de la migraine chez l'adulte.

4 RCT comparant le rimégé pant au placebo ont été trouvées.

Une dose de 75 mg a été utilisée dans ces différentes études.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il y avait un risque élevé de biais concernant la randomisation dans une RCT, un risque modéré à élevé de biais concernant les rapports sélectifs dans 2 RCT ; un risque élevé de données manquantes sur certains critères d'évaluation dans une RCT.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le rimégé pant a permis davantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le rimégépant a entraîné un soulagement de la douleur à 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le rimégépant a permis davantage de suppression du symptôme le plus gênant après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le rimégépant a permis davantage de suppression des nausées après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le rimégépant a permis davantage de suppression des photophobies après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le rimégépant a permis davantage de suppression des phonophobies après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le rimégépant a permis davantage de suppression durable de la douleur (24h)** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le rimégépant a permis davantage de suppression durable de la douleur (48h)** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, le rimégépant a entraîné un soulagement durable de la douleur (24h)** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les adultes présentant une crise de migraine, **le rimégépant a entraîné un soulagement durable de la douleur (48h)** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le rimégé pant et le placebo pour **l'ensemble des effets indésirables** chez les adultes présentant une crise de migraine.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

## 6.8.2 Ubrogé pant vs placebo

<b>Ubrogé pant versus placebo for acute treatment of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR VanderPluym 2021(1)			
Including Dodick 2019(195), Lipton 2019(196), Voss 2016(197)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free (2h)</b>	4192 (3 studies)	Ubrogé pant: 459/2931 Placebo: 129/1261  <b>RR (95% CI): 1.58 (1.31 to 1.90)</b>  <b>SS in favour of ubrogé pant</b>  $I^2=0.00\%$	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief (2h)</b> (Improvement of pain from moderate to severe at baseline to mild or none or pain scale improved at least 50% from baseline at defined assessment time)	4192 (3 studies))	Ubrogé pant: 1357/2931 Placebo: 494/1261  <b>RR (95% CI): 1.21 (1.12 to 1.31)</b>  <b>SS in favour of ubrogé pant</b>  $I^2=0.00\%$	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief (24h)</b> (Improvement of pain from moderate to severe at baseline to mild or none or pain scale improved at least 50% from baseline at defined assessment time)	1686 (1 study)	Ubrogé pant : 303/1123 Placebo : 93/563  <b>RR (95% CI): 1.63 (1.33 to 2.01)</b>  <b>SS in favour of ubrogé pant</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain free (24h)</b> (No pain at initial assessment and remains at follow-up assessment with no use of rescue	4192 (3 studies)	Ubrogé pant: 310/2931 Placebo: 83/1261  <b>RR (95% CI): 1.63 (1.29 to 2.07)</b>  <b>SS in favour of ubrogé pant</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

medication or relapse)		$I^2=0.00\%$	
<b>Sustained pain free (1 week)</b> (No pain at initial assessment and remains at follow-up assessment with no use of rescue medication or relapse)	834 (1 study)	Ubrogепant : 66/695 Placebo : 7/139  RR (95% CI): 1.89 (0.88 to 4.02)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Sustained pain relief (24h)</b> (pain relief at defined assessment time that remains improved at follow-up assessment with no use of rescue medication or relapse)	2506 (2 studies)	Ubrogепant: 509/1808 Placebo: 125/698  <b>RR (95% CI): 1.55 (1.30 to 1.85)</b>  <b>SS in favour of ubrogепant</b>  $I^2= 66.05\%$	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief (1 week)</b> (Pain relief at defined assessment time that remains improved at follow-up assessment with no use of rescue medication or relapse)	834 (1 study)	Ubrogепant: 181/695 Placebo: 28/139  RR (95% CI): 1.29 (0.91 to 1.84)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Restored function (2h)</b> (No restriction to perform work or usual activities)	3358 (2 studies)	Ubrogепant : 737/2236 Placebo : 292/1122  <b>RR (95% CI): 1.27 (1.13 to 1.42)</b>  <b>SS in favour of ubrogепant</b>  $I^2= 0.00\%$	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Restored function (24h)</b> (No restriction to perform work or usual activities)	3358 (2 studies)	Ubrogепant: 1331/2236 Placebo: 573/1122  <b>RR (95% CI): 1.17 (1.09 to 1.25)</b>  <b>SS in favour of ubrogепant</b>  $I^2= 0.00\%$	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Cardiovascular adverse events</b>	834 (1 study)	Rate Ratio: 2.00 95% CI: 0.11 to 36.61	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok



		NS	Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Serious adverse events</b>	3358 (2 studies)	Rate Ratio: 2.54  95% CI: 0.28 to 23.11  NS  I <sup>2</sup> =N/A	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1
<b>Total adverse events</b>	4192 (3 studies)	Rate Ratio: 1.11 95% CI: 0.96 to 1.28  NS  I <sup>2</sup> =0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

**Table 61**

Cette revue systématique de VanderPluym 2021 a recherché des RCT comparant un traitement pharmacologique abortif ou un traitement non pharmacologique non invasif à un placebo, aux soins habituels, à un autre traitement pharmacologique, à un traitement non pharmacologique non invasif, à une liste d'attente, à l'absence de traitement ou à un contrôle de l'attention chez les adultes présentant une crise de migraine.

3 RCT comparant l'ubrogépanit au placebo ont été trouvées.

2 doses différentes d'ubrogépanit ont été étudiées dans 2 RCT, 5 doses différentes ont été comparées dans 1 RCT. Les données rapportées concernent l'ubrogépanit en tant que groupe combiné.

*Dans l'ensemble, les trois RCT ont été jugées comme présentant un faible risque de biais.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, l'ubrogépanit a permis davantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, l'ubrogépanit a entraîné un soulagement de la douleur à 2h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, l'ubrogépanit a entraîné un soulagement de la douleur sur 24h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine, l'ubrogépanit a permis une suppression durable de la douleur pendant 24h** chez plus de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les adultes présentant une crise de migraine, **l'ubrogépan** a permis d'obtenir **davantage de suppression durable de la douleur sur une semaine** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, **l'ubrogépan** a entraîné **un soulagement durable de la douleur pendant 24h** chez un nombre plus important de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'ubrogépan et le placebo pour le **soulagement durable de la douleur pendant 1 semaine** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, **l'ubrogépan** a permis de **restaurer davantage de fonctions à 24 heures** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'ubrogépan et le placebo pour les **effets indésirables cardiovasculaires** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'ubrogépan et le placebo pour les **effets indésirables graves** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'ubrogépan et le placebo pour **l'ensemble des effets indésirables** chez les adultes présentant une crise de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

## 7 Prophylaxie de la migraine chez l'adulte : résumé et conclusions de la revue de la littérature

### 7.1 Bêta-bloquants

#### 7.1.1 Aténolol vs placebo

<b>Atenolol vs placebo for the prevention of migraine</b>			
Bibliography: SR Jackson 2019(198)			
Including Forssman 1983(199), Johannsson 1987(200)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Headache frequency (headache days per month) At week 12</b>	96 (2 studies) 12-13 weeks	<b>WMD -1.7 (-3.0 to -0.32) SS in favour of atenolol</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality:-2 (small sample size, unclear randomization, allocation concealment, selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>50% improvement in headaches At week 12</b>	96 (2 studies) 12-13 weeks	<b>RR 1.8 (1.0 to 3.2) SS in favour of atenolol</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality:-2 (small sample size, unclear randomization, allocation concealment, selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache index At 12 weeks</b>	96 (2 studies) 12-13 weeks	<b>SMD -0.65 (-1.3 to -0.01) SS in favour of atenolol</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality:-2 (small sample size, unclear randomization, allocation concealment, selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 62

Cette revue systématique de Jackson 2019 a recherché toutes les RCT d'une durée d'au moins 4 semaines comparant les bêta-bloquants à un placebo ou à d'autres interventions pharmacologiques dans la prévention de la migraine ou des céphalées de type tension.

Elle a trouvé 2 RCT comparant l'aténolol au placebo.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : les deux études avaient une taille d'échantillon faible à très faible, une étude avait un risque de biais peu clair concernant la randomisation, la dissimulation de l'allocation et les rapports sélectifs.*

Chez les adultes souffrant de migraine, **atenolol** a permis de réduire le nombre de jours de céphalées par mois par rapport au placebo.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**aténolol** a permis **une amélioration de  $\geq 50\%$  des maux de tête** chez un plus grand nombre de participants par rapport au placebo.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**aténolol** a entraîné **une diminution de l'indice de céphalée** par rapport au placebo.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

### 7.1.2 Bisoprolol vs placebo

<b>Bisoprolol vs placebo for the prevention of migraine</b>			
Bibliography: SR Jackson 2019(198)			
including Van de Ven 1997(201)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Headache frequency (headache days per month)  At week 12</b>	226 (1 study) 12 weeks	Bisoprolol 5 mg  <b>WMD -0.90 (-1.53 to -0.27)</b> <b>SS in favour of bisoprolol</b>   Bisoprolol 10 mg  <b>WMD -0.90 (-1.6 to -0.24)</b> <b>SS in favour of bisoprolol</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache duration (hours per month)  At week 12</b>	226 (1 study) 12 weeks	WMD -1.9 (-6.5 to 2.5) NS	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1

Table 63

Cette revue systématique de Jackson 2019 a recherché toutes les RCT d'une durée d'au moins 4 semaines comparant les bêta-bloquants à un placebo ou à d'autres interventions pharmacologiques dans la prévention de la migraine ou des céphalées de tension.

Une RCT comparant le bisoprolol à un placebo a été trouvée.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il n'y avait qu'une seule étude dont le risque de biais n'était pas clair en ce qui concerne la randomisation, la dissimulation de l'attribution et la mise en aveugle.*

Chez les **adultes souffrant de migraine, le bisoprolol a permis de réduire le nombre de jours de céphalées par mois** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le bisoprolol et le placebo **pour la durée des céphalées** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

### 7.1.3 Métoprolol vs placebo

<b>Metoprolol vs placebo for the prevention of migraine</b>			
Bibliography: SR Jackson 2019(198)			
Including Li 2006(202), Siniatchkin 2007(203), Yang 2006(204)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Headache frequency (headache days per month)</b>	140 (3 studies) 12 weeks	WMD -0.90 (-2.2 to 0.41) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (3 very small RCTs not meeting our inclusion criteria for sample size) Consistency: ok Directness: -1 different doses Imprecision: ok
<b>At week 12</b>			
<b>50% improvement in headaches</b>	140 (3 studies) 12 weeks	<b>RR 1.7 (1.0 to 2.9)</b> <b>SS in favour of metoprolol</b> <b>I<sup>2</sup> =66.1%</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (3 very small RCTs not meeting our inclusion criteria for sample size) Consistency: ok
<b>At week 12</b>			

Table 64

Cette revue systématique de Jackson 2019 a recherché toutes les RCT d'une durée d'au moins 4 semaines comparant les bêta-bloquants à un placebo ou à d'autres interventions pharmacologiques dans la prévention de la migraine ou des céphalées de type tension.

Elle a trouvé 2 RCT comparant le métoprolol à un placebo.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : les trois études incluses étaient très petites et ne répondaient pas à nos critères d'inclusion pour la taille de l'échantillon. Les trois RCT ont étudié différentes doses de métoprolol (90, 125 et 200 mg).

Il n'y a **pas de différence** entre le métoprolol et le placebo pour le **nombre de jours de céphalées par mois** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **métoprolol** a permis une **amélioration de  $\geq 50\%$  des maux de tête** chez un plus grand nombre de participants par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

#### 7.1.4 Propranolol vs placebo

Propranolol vs placebo for the prevention of migraine			
Bibliography: SR Jackson 2019(198)			
Including Borgesen 1974(205), Diener 2004(206), Johnson 1986(207), Mikkelsen 1986(208), Pradalier 1989(209), Standnes 1982(210), Stovner 2014(211), Tfelt-Hansen 1984(212), Wideroe 1974(213)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Headache frequency  (headache days per month)  At week 12	811 (9 studies) 12 weeks	<b>WMD -1.2 (-1.8 to-0.60)</b> <b>SS in favour of propranolol</b> <b>I<sup>2</sup> = 77%</b>	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: -2 (6 very small studies, 2 with unclear randomization and allocation concealment, 1 with high risk of selective reporting) Consistency: -1 Directness: -1 different doses Imprecision: ok

<b>Headache frequency (headache days per month)</b> <b>At week 24</b>	575 (1 study) 12 weeks	<b>WMD -0.9 (-1.5 to -0.32)</b> <b>SS in favour of propranolol</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and high risk of other bias Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>50% improvement in headaches</b> <b>At week 12</b>	811 (9 studies) 12 weeks	<b>RR 1.4 (1.1 to 1.8)</b> <b>SS in favour of propranolol</b> <b>I<sup>2</sup> = 59.5%</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (6 very small studies, 2 with unclear randomization and allocation concealment, 1 with high risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 different doses Imprecision: ok
<b>Analgesic medication consumption (number of doses per month)</b> <b>At week 12</b>	811 (9 studies) 12 weeks	<b>WMD -2.1 (-3.2 to -0.95)</b> <b>SS in favour of propranolol</b> <b>I<sup>2</sup> = 85.2%</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (6 very small studies, 2 with unclear randomization and allocation concealment, 1 with high risk of selective reporting) Consistency: -1 Directness: -1 different doses Imprecision: ok
<b>Headache Index</b> <b>At week 12</b>	811 (9 studies) 12 weeks	<b>SMD -0.41 (-0.65 to -0.17)</b> <b>SS in favour of propranolol</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (6 very small studies, 2 with unclear randomization and allocation concealment, 1 with high risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 different doses Imprecision: ok
<b>Headache severity</b> <b>At week 12</b>	811 (9 studies) 12 weeks	SMD 0.18 (-0.30 to 0.01) NS <b>I<sup>2</sup> = 46.0%</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (6 very small studies, 2 with unclear randomization and allocation concealment, 1 with high risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 different doses Imprecision: ok
<b>Headache duration (hours per month)</b> <b>At week 12</b>	811 (9 studies) 12 weeks	<b>WMD -1.6 (-3.0 to -0.11)</b> <b>SS in favour of propranolol</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (6 very small studies, 2 with unclear randomization and allocation concealment, 1 with high risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 different doses Imprecision: ok

Table 65

Cette revue systématique de Jackson 2019 a recherché toutes les RCT d'une durée d'au moins 4 semaines comparant les bêta-bloquants à un placebo ou à d'autres interventions pharmacologiques dans la prévention de la migraine ou de la céphalée de type tension.

Elle a trouvé 9 RCT comparant le propranolol à un placebo.

Certains problèmes méthodologiques limitent considérablement notre confiance dans l'estimation des résultats : 6 RCT ne répondaient pas à nos critères d'inclusion en ce qui concerne la taille de l'échantillon. Deux études restantes présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la randomisation et la dissimulation de l'attribution ; une étude présentait un risque de biais élevé en ce qui concerne les rapports sélectifs.

Chez les adultes souffrant de migraine, le **propranolol** a permis de **réduire le nombre de jours de céphalées par mois** en comparaison au placebo (à la semaine **12**).

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Chez les adultes souffrant de migraine, le **propranolol** a permis de **réduire le nombre de jours de céphalées par mois** en comparaison au placebo (à la semaine **24**).

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **propranolol** a entraîné **une amélioration de  $\geq 50\%$  des maux de tête** chez un plus grand nombre de participants par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **propranolol** a permis de **réduire la consommation de médicaments analgésiques** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **propranolol** a entraîné une **baisse de l'indice de céphalée** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le propranolol et le placebo pour **la sévérité des céphalées** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **propranolol** a permis de **réduire la durée des céphalées** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*



## 7.1.5 Timolol vs placebo

<b>Timolol vs placebo for the prevention of migraine</b>			
Bibliography: SR Jackson 2019(198)			
including Standnes 1982(210), Tfelt-Hansen 1984(212)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Headache frequency (headache days per month)  At week 12</b>	121 (2 studies) 12 weeks	<b>WMD -1.53 (-2.5 to -0.78) SS in favour of timolol I<sup>2</sup> = 0%</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2; small sample sizes, 1 RCT with unclear randomization, allocation concealment and high risk of selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>50% improvement in headaches  At week 12</b>	121 (2 studies) 12 weeks	<b>RR 1.8 (1.4 to 2.3) SS in favour of timolol I<sup>2</sup> = 0%</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2; small sample sizes, 1 RCT with unclear randomization, allocation concealment and high risk of selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

**Table 66**

This systematic review by Jackson 2019 searched for all RCTs at least 4 weeks in duration comparing beta-blockers versus placebo or other pharmacological interventions in the prevention of migraine or tension-type headache.

It found 2 RCTs comparing timolol to placebo.

*There are some methodological problems that limit our confidence in the estimate of the results: the two RCTs are small to very small in size. The largest study had an unclear risk of bias pertaining to randomization, allocation concealment and a high risk of bias pertaining to selective reporting.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **timolol** a permis de **réduire le nombre de jours de céphalées par mois** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les adultes souffrant de migraine, le **timolol** a entraîné **une amélioration de ≥ 50% des maux de tête** chez un plus grand nombre de participants par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

### 7.1.6 Métoprolol vs bisoprolol

<b>Metoprolol vs bisoprolol for the prevention of migraine</b>			
Bibliography: SR Jackson 2019(198)			
Including Worz 1992(214)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Headache frequency (headache days per month)</b>	125 (1 study) 12 weeks	WMD -0.09 (-0.62 to 0.44) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk pertaining to randomization, allocation concealment, incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>At week 12</b>			
<b>Medication use (doses/month)</b>	125 (1 study) 12 weeks	WMD 0.01 (-0.30 to 0.32) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk pertaining to randomization, allocation concealment, incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache severity</b>	125 (1 study) 12 weeks	WMD 0.19 (-0.13 to 0.3) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk pertaining to randomization, allocation concealment, incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache duration (hours per month)</b>	125 (1 study) 12 weeks	WMD 0.30 (-4.2 to 4.8) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk pertaining to randomization, allocation concealment, incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Table 67

Cette revue systématique de Jackson 2019 a recherché toutes les RCT d'une durée d'au moins 4 semaines comparant les bêta-bloquants à un placebo ou à d'autres interventions pharmacologiques dans la prévention de la migraine ou des céphalées de tension.

Une RCT comparant le métoprolol au bisoprolol a été trouvée.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il n'y a qu'une seule étude avec un risque élevé de biais concernant la randomisation, la dissimulation de l'attribution et les données incomplètes sur certains critères d'évaluation, et un risque peu clair de biais concernant l'aveuglement.*

Il n'y a **pas de différence** entre le métoprolol et le bisoprolol pour **le nombre de jours de migraine** par mois chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le métoprolol et le bisoprolol pour **l'utilisation aiguë de médicaments chez les adultes souffrant de migraine.**

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le métoprolol et le bisoprolol pour la **gravité des céphalées** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le métoprolol et le bisoprolol pour **la durée des céphalées** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

### 7.1.7 Propranolol vs métoprolol

Jackson 2019 a rapporté des résultats pour le propranolol par rapport au métoprolol pour certains critères d'évaluation à 16 semaines, 24 semaines et 28 semaines. Cependant, nous pensons qu'il s'agit d'une inexactitude : il n'est pas clair de quelles études ces résultats sont extraits, car les seules études présentées dans Jackson 2019 qui comparent le propranolol au métoprolol sont de courte durée (8 semaines ou moins). Ces RCT ne répondant pas à nos critères d'inclusion (pour la durée et la taille de l'échantillon), nous n'avons pas rapporté cette comparaison.

### 7.1.8 Timolol vs propranolol

Timolol vs propranolol for the prevention of migraine			
Bibliography: SR Jackson 2019(198)			
including Standnes 1982(210), Tfelt-Hansen 1984(212)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Headache frequency  (headache days per month)  <b>At week 12</b>	121 (2 studies)	WMD 0.37 (-0.45 to 1.2) NS $I^2 = 0\%$	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; 2 small studies, 1 RCT with unclear randomization and high risk of bias pertaining to selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 68

Cette revue systématique de Jackson 2019 a recherché tous les RCT d'une durée d'au moins 4 semaines comparant les bêta-bloquants à un placebo ou à d'autres interventions pharmacologiques dans la prévention de la migraine ou des céphalées de type tension.

Elle a trouvé 2 RCT comparant le timolol au propranolol.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : les deux études avaient des tailles d'échantillon faibles, voire très faibles. Une RCT présentait un risque de biais peu clair en ce qui concerne la randomisation et un risque de biais élevé en ce qui concerne les rapports sélectifs.*

Il n'y a **pas de différence** entre le timolol et le propranolol pour le **nombre de jours de migraine par mois** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

### 7.1.9 Propranolol vs topiramate

Propranolol vs topiramate for the prevention of migraine			
Bibliography: SR Jackson 2019(198)			
Including Diener 2004(206), Yuan 2005(215)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Headache frequency</b> <b>(headache days per month)</b>	642 (2 studies) 12 weeks	At week 12  WMD 0.10 (-0.98 to 1.2) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; one very small study, larger study has unclear randomization and allocation bias and a high risk of other bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
	575 (1 study) 26 weeks	At week 24 WMD -0.75 (-1.6 to 0.13) NS	
<b>50% reduction in headache</b>  <b>At week 12</b>	575 (1 study) 26 weeks	RR 1.2 (0.98 to 1.4) NS I <sup>2</sup> = 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; one very small study, larger study has unclear randomization and allocation bias and a high risk of other bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 69

Cette revue systématique de Jackson 2019 a recherché tous les RCT d'une durée d'au moins 4 semaines comparant les bêta-bloquants à un placebo ou à d'autres interventions pharmacologiques dans la prévention de la migraine ou des céphalées de type tension.

Elle a trouvé 2 RCT comparant le propranolol au topiramate.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : une étude avait un échantillon de très petite taille, tandis que l'étude la plus importante avait un risque de biais peu clair concernant la randomisation et le biais d'allocation et un risque élevé d'"autres biais" (comme évalué par Jackson 2019, aucun autre détail n'est fourni).

Il n'y a **pas de différence** entre le propranolol et le topiramate pour le **nombre de jours de migraine par mois** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le propranolol et le topiramate pour le **nombre de participants ayant une réduction de 50 % des céphalées** in the chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

### 7.1.10 Propranolol vs riboflavine

<b>propranolol vs riboflavin for the prevention of migraine</b>
Bibliography: SR Jackson 2019(198)

Including Nambiar 2011(216)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Headache frequency (headache days per month)  At week 12	100 (1 study) 24 weeks	WMD -0.04 (-0.59 to 0.51) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with high risk of bias pertaining to randomization, allocation concealment, blinding, selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Headache severity 12 weeks	100 (1 study) 24 weeks	<b>WMD 0.42 (0.02 to 0.82)</b> <b>SS in favour of riboflavin</b> <b>Lower headache severity with riboflavin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with high risk of bias pertaining to randomization, allocation concealment, blinding, selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Headache severity 24 weeks	100 (1 study) 24 weeks	WMD 0.11 (-0.29 to 0.50) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with high risk of bias pertaining to randomization, allocation concealment, blinding, selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Headache duration (hours per month) 12 weeks	100 (1 study) 24 weeks	WMD -0.10 (-0.39 to 0.19) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with high risk of bias pertaining to randomization, allocation concealment, blinding, selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Headache duration (hours per month) 24 weeks	100 (1 study) 24 weeks	WMD 0.30 (-0.06 to 6.6) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with high risk of bias pertaining to randomization, allocation concealment, blinding, selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Table 70

Cette revue systématique de Jackson 2019 a recherché toutes les RCT d'une durée d'au moins 4 semaines comparant les bêta-bloquants à un placebo ou à d'autres interventions pharmacologiques dans la prévention de la migraine ou de la céphalée de type tension.

Une RCT comparant le propranolol à la riboflavine a été trouvée.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il n'y avait qu'une seule petite étude présentant un risque élevé de biais en ce qui concerne la randomisation, la dissimulation de l'attribution, la mise en aveugle et les rapports sélectifs.*

Il n'y a **pas de différence** entre le propranolol et la riboflavine pour **le nombre de jours de migraine par mois** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, la **riboflavine** a entraîné **une diminution de la sévérité des céphalées (après 12 semaines)** en comparaison au propranolol.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le propranolol et la riboflavine pour **la sévérité des céphalées (après 24 semaines)** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le propranolol et la riboflavine pour **la durée des céphalées (après 12 semaines)** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le propranolol et la riboflavine pour **la durée des céphalées (après 24 semaines)** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

## 7.2 Sartans

### 7.2.1 Candésartan vs placebo

Candesartan vs placebo for the prevention of migraine in adults			
Bibliography: SR Jackson 2015(217)			
Including Stovner 2014(211), Tronvik 2003(218)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Headache frequency</b> (number of headaches per month)  at 12 weeks	118 (2 studies) 12 weeks	MD -0.9 (-1.8 to 0.03) NS I <sup>2</sup> = 31.7%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; small studies, one of which with unclear risk of incomplete outcome data and selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>&gt;50% improvement</b>  at 12 weeks	57 (1 study) 12 weeks	<b>RR 18.0 (2.5 to 130.4)</b> <b>SS in favour of candesartan</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 very small study; unclear risk of incomplete outcome data and selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Table 71

SR Jackson 2015(217) a recherché des RCT comparant des traitements actifs contre un placebo ou des contrôles actifs pour le traitement préventif de la migraine.

Deux études comparant le candésartan à un placebo ont été trouvées.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : les deux études sont de très petite taille, l'une d'entre elles présentant un risque imprécis de données incomplètes sur certains critères d'évaluation et de rapports sélectifs.*

Il n'y a **pas de différence** entre le candésartan et le placebo pour **la fréquence des céphalées** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **candesartan** a permis **d'améliorer la situation d'au moins 50 %** chez un plus grand nombre de participants par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

## 7.2.2 Telmisartan vs placebo

telmisartan vs placebo for the prevention of migraine in adults			
Bibliography: Bibliography: SR Jackson 2015(217)			
Including Diener 2009(219)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)



Headache frequency (number of headaches per month)	95 (1 study) 12 weeks	MD -1.9 (-3.6 to -0.23) SS in favour of telmisartan	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; one small study with unclear risk relating to randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data and selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
>50% improvement	95 (1 study) 12 weeks	RR 1.6 (0.85 to 3.0) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; one small study with unclear risk relating to randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data and selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1

Table 72

SR Jackson 2015(217) a recherché des RCT comparant des traitements actifs contre un placebo ou des contrôles actifs pour le traitement préventif de la migraine.

Une RCT comparant le telmisartan au placebo a été trouvée.

*Cette étude unique et de petite taille présentait un risque de biais peu clair en ce qui concerne la randomisation, la dissimulation de l'attribution, la mise en aveugle, les données incomplètes sur certains critères d'évaluation et les rapports sélectifs. Cela limite considérablement notre confiance dans les résultats.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **telmisartan** a permis de **réduire la fréquence des céphalées** par rapport au placebo.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Il n'y a **pas de différence** entre le telmisartan et le placebo pour le **nombre de participants avec une amélioration la situation d'au moins 50 %** chez les adultes souffrant de migraine.

GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.

## 7.3 Les antagonistes du calcium

### 7.3.1 Vérapamil vs control

SR Jackson 2015(217) a recherché des RCT comparant des traitements actifs contre un placebo ou des contrôles actifs pour le traitement préventif de la migraine. Deux RCT comparant le vérapamil au placebo ont été trouvés. Aucune ne répondait à nos critères d'inclusion en termes de taille d'échantillon ou de durée. Aucune RCT comparant le vérapamil à un contrôle actif n'a été trouvée.

### 7.3.2 Flunarizine vs placebo

<b>Flunarizine vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: Stubberud 2019(220)			
Including Diamond 1993(221), Frenken 1984(222), Louis 1981(223), Mentenopoulos 1985(224), Pini 1985(225), Sørensen 1986(226)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mean reduction in migraine frequency</b>  (after 3 months of treatment)	249 (5 studies) 12 weeks	<b>MD -0.44 (-0.61 to -0.26)</b> <b>SS in favour of flunarizine</b> <b>I<sup>2</sup> = 27%</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality:-2; studies with very small sample size, 1 study with unclear randomization, allocation concealment, blinding and high risk of incomplete outcome data and selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Proportion of responders</b> (≥50% reduction in migraine frequency)	113 (3 studies)	Flunarazine: 36/55 Placebo: 11/58  <b>OR 8.86 (3.57 to 22.00)</b> <b>SS in favour of flunarizine</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2; all studies with very small sample size Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	113 (3 studies)	Flunarazine: 12/55 Placebo: 10/58  RD 0.04 (-0.08 to 0.17) NS I <sup>2</sup> = 0%	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2; all studies with very small sample size Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

**Table 73**

Cette revue systématique décrite par Stubberud 2019(220) a recherché des RCT prospectives, randomisées ou pseudo-RCT comparant la flunarizine à un placebo ou à d'autres traitements pharmacologiques et non pharmacologiques pour la prévention de la migraine.

Elle a trouvé 6 RCT comparant la flunarizine à un placebo.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : toutes les études avaient une taille d'échantillon faible, voire très faible. L'unique RCT dont la taille de l'échantillon était suffisante présentait un risque de biais peu clair en ce qui concerne la randomisation, la dissimulation de l'attribution et la mise en aveugle, et un risque de biais élevé en ce qui concerne les données incomplètes sur certains critères d'évaluation et la communication sélective des résultats.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, la **flunarizine** a entraîné **une plus grande réduction moyenne de la fréquence des migraines** par rapport au placebo.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, la **flunarizine** a entraîné **une plus grande proportion de participants avec une réduction  $\geq 50\%$  de la fréquence des migraines** par rapport au placebo.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Il n'y a **pas de différence** entre la flunarizine et le placebo pour les **effets indésirables** chez les adultes souffrant de migraine.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

### 7.3.3 Flunarizine vs métoprolol

Flunarizine vs metoprolol for the prevention of migraine in adults			
Bibliography: Stubberud 2019(220)			
Including Sørensen 1991(227)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mean reduction in migraine frequency  (after 3 months of treatment)	127 (1 study) 5 months	MD -0.10 (-1.08 to 0.88) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment, blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Table 74

Cette revue systématique décrite par Stubberud 2019(220) a recherché des RCT prospectives, randomisées ou pseudo-RCT comparant la flunarizine à un placebo ou à d'autres traitements pharmacologiques et non pharmacologiques pour la prévention de la migraine.

Elle a trouvé une RCT comparant la flunarizine au métoprolol.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il n'y avait qu'une seule petite étude dont le risque de biais n'était pas clair en ce qui concerne la randomisation, la dissimulation de l'allocation et la mise en aveugle des évaluateurs.*

Il n'y a **pas de différence** entre la flunarizine et le métoprolol pour **la réduction moyenne de la fréquence des migraines** chez les adultes souffrant de migraine.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

### 7.3.4 Flunarizine vs propranolol

<b>Flunarizine vs propranolol for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: Stubberud 2019(220)			
Including Bordini 1997(228), Ludin 1989(229), Diener 2002(230), Gawel 1992(231), Shimell 1990(232), Soyka 1987a(233), Soyka 1987b(234)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mean reduction in migraine frequency</b>  (after 4 months of treatment)	1151 (7 studies) 4 months	MD -0.08 (-0.34 to 0.18) NS $I^2 = 0\%$	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; 3 studies with very small sample sizes, 3 studies with unclear randomization, allocation concealment, 4 studies with unclear blinding, 3 studies with high risk of incomplete outcome data and selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Intensity of migraine headache</b>  (after 4 months of treatment)	135 (2 studies) 4 months	MD 0.22 (-0.12 to 0.57) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; 1 study with very small sample size, 1 study with unclear randomization, allocation concealment, blinding and high risk of incomplete outcome data and selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Duration of migraine headache</b>  (after 4 months of treatment)	1063 (5 studies) 4 months	MD 0.60 (-1.48 to 2.69) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; 1 study with very small sample size, 3 studies with unclear randomization, allocation concealment, 4 studies with unclear blinding, 3 studies with high risk of incomplete outcome data and selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Doses of acute medication</b>	583 (2 studies) 4 months	SMD 0.07 (-0.09 to 0.23) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; 1 study with very small sample size, 1 larger study with unclear blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	1133 (6 studies)	RD -0.04 (-0.09 to 0.02) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b>

	4 months	Study quality: -2; 2 studies with very small sample sizes, 3 studies with unclear randomization, allocation concealment, 4 studies with unclear blinding, 3 studies with high risk of incomplete outcome data and selective Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
--	----------	---

**Table 75**

Cette revue systématique décrite par Stubberud 2019(220) a recherché des RCT prospectives, randomisées ou pseudo-RCT comparant la flunarizine à un placebo ou à d'autres traitements pharmacologiques et non pharmacologiques pour la prévention de la migraine.

Elle a trouvé 7 RCT comparant la flunarizine au propranolol.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : 3 études avaient une taille d'échantillon très petite, 3 études plus importantes avaient un risque de biais peu clair concernant la randomisation et la dissimulation de l'attribution, 4 études avaient un risque de biais peu clair concernant la mise en aveugle, 3 études avaient un risque de biais élevé concernant des données incomplètes sur certains critères d'évaluation et des rapports sélectifs.*

Il n'y a **pas de différence** entre la flunarizine et le propranolol pour la **réduction moyenne de la fréquence des migraines** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre la flunarizine et le propranolol pour **l'intensité de la migraine** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre la flunarizine et le propranolol **pour la durée de la migraine** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre la flunarizine et le propranolol pour **le nombre de doses d'un médicament en phase aiguë** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre la flunarizine et le propranolol pour les **effets indésirables** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

### 7.3.5 Flunarizine vs topiramate

Flunarizine vs topiramate for the prevention of migraine in adults			
Bibliography: Stubberud 2019(220)			
Including Luo 2012(235)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mean reduction in migraine frequency  (after 3 months of treatment)	83 (1 study) 12 months	MD -0.30 (-0.97 to 0.37) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single unblinded study with unclear randomization and allocation concealment and high risk of incomplete outcome data and selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Table 76

Cette revue systématique décrite par Stubberud 2019(220) a recherché des RCT prospectives, randomisées ou pseudo-RCT comparant la flunarizine à un placebo ou à d'autres traitements pharmacologiques et non pharmacologiques pour la prévention de la migraine.

Elle a trouvé une RCT comparant la flunarizine au topiramate.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il s'agissait d'une seule étude en aveugle avec un échantillon de petite taille, un risque de biais peu clair concernant la randomisation et la dissimulation de l'attribution et un risque de biais élevé concernant les données incomplètes sur certains critères d'évaluation et les rapports sélectifs.*

Il n'y a **pas de différence** entre la flunarizine et le topiramate pour **la réduction moyenne de la fréquence des migraines** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

## 7.4 Antiépileptique

### 7.4.1 Topiramate vs placebo

<b>Topiramate vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: Cochrane Linde 2013a(236)			
Including: Brandes 2004(237), de Tommaso 2007(238), Diener 2004(206), Diener 2007(239), Edwards 2000(240), Gupta 2007(241), Lipton 2011(242), Mei 2004(243), Silberstein 2004(244), Silberstein 2006(245), Storey 2001(246)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Headache frequency</b>	1793 (9 studies) 4 weeks – 26 weeks	<b>MD -1.2 (1.59 to -0.8)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 39%	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2; 4 of the RCTs did not meet our inclusion criteria (for sample size or duration). Of the remaining RCTs some had an unclear risk of bias pertaining to randomization, allocation concealment and blinding. 1 RCT had a high risk of bias pertaining to selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>patients with ≥50% reduction in headache frequency</b>	1246 (9 studies) 4 weeks – 18 weeks	Topiramate 310/660 Placebo 136/586  <b>OR 3.18 (2.1 to 4.82)</b> <b>SS In favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 54%  <b>RR 2.02 (1.57 to 2.6)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 46%	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2; 5 of the RCTs did not meet our inclusion criteria (for sample size or duration). Of the remaining RCTs some had an unclear risk of bias pertaining to randomization, allocation concealment and blinding. 1 RCT had a high risk of bias pertaining to selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 77

<b>Topiramate 50 mg vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: Cochrane Linde 2013a(236)			
Including: Brandes 2004(237), de Tommaso 2007(238), Diener 2004,(206) Diener 2007(239), Edwards 2000(240), Gupta 2007(241), Lipton 2011(242), Mei 2004(243), Silberstein 2004(244), Silberstein 2006(245), Storey 2001(246)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>MSQ role-function restrictive</b>	463 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 50 mg/day vs placebo  <b>MD 5.83 (2.25 to 9.41)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>MSQ role-function prevention</b>	463 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 50 mg/day vs placebo  MD 2.84 (-0.24 to 5.92) NS  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>MSQ- emotional function</b>	463 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 50 mg/day vs placebo  <b>MD 4.58 (0.61 to 8.54)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>SF-36 general health</b>	463 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 50 mg/day vs placebo  MD 1.45 (-2.18 to 5.08) NS  I <sup>2</sup> = 5.3%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1

Table 78

<b>Topiramate 100 mg vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: Cochrane Linde 2013a(236)			
Including: Brandes 2004(237), de Tommaso 2007(238), Diener 2004(206), Diener 2007(239), Edwards 2000(240), Gupta 2007(241), Lipton 2011(242), Mei 2004(243), Silberstein 2004(244), Silberstein 2006(245), Storey 2001(246)			



Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>MSQ role-function restrictive</b>	474 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 100 mg/day vs placebo  <b>MD 10.08 (6.55 to 13.6)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>MSQ role-function prevention</b>	474 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 100 mg/day vs placebo  <b>MD 6.39 (3.37 to 9.41)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>MSQ- emotional function</b>	474 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 100 mg/day vs placebo  <b>MD 10.22 (6.31 to 14.14)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>SF-36 general health</b>	474 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 100 mg/day vs placebo  MD 4.18 (-1.21 to 9.57) NS  I <sup>2</sup> 58.4%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1
<b>Any adverse event</b>	883 (2 studies) 26 weeks	Topiramate 100 mg/day: 318/430 Placebo: 287/443  <b>RD 0.09 (0.03 to 0.15)</b> <b>SS in favour of placebo</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; unclear blinding in 2 studies, high risk of selective reporting in 1 study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 79

Topiramate 200 mg vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cochrane Linde 2013a(236)

Including: Brandes 2004(237), de Tommaso 2007(238), Diener 2004(206), Diener 2007(239), Edwards 2000(240), Gupta 2007(241), Lipton 2011(242), Mei 2004(243), Silberstein 2004(244), Silberstein 2006(245), Storey 2001(246)

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>MSQ role-function restrictive</b>	458 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 200 mg/day vs placebo  <b>MD 10.36 (6.68 to 14.04)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>MSQ role-function prevention</b>	458 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 200 mg/day vs placebo  <b>MD 5.06 (1.87 to 8.25)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>MSQ- emotional function</b>	458 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 200 mg/day vs placebo  <b>MD 8.45 (4.38 to 12.52)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>SF-36 general health</b>	458 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 200 mg/day vs placebo  MD 2.58 (-1.6 to 1.5) NS  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Any adverse event</b>	213 (1 study) 20 weeks	Topiramate 200 mg/day: 126/140 Placebo: 51/73  <b>RD 0.2 (0.08 to 0.32)</b> <b>SS in favour of placebo</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization, allocation concealment, blinding, high risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Table 80

Cette revue systématique de Linde 2013(236) a recherché des RCT ou des essais pseudo-randomisés comparant le topiramate à un placebo, à l'absence d'intervention ou à un traitement médicamenteux actif dans la prévention de la migraine chez les adultes (âgés d'au moins 16 ans).

Elle a trouvé 11 RCT comparant le topiramate au placebo.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : 5 des RCT ne répondaient pas à nos critères d'inclusion (pour la taille de l'échantillon ou la durée). Parmi les RCT restantes, certaines présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la randomisation, la dissimulation de l'attribution et la mise en aveugle. Deux RCT présentaient un risque élevé de biais en ce qui concerne les rapports sélectifs.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **topiramate** a permis de **réduire la fréquence des céphalées** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **topiramate** a entraîné un **plus grand nombre de patients avec une diminution  $\geq$  50% de la fréquence des céphalées** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

### **Topiramate 50 mg**

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **topiramate 50 mg** a entraîné un score plus élevé pour le domaine "**restriction des fonctions de rôle\***" sur le questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine (MSQ) par rapport au placebo.

(\* Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien)

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le topiramate 50 mg et le placebo pour le score du domaine « **prévention des fonctions de rôle** » sur le questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine (MSQ) chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **topiramate 50 mg** a entraîné un score plus élevé pour le domaine « **fonction émotionnelle\*** » sur le questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine (MSQ) par rapport au placebo.

(\* Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien)

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le topiramate 50 mg et le placebo pour le **score de santé générale « SF-36 »** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

### **Topiramate 100 mg**

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **topiramate 100 mg** a entraîné un score plus élevé pour le domaine "**restriction des fonctions de rôle\***" sur le questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine (MSQ) par rapport au placebo.

(\* Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien)

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **topiramate 100 mg** a entraîné un score plus élevé pour le domaine « **prévention des fonctions de rôle\*** » sur le questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine (MSQ) par rapport au placebo.

(\* Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien)

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **topiramate 100 mg** a entraîné un score plus élevé pour le domaine « **fonction émotionnelle\*** » sur le questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine (MSQ) par rapport au placebo.

(\* Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien)

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre le topiramate 100 mg et le placebo pour le **score de santé générale « SF-36 »** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **topiramate 100 mg** a entraîné **plus d'effets indésirables** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

### **Topiramate 200 mg**

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **topiramate 200 mg** a entraîné un score plus élevé pour le domaine "**restriction des fonctions de rôle\***" sur le questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine (MSQ) par rapport au placebo.

(\* Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien)

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **topiramate 200 mg** a entraîné un score plus élevé pour le domaine « **prévention des fonctions de rôle\*** » sur le questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine (MSQ) par rapport au placebo.

(\* Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien)

GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **topiramate 200 mg** a entraîné un score plus élevé pour le domaine « **fonction émotionnelle\*** » sur le questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine (MSQ) par rapport au placebo.

(\* Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien)

GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.

Il n'y a **pas de différence** entre le topiramate 200 mg et le placebo pour le **score de santé générale « SF-36 »** chez les adultes souffrant de migraine.

GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **topiramate 200 mg** a entraîné **plus d'effets indésirables** par rapport au placebo.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

## 7.4.2 Topiramate vs amitriptyline

Topiramate vs amitriptyline for the prevention of migraine in adults			
Bibliography: Cochrane Linde 2013a(236)			
Including Dodick 2019(195)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Responders (patients with ≥50% reduction in headache frequency)</b>	330 (1 study)	Amitriptyline 50-100 mg 73/159 Topiramate 50-100 mg 95/171  OR 0.68 (95%CI 0.44 to 1.05) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization, incomplete outcome data, selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>MIDAS score</b>	295 (1 study)	Amitriptyline 50-100 mg Mean (SD) -14.2 (20.7)	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization,

	Topiramate 50-100 mg Mean (SD) -12.1 (23.4)	incomplete outcome data, selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
	MD 2.1 (-2.93 to 7.13) NS	

**Table 81**

Cette revue systématique de Linde 2013(236) a recherché des RCT ou des essais pseudo-randomisés comparant le topiramate à un placebo, à l'absence d'intervention ou à un traitement médicamenteux actif dans la prévention de la migraine chez les adultes (âgés d'au moins 16 ans).

Elle a trouvé une RCT comparant le topiramate à l'amitriptyline.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il n'y a qu'une seule étude dont le risque de biais n'est pas clair en ce qui concerne la mise en aveugle des évaluateurs, les données incomplètes sur certains critères d'évaluation et la communication sélective des résultats.*

Il n'y a **pas de différence** entre le topiramate et l'amitriptyline pour le **nombre de patients** présentant une **réduction de ≥ 50% de la fréquence des céphalées** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le topiramate et l'amitriptyline **pour le score « MIDAS »** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

### 7.4.3 valproate vs placebo

<b>Valproate vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: Cui 2020(247)			
Including Jensen 1994(248), Sarchielli 2014(249), Sadeghian 2015(250)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>≥ 50% reduction in headache frequency</b>	278 (3 studies) 3-6 months	Valproate vs placebo  <b>OR 5.07 (2.75 to 9.36)</b> <b>SS in favour of valproate</b>  $I^2 = 42\%$	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; very small sample sizes; largest study is MOH Consistency: ok

Directness: -1, includes population with medication overuse headache  
Imprecision: ok

Table 82

Cette étude systématique réalisée par Cui 2020 a recherché des RCT avec groupes parallèles comparant le valproate à un placebo ou à d'autres médicaments dans la prévention de la migraine.

Elle a trouvé 3 RCT comparant le valproate au placebo.

*Certains problèmes méthodologiques limitent fortement notre confiance dans l'estimation des résultats : deux études avaient des tailles d'échantillon très faibles et la plus grande étude incluait des participants souffrant de maux de tête dus à la surconsommation de médicaments (population exclue de notre rapport).*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **valproate** a entraîné **un plus grand nombre de patients avec une diminution  $\geq 50\%$  de la fréquence des céphalées** par rapport au placebo.

GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.

#### 7.4.4 Valproate vs topiramate

Valproate vs topiramate for the prevention of migraine in adults			
Bibliography: Cui 2020(247)			
Including Afshari 2012(251), Bartolini 2005(252), Krymchantowski 2011(253)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
$\geq 50\%$ reduction in headache frequency	278 (3 studies) 3-6 months	OR 0.74 (0.39 to 1.40) NS  $I^2 = 0\%$	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; very small sample sizes Consistency: ok Directness: -1, includes population with chronic migraine, and one RCT with divalproex Imprecision: ok

Table 83

Cette revue systématique réalisée par Cui 2020 a recherché des RCT avec groupes parallèles comparant le valproate à un placebo ou à d'autres médicaments dans la prévention de la migraine.

Elle a trouvé 3 RCT comparant le valproate au topiramate.

*Certains problèmes méthodologiques limitent fortement notre confiance dans l'estimation des résultats : toutes les études avaient des tailles d'échantillon très faibles, une étude incluait des participants souffrant de migraine chronique (population exclue de notre rapport) et une étude utilisait le divalproex (intervention exclue de notre rapport).*

Il n'y a **pas de différence** entre le valproate et le placebo pour **le nombre de patients présentant une réduction de ≥50% de la fréquence des céphalées** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

#### 7.4.5 valproate vs magnésium

<b>Valproate vs magnesium for the prevention of migraine</b>			
Bibliography: RCT Khani(254)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (95% CI)</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Migraine frequency (PO)</b> Month 3	222 (1 study) 12 weeks	valproate vs magnesium <b>MD -2.31 (-2.62 to -2.01)</b> <b>SS in favour of valproate</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with multiple methodological problems Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine severity</b> Month 3	222 (1 study) 12 weeks	valproate vs magnesium <b>MD -0.70 (-1.00 to -0.39)</b> <b>SS in favour of valproate</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with multiple methodological problems Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Duration of attacks (hours)</b> Month 3	222 (1 study) 12 weeks	valproate vs magnesium <b>MD -1.09 (-1.90 to -0.29)</b> <b>SS in favour of valproate</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with multiple methodological problems Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number of painkillers used per month</b> Month 3	222 (1 study) 12 weeks	valproate vs magnesium <b>MD -0.65 (-0.89 to -0.39)</b> <b>SS in favour of valproate</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with multiple methodological problems Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>MIDAS score (migraine-related disabilities)</b>	222 (1 study) 12 weeks	valproate vs magnesium <b>p&lt;0.001</b> <b>SS in favour of valproate</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with multiple methodological problems Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok



<b>HIT-6 score (36-78) (severity of headache impact on daily life)</b>	222 (1 study) 12 weeks	valproate vs magnesium <b>p&lt;0.001</b> <b>SS in favour of valproate</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with multiple methodological problems Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
--	------------------------------	---	---

Table 84

Nous avons trouvé une seule RCT comparant le valproate au magnésium.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : la dissimulation de l'attribution de l'étude n'était pas claire, le risque de biais d'attrition était élevé car les abandons (38 patients) ont été exclus de l'analyse, et le risque de biais lié aux rapports sélectifs était élevé car les paramètres d'innocuité n'ont pas été analysés en raison de rapports erronés.*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **valproate** a entraîné une **diminution de la fréquence des migraines** en comparaison au magnésium.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **valproate** a permis de **réduire la sévérité des migraines** en comparaison au magnésium.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **valproate** a permis de **réduire la durée des crises** en comparaison au magnésium.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **valproate** a permis de **réduire le nombre d'analgésiques consommés par mois** en comparaison au magnésium.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **valproate** a entraîné une **diminution des incapacités liées à la migraine** (évaluées par le score MIDAS) en comparaison au magnésium.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **valproate** a entraîné une **diminution de la sévérité de l'impact des céphalées sur la vie quotidienne** (évaluée par le score HIT-6) en comparaison au magnésium.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

### 7.4.6 valproate vs riboflavine

<b>Valproate vs riboflavin for the prevention of migraine</b>			
Bibliography: Rahimdel(255)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Frequency of headaches</b>  (Times/month)	90 (1 study) 12 weeks	riboflavin: decreased from 9.2 (SD 6.2) to 2.4 (SD 1.6) valproate: decreased from 6.5 (SD 3.1) to 2.1 (SD 1.0)  between-group difference NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single small study with unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data and selective reporting Consistency: na Directness: -1; definition of migraine not well described; population age 15-55y Imprecision: ok
<b>Duration of headaches</b>  (hours)	90 (1 study) 12 weeks	riboflavin: decreased from 15.1 (SD 7.1) to 4.2 (SD 2.6) valproate: decreased from 16.2 (SD 10.6) to 8.2 (SD 4.7)  between-group difference NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single small study with unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data and selective reporting Consistency: na Directness: -1; definition of migraine not well described; population age 15-55y Imprecision: ok
<b>Severity of headaches</b>  (% of patients with reduction of severity)	90 (1 study) 12 weeks	riboflavin: 71.8% valproate: 76.2%  between-group difference NS p=0.9	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single small study with unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data and selective reporting Consistency: na Directness: -1; definition of migraine not well described; population age 15-55y Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	90 (1 study) 12 weeks	9 patients in total developed adverse events (including weight gain, dizziness and gastrointestinal problems)  <b>SS more adverse events in valproate group</b> <b>P=0.005</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single small study with unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data and selective reporting Consistency: na Directness: -1; definition of migraine not well described; population age 15-55y Imprecision: ok

Table 85

Nous avons trouvé une seule étude randomisée comparant le valproate à la riboflavine pour la prévention de la migraine.

*Certains problèmes méthodologiques limitent fortement notre confiance dans l'estimation des résultats : l'étude unique était de petite taille et la population incluse n'était pas très bien décrite. Le risque de biais n'est pas clair en ce qui concerne la randomisation, la dissimulation de l'attribution, la mise en l'aveugle, les données incomplètes sur certains critères d'évaluation et les rapports sélectifs.*

Il n'y a **pas de différence** entre le valproate et la riboflavine pour la **fréquence des céphalées** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le valproate et la riboflavine pour la **durée des céphalées** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le valproate et la riboflavine pour la **gravité des céphalées** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **valproate** a entraîné **plus d'effets indésirables** en comparaison à la riboflavine.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

#### 7.4.7 Lamotrigine vs placebo

Lamotrigine vs placebo for the prevention of migraine in adults			
Bibliography: Cochrane Linde 2013b(256)			
Including: Gupta 2007(241), Steiner 1997(257)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Headache frequency	190 (2 studies) 4 weeks – 3 months	MD -0.49 (-1.83 to 0.85) NS  $I^2 = 72\%$	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; two small to very small RCTs, one with insufficient duration Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok

Table 86

Cette revue systématique de Linde 2013b(256) a recherché tous les essais randomisés ou pseudo-randomisés comparant un antiépileptique autre que la gabapentine, la prégabaline, le topiramate ou le valproate à un placebo, à l'absence d'intervention ou à un traitement médicamenteux actif pour la prévention de la migraine chez l'adulte.

Elle a trouvé 2 RCT comparant la lamotrigine au placebo.

*Certains problèmes méthodologiques limitent fortement notre confiance dans l'estimation des résultats : les deux études avaient une taille d'échantillon très réduite et l'une des RCT avait une durée très courte (4 semaines de traitement).*

Il n'y a **pas de différence** entre la lamotrigine et le placebo pour la **fréquence des céphalées** chez les adultes souffrant de migraine

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

## 7.5 Antidépresseurs

### 7.5.1 Amitriptyline vs placebo

<b>Amitriptyline vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Xu 2017{Xu, 2017 #131;			
Including Couch 1976{Couch, 1976 #380}, Gomersall 1973(258), Mathew 1981(259), Ziegler 1987(260)			
Additional RCT: Gonçalves 2016(261)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Migraine frequency</b>	238 (4 studies) 4-26 week	<b>Std. MD -0.86 (-1.23 to -0.48)</b> <b>SS in favour of amitriptyline</b>  <b>I<sup>2</sup> = 48%</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2; 3 very small studies, unclear randomization, allocation, blinding in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
	118 (1 study) 12 weeks	placebo: MD -1.1 amitriptyline: MD -2.2  <b>MD -1.1 (95%CI -1.5 to -0.7)</b>	

	SS in favour of amitriptyline		
<b>Migraine frequency</b> <b>At 24 weeks</b>	100 (2 studies) 26 weeks	<b>Std. MD -0.77 (-1.34 to -0.20)</b> <b>SS in favour of amitriptyline</b>  <b>I<sup>2</sup> = 47%</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; very small studies, unclear randomization, allocation, blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Mean headache intensity (0-10)</b>  weeks 9-12	118 (1 study) 12 weeks	placebo: MD-1.8 amitriptyline: MD-3.5  <b>MD -1.3 (95%CI -1.7 to -0.9)</b> <b>SS in favour of amitriptyline</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Mean attack duration (hours)</b>  weeks 9-12	118 (1 study) 12 weeks	placebo: MD -2.5 amitriptyline: MD -6.9  <b>MD -4.4 (95%CI -5.1 to -3.9)</b> <b>SS in favour of amitriptyline</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>number of analgesics used</b>  weeks 9-12	118 (1 study) 12 weeks	placebo: MD -0.6 amitriptyline: MD -1.4  <b>MD -1.0 (95%CI -1.5 to -0.5)</b> <b>SS in favour of amitriptyline</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>percentages of patients with greater than 50% reductions in migraine headache days</b>	118 (1 study) 12 weeks	placebo: 20.4% amitriptyline: 39.1%  <b>SS in favour of amitriptyline</b> <b>P&lt;0.01</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	118 (1 study) 12 weeks	Placebo: 17/59 Amitriptyline: 46/59  <b>SS in favour of placebo</b> <b>p&lt;0.03</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Table 87

Cette revue systématique et méta-analyse de Xu 2017 a recherché toutes les RCT comparant les antidépresseurs tricycliques au placebo, et comparant l'amitriptyline à d'autres antidépresseurs, pour la prévention de la migraine chez l'adulte.

Une RCT supplémentaire a été trouvée qui comparait l'amitriptyline, la mélatonine et le placebo. Les comparaisons entre l'amitriptyline et la mélatonine et entre la mélatonine et le placebo seront présentées dans d'autres parties de ce document.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats, les plus importants étant l'absence d'études de plus grande envergure et le manque de clarté de la randomisation, de la dissimulation de l'attribution et de la mise en aveugle.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**amitriptyline** a entraîné **une diminution de la fréquence des migraines** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

## 7.5.2 Amitriptyline vs mélatonine

<b>Amitriptyline vs melatonin for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: Gonçalves 2016(261)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Number of migraine headache days per month</b>  weeks 9-12	119 (1 study) 12 weeks	NS (no quantitative analysis reported)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts, no quantitative analysis Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>percentages of patients with greater than 50% reductions in migraine headache days</b>	119 (1 study) 12 weeks	<b>SS in favour of melatonin</b> <b>P&lt;0.05</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts, no quantitative information Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	119 (1 study) 12 weeks	<b>SS in favour of melatonin</b> <b>p&lt;0.03</b>  (more adverse events with amitriptyline)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts, no quantitative information Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Table 88

Dans cette RCT, l'amitriptyline, la mélatonine et le placebo ont été comparés pour la prévention de la migraine chez les adultes. La durée du traitement était de 12 semaines.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : ITT modifiée, raison peu claire des abandons et informations quantitatives manquantes pour certains critères d'évaluation.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'amitriptyline et la mélatonine pour le **nombre de jours de migraine** par mois in the **chez les adultes souffrant de migraine**.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, la **mélatonine** a permis à un **plus grand nombre de participants de bénéficier d'une réduction ≥50% du nombre de jours de migraine** en comparaison à l'amitriptyline.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les adultes souffrant de migraine, l'**amitriptyline** a entraîné **plus d'effets indésirables** en comparaison à la mélatonine.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

### 7.5.3 Venlafaxine

SR Wang 2020(262) a recherché toutes les RCT comparant les INRS à un placebo ou à d'autres médicaments actifs pour la prévention de la migraine chez les patients âgés de 16 ans ou plus.

Aucun RCT ne répondait à nos critères d'inclusion.

## 7.6 Gépants

### 7.6.1 Rimégé pant vs placebo

<b>Rimegepant vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: Dos Santos 2022(263)			
Including Croop 2021(264)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Change in the mean number of migraine days per month (PO)  (weeks 9–12)</b>	695 (1 study) 12 weeks	Rimegepant: -4.3 (-4.8 to -3.9) Placebo: -3.5 (-4.0 to -3.0)  <b>LS MD -0.8 (-1.5 to -0.2)</b> <b>SS in favour of rimegepant</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; modified ITT, high risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>achievement of at least a 50% reduction from the in the mean number of moderate or severe migraine days (moderate or severe headache pain intensity) per month</b>	695 (1 study) 12 weeks	Rimegepant: 49% (44 to 54) Placebo: 41% (36 to 47)  <b>LS MD 8% (0 to 15)</b> <b>p-value 0.044</b> <b>SS in favour of rimegepant</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; modified ITT, high risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok



<b>(weeks 9–12)</b>			
<b>change from the 4-week observation period in the mean number of migraine days per month (weeks 1–12)</b>	695 (1 study) 12 weeks	Rimegepant: -3.6 (-4.0 to -3.2) Placebo: -2.7 (-3.1 to -2.3)  <b>LS MD -0.8 (-1.3 to -0.3)</b> <b>SS in favour of rimegepant</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; modified ITT, high risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>mean number of rescue medication days per month (week 9–12)</b>	695 (1 study) 12 weeks	Rimegepant: 3.7 (3.3 to 4.2) Placebo: 4.0 (3.5 to 4.4)  LS MD -0.2 (-0.8 to 0.3) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; modified ITT, high risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>change from baseline in MSQ role function (restrictive domain score) at week 12</b>	695 (1 study) 12 weeks	Rimegepant: 18.0 (15.5 to 20.6) Placebo: 14.6 (12.1 to 17.1)  <b>LS MD 3.5 (0.2 to 6.7)</b> <b>SS in favour of rimegepant</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; modified ITT, high risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Change from baseline in MIDAS total score at week 12</b>	695 (1 study) 12 weeks	Rimegepant: -11.8 (-15.4 to -8.2) Placebo: -11.7 (-15.3 to -8.1)  LS MD -0.1 (-4.7 to 4.5) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; modified ITT, high risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>frequency of unique participants with: adverse events</b>	741 (1 study) 12 weeks	Rimegepant: 133/370 (36%) Placebo: 133/371 (36%)  No statistical testing	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; no independent assessment of adverse events Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>frequency of unique participants with: serious adverse events</b>	741 (1 study) 12 weeks	Rimegepant: 3/370 (1%) Placebo: 4/371 (1%)  No statistical testing	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; no independent assessment of adverse events Consistency: na Directness: ok Imprecision: na

Table 89

Dos Santos 2022(263) a effectué une recherche systématique d'essais sur le rimegepant. Une RCT achevée (Croop 2021), comparant le rimegepant au placebo, a été trouvée.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats. L'analyse de l'efficacité a été réalisée en intention de traiter modifiée, ce qui a permis d'inclure dans l'analyse de l'efficacité seulement 695 des 747 participants randomisés. De plus, les effets indésirables n'ont pas été évalués de manière indépendante.*

Chez les **adultes souffrant de migraine, le rimégépant** a permis de **réduire le nombre de jours de migraine** par mois par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is moderate*

Chez les **adultes souffrant de migraine, le rimégépant** a permis à **un plus grand pourcentage de patients de réduire d'au moins 50 % le nombre moyen de jours de migraine modérée ou sévère par mois** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is moderate*

Il n'y a **pas de différence** entre le rimégépant et le placebo pour le **nombre moyen de jours de prise de médicaments de secours** par mois chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is moderate*

Chez les **adultes souffrant de migraine, le rimégépant** a entraîné un changement plus important dans les **fonction de rôle (score du « domaine de restriction »)** sur le questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine (MSQ) par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is moderate*

Il n'y a **pas de différence** entre le rimégépant et le placebo pour le **changement du score total « MIDAS »** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is moderate*

Il n'y a **pas de différence** entre le rimégépant et le placebo pour les **participants uniques présentant des effets indésirables** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is moderate*

Il n'y a **pas de différence** entre le rimégépant et le placebo pour les **participants uniques présentant des effets indésirables graves** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is moderate*

## 7.6.2 Atogépant 10 mg vs placebo

Atogepant vs placebo for the prevention of migraine in adults
---

Bibliography: SR Tao 2022 (265)			
Including Allergan 2021(266), Aliani 2021(267); Goadsby 2020(268) Additional RCT: Lipton 2022(2)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
mean monthly migraine days (PO)	698 (2 studies) 12 weeks	Std MD <b>-0.41 (-0.56 to -0.25)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
monthly headache days	698 (2 studies) 12 weeks	Std MD <b>-0.43 (-0.59 to -0.28)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
acute medication use days per month	698 (2 studies) 12 weeks	Std MD <b>-0.45 (-0.61 to -0.30)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
≥50% reduction in monthly migraine days	698 (2 studies) 12 weeks	Atogepant 10 mg: 172/306 Placebo: 134/392  <b>RR 1.66 (1.23 to 2.23)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 65%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v2.1)  RFR-domain  MID 3.2 points	428 (1 study) 12 weeks	<b>LSMD= 9.90 (5.45 to 14.36)</b> <b>SS in favour of atogepant</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 modified ITT, 11.5% dropout; unclear risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision:ok
Total adverse events	722 (2 studies) 12 weeks	Atogepant 10 mg: 178/314 Placebo: 218/408  RR 1.11 (0.78 to 1.56) NS <b>I<sup>2</sup> = 85%</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 unclear blinding, unclear risk of selective reporting in one study Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok

Table 90

Cette revue systématique de Tao 2022 (265) a recherché toutes les RCT comparant l'atogepant à un placebo pour la prévention de la migraine chez l'adulte. Trois RCT répondant à nos critères d'inclusion ont été trouvées. Une RCT supplémentaire a été trouvée, qui rapportait des résultats d'efficacité secondaires préspecifiés de l'une des trois RCT précédemment incluse.

*D'une manière générale, les RCT étaient méthodologiquement solides, bien que certains résultats (comme les effets indésirables) aient été moins bien rapportés que d'autres. Pour ces résultats, notre confiance dans les résultats est moindre.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**atogépan 10 mg** a permis de **réduire le nombre de jours de migraine par mois** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les adultes souffrant de migraine, l'**atogépan 10 mg** a permis de **réduire le nombre de jours de céphalées par mois** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**atogépan 10 mg** a permis de **réduire le nombre de jours d'utilisation de médicaments de façon aiguë** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**atogépan 10 mg** a permis à **un plus grand nombre de participants de bénéficier d'une réduction de ≥50% du nombre de jours de migraine par mois** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**atogépan 10 mg** a entraîné **un score plus élevé au questionnaire spécifique à la migraine** (domaine RFR) par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'**atogépan 10 mg** et le placebo pour l'ensemble **des effets indésirables** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

### 7.6.3 Atogé pant 30 mg vs placebo

<b>Atogepant vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Tao 2022 (265)			
Including Allergan 2021(266), Aliani 2021(267); Goadsby 2020(268)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>mean monthly migraine days (PO)</b>	797 (2 studies) 12 weeks	<b>Std MD -0.41 (-0.55 to -0.27)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>monthly headache days</b>	797 (2 studies) 12 weeks	<b>Std MD -0.42 (-0.60 to -0.24)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 38%</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>acute medication use days per month</b>	797 (2 studies) 12 weeks	<b>Std MD -0.49 (-0.63 to -0.35)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>≥50% reduction in monthly migraine days</b>	797 (2 studies) 12 weeks	Atogepant 30 mg: 228/405 Placebo:134/392  <b>RR 1.63 (1.07 to 2.49)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 85%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: ok Consistency:-1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v2.1)</b>  <b>RFR-domain MID 3.2 points</b>	437 (1 study) 12 weeks	<b>LSMD= 10.08 (5.71 to 14.46)</b> <b>SS in favour of atogepant</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality:-1 modified ITT, 11.5% dropout; unclear risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision:ok
<b>Total adverse events</b>	819 (2 studies) 12 weeks	Atogepant 30 mg: 234/411 Placebo:218/408  RR 1.08 (0.79 to 1.48) NS <b>I<sup>2</sup> = 85%</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1 unclear blinding, unclear risk of selective reporting in one study Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok

Table 91

Cette revue systématique de Tao 2022 (265) a recherché toutes les RCT comparant l'atogépanant à un placebo pour la prévention de la migraine chez l'adulte. Trois RCT répondant à nos critères d'inclusion ont été trouvées. Une RCT supplémentaire a été trouvée, qui rapportait des résultats d'efficacité secondaires préspecifiés de l'une des trois RCT précédemment incluse.

*D'une manière générale, les RCT étaient méthodologiquement solides, bien que certains résultats (comme les effets indésirables) aient été moins bien rapportés que d'autres. Pour ces résultats, notre confiance dans les résultats est moindre.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**atogépanant 30 mg** a permis de **réduire le nombre de jours de migraine par mois** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les adultes souffrant de migraine l'**atogépanant 30 mg** a permis de **réduire le nombre de jours de céphalées** par mois par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**atogépanant 30 mg** a permis de **réduire le nombre de jours d'utilisation de médicaments de façon aiguë** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve ÉLEVÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est élevé.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**atogépanant 30 mg** a permis à **un plus grand nombre de participants de bénéficier d'une réduction de  $\geq 50\%$  du nombre de jours de migraine par mois** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**atogépanant 30 mg** a entraîné **un score plus élevé au questionnaire spécifique à la migraine** (domaine RFR) par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'**atogépanant 30 mg** et le placebo pour l'ensemble **des effets indésirables** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

## 7.6.4 Atogé pant 60 mg vs placebo

<b>Atogé pant vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Tao 2022 (265)			
Including Allergan 2021(266), Aliani 2021(267); Goadsby 2020(268)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>mean monthly migraine days (PO)</b>	791 (2 studies) 12 weeks	<b>Std MD -0.42 (-0.73 to -0.11)</b> <b>SS in favour of atogé pant</b> <b>I<sup>2</sup> = 79%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: ok Consistency:-1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>monthly headache days</b>	791 (2 studies) 12 weeks	<b>Std MD -0.41 (-0.73 to -0.10)</b> <b>SS in favour of atogé pant</b> <b>I<sup>2</sup> = 80%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: ok Consistency:-1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>acute medication use days per month</b>	791 (2 studies) 12 weeks	<b>Std MD -0.46 (-0.60 to -0.32)</b> <b>SS in favour of atogé pant</b> <b>I<sup>2</sup> = 80%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: ok Consistency:-1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>≥50% reduction in monthly migraine days</b>	791 (2 studies) 12 weeks	Atogé pant 60 mg: 227/399 Placebo: 134/392  <b>RR 1.64 (1.01 to 2.66)</b> <b>SS in favour of atogé pant</b> <b>I<sup>2</sup> = 89%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: ok Consistency:-1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v2.1)</b>  <b>RFR-domain MID 3.2 points</b>	436 (1 study) 12 weeks	<b>LSMD = 10.80 (6.42 to 15.18)</b> <b>SS in favour of atogé pant</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality:-1 modified ITT, 11.5% dropout; unclear risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Total adverse events</b>	1564 (3 studies) 12-52 weeks	Atogé pant 60 mg: 454/960 Placebo: 316/604  RR 0.96 (0.79 to 1.17) NS <b>I<sup>2</sup> = 73%</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1 unclear blinding, unclear risk of selective reporting in one study Consistency:-1 Directness: ok Imprecision: ok

Table 92

Cette revue systématique de Tao 2022 (265) a recherché toutes les RCT comparant l'atogé pant à un placebo pour la prévention de la migraine chez l'adulte. Trois RCT répondant à nos critères

d'inclusion ont été trouvées. Une RCT supplémentaire a été trouvée, qui rapportait des résultats d'efficacité secondaires présélectionnés de l'une des trois RCT précédemment incluses.

*D'une manière générale, les RCT étaient méthodologiquement solides, bien que certains résultats (comme les effets indésirables) aient été moins bien rapportés que d'autres. Pour ces résultats, notre confiance dans les résultats est moindre.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**atogépan 60 mg** a permis de **réduire le nombre de jours de migraine par mois** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**atogépan 60 mg** a permis de **réduire le nombre de jours de céphalées par mois** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**atogépan 60 mg** a permis de **réduire le nombre de jours d'utilisation de médicaments de façon aiguë par rapport** au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**atogépan 60 mg** a permis à **un plus grand nombre de participants de bénéficier d'une réduction de  $\geq 50\%$  du nombre de jours de migraine par mois** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**atogépan 60 mg** a entraîné **un score plus élevé au questionnaire spécifique à la migraine** (domaine RFR) par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est modéré.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'**atogépan 60 mg** et le placebo pour l'ensemble des effets indésirables chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

## 7.7 Compléments



## 7.7.1 Magnésium vs placebo

<b>Magnesium vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Okoli 2019(269)			
Including Tarighat Esfanjani 2012(270), Mahdavi 2009(271), Koseoglu 2008(272), Peikert 1996(273)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Migraine frequency</b>	266 (4 studies) 12 weeks	<b>MD -2.57 (-4.2 to -0.94)</b> <b>SS in favour of magnesium</b> <b>I<sup>2</sup> = 88%</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 unclear to high risk of bias related to allocation concealment, blinding, incomplete outcome data in most studies Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine duration</b>	81 (1 study) 12 weeks	MD -0.21 (-0.70 to 0.28) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of bias related to allocation concealment and blinding of assessors. Unclear blinding of participant and incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine severity</b>	226 (3 studies) 12 weeks	RoM -0.17 ( -0.36 to 0.02) NS I <sup>2</sup> = 48%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: : -2 unclear to high risk of bias related to allocation concealment, blinding, incomplete outcome Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Days with migraine</b>	226 (3 studies) 12 weeks	<b>MD -3.00 (-5.02 to -0.98)</b> <b>SS in favour of magnesium</b> <b>I<sup>2</sup> = 87%</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: : -2 unclear to high risk of bias related to allocation concealment, blinding, incomplete outcome Consistency: -1 Directness:ok Imprecision: ok

**Table 93**

Cette revue systématique de SR Okoli 2019(269) a recherché toutes les RCT en parallèle et croisées qui comparaient les vitamines et les suppléments minéraux à un placebo ou à l'absence de traitement, dans la prévention de la migraine chez les patients adultes et pédiatriques.

Elle a trouvé 4 RCT comparant le magnésium à un placebo chez les adultes. Toutes les études avaient une durée de traitement de 12 semaines.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : les plus importants concernent un certain nombre d'études dont le risque de biais n'est pas clair ou est élevé: la dissimulation de l'attribution, la mise en aveugle et certaines données incomplètes sur les critères d'évaluation, . L'incohérence de certains résultats était élevée.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **magnésium** a entraîné **une diminution de la fréquence des migraines** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le magnésium et le placebo pour **la durée de la migraine** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le magnésium et le placebo pour **la gravité de la migraine** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les adultes souffrant de migraine, le **magnésium** a permis de **réduire le nombre de jours de migraine** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

## 7.7.2 Coenzyme Q10 vs placebo

Coenzyme Q10 vs placebo for the prevention of migraine in adults			
Bibliography: SR Okoli 2019(269)			
Including Khorvash 2016(274), Sandor 2005(275)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Migraine frequency	97 (2 studies) 8-12 weeks	MD -0.44 (95% CI -2.14 to 1.26) NS I <sup>2</sup> = 53%	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; included studies did not meet our inclusion criteria for sample size, duration Consistency: ok Directness: ok Imprecision:-1
Migraine duration	97 (2 studies) 8-12 weeks	MD -1.97 (95% CI -4.82 to 0.87) NS I <sup>2</sup> = 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; included studies did not meet our inclusion criteria for sample size, duration Consistency: ok Directness: ok Imprecision:-1
Migraine severity	97 (2 studies) 8-12 weeks	RoM -0.05 (95% CI -0.20 to 0.11) NS I <sup>2</sup> = 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -2; included studies did not meet our inclusion criteria for sample size, duration Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 94

Cette revue systématique de SR Okoli 2019(269) a recherché toutes les RCT en parallèle et croisées qui comparaient les vitamines et les suppléments minéraux à un placebo ou à l'absence de traitement, dans la prévention de la migraine chez les patients adultes et pédiatriques.

Elle a trouvé deux RCT comparant la coenzyme Q10 à un placebo chez les adultes.

*Ces deux études ne répondaient pas à nos critères d'inclusion en ce qui concerne la taille de l'échantillon. L'une d'entre elles ne répondait pas à nos critères d'inclusion en ce qui concerne la durée. Cela limite notre confiance dans l'estimation des résultats.*

Il n'y a **pas de différence** entre le coenzyme Q10 et le placebo pour la **fréquence des migraines** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le coenzyme Q10 et le placebo **pour la durée de la migraine** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le coenzyme Q10 et le placebo **pour la gravité de la migraine** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

### 7.7.3 Riboflavine vs placebo

SR Okoli 2019 n'a trouvé qu'une seule RCT chez les adultes comparant la riboflavine à un placebo ; cependant, elle ne répondait pas à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon).

### 7.7.4 Acide folique (vitamine B9) vs placebo

SR Liampas 2020b(276) a recherché des études observationnelles et interventionnelles évaluant la vitamine B6, l'acide folique (vitamine B9) ou la vitamine B12 dans la migraine et d'autres céphalées primaires. Aucune des études trouvées ne répondait à nos critères d'inclusion.

### 7.7.5 Mélatonine vs placebo

<b>Melatonin vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Liampas 2020a(277)			
RCT Gonçalves 2016(261)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Number of migraine days per month</b>	119 (1 study) 12 weeks	placebo: MD -1.1 melatonin: MD -2.7  Melatonin vs placebo <b>MD -1.6 (95%CI -2.4 to -0.9)</b> <b>SS in favour of melatonin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Weeks 9-12			
<b>Mean headache intensity (0-10)</b>	119 (1 study) 12 weeks	placebo: MD-1.8 melatonin: MD -3.5  Melatonin vs placebo <b>MD -1.2 (95%CI -1.6 to -0.8)</b> <b>SS in favour of melatonin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
weeks 9-12			
<b>Mean attack duration (hours)</b>	119 (1 study) 12 weeks	placebo: MD -2.5 melatonin: MD -7.2  Melatonin vs placebo <b>MD -4.8 (95%CI -5.7 to -3.9)</b> <b>SS in favour of melatonin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
weeks 9-12			
<b>number of analgesics used</b>	119 (1 study) 12 weeks	placebo: MD -0.6 melatonin: MD -1.6  Melatonin vs placebo	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; single study, not ITT, unclear reason for dropouts
weeks 9-12			

		<b>MD -1.0 (95%CI -1.4 to -0.6)</b> <b>SS in favour of melatonin</b>	Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>percentages of patients with greater than 50% reductions in migraine headache days</b>	119 (1 study) 12 weeks	placebo: 20.4% melatonin: 54.4%  Melatonin vs placebo <b>SS in favour of melatonin</b> <b>P&lt;0.01</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	119 (1 study) 12 weeks	Placebo: 17/59 Melatonin: 16/60  Melatonin vs placebo NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Table 95

Nous avons trouvé une revue systématique (Liampas 2020a(277)) qui a recherché des RCT ou des études non randomisées avec au moins 1 groupe de participants souffrant de migraine et recevant de la mélatonine exogène. Aucune des RCT comparant la mélatonine au placebo ne répondait à nos critères d'inclusion, à l'exception d'une RCT comparant l'amitriptyline, la mélatonine et le placebo. Nous avons rapporté cette RCT individuellement (Gonçalves 2016(261)).

Dans cette RCT, l'amitriptyline, la mélatonine et le placebo ont été comparés pour la prévention de la migraine chez les adultes. La durée du traitement était de 12 semaines.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : ITT modifiée, raison peu claire des abandons, étude unique avec un nombre limité de participants.*

Chez les **adultes souffrant de migraine, la mélatonine a permis de réduire le nombre de jours de migraine par mois** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine, la mélatonine a permis de réduire l'intensité moyenne des céphalées** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine, la mélatonine a permis de réduire la durée moyenne de l'attaque** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine, la mélatonine a permis de réduire le nombre d'analgésiques utilisés** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, la **mélatonine** a entraîné un **pourcentage plus élevé de patients présentant une réduction de plus de 50 % du nombre de jours de migraine** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre la mélatonine et le placebo pour les **effets indésirables** chez les adultes souffrant de migraine.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

## 8 Traitement aigu des crises de migraine chez les enfants et les adolescents : résumé et conclusions de la revue de la littérature

### 8.1 Paracétamol vs placebo chez les enfants

<b>Paracetamol vs placebo for the acute treatment of migraine in children</b>			
Bibliography: SR Richer 2016(278)			
Including Hämäläinen 1997(279)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain-free at 2h</b>	88 (1 study)	RR 1.40, 95% CI 0.75 to 2.58  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Headache relief at 2h</b> (defined as a decrease in headache intensity from severe or moderate to mild or none at two hours prior to the use of rescue medication.)	88 (1 study)	No quantitative data provided  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 Impossible à évaluer
<b>Rescue medication</b> (% of participants taking rescue medication at two hours or earlier to a maximum of six hours after the test drug.)	88 (1 study)	No quantitative data provided  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 Impossible à évaluer
<b>Headache recurrence</b> (participants who were initially pain-free or achieved the study PO of headache relief within 2 hours without the use of rescue medication but who experienced recurrence of any headache from 2 to 48 hours.)	88 (1 study)	No quantitative data provided  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 Impossible à évaluer



<b>Adverse events</b> (any)	88 (1 study)	No quantitative data provided  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 Impossible à évaluer
--------------------------------	-----------------	--	--

Table 96

Cette revue systématique de Richer 2016 a recherché toutes les RCT contrôlées contre placebo portant sur des interventions pharmacologiques pour le traitement aigu de la migraine chez les enfants et les adolescents (17 ans ou moins) en milieu ambulatoire.

Une seule RCT comparant le paracétamol au placebo et répondant à nos critères d'inclusion a été trouvée. Les auteurs ont défini les enfants comme étant âgés de moins de 12 ans et les adolescents comme étant âgés de 12 à 17 ans. Dans l'unique étude, les participants étaient âgés de 4 à 15,8 ans. Les investigateurs de l'étude n'ont pas rapporté les résultats pour les enfants et les adolescents séparément. Toutefois, l'âge moyen à l'inclusion étant de 10,7 ans, les auteurs de la SR ont estimé que l'étude portait principalement sur les enfants.

*Certains problèmes méthodologiques limitent considérablement notre confiance dans l'estimation des résultats : il s'agit d'une étude unique de petite taille dont le risque de biais n'est pas clair en ce qui concerne la randomisation et la dissimulation de l'affectation. Dans l'étude, de multiples déviations du protocole original ont été décrites.*

Il n'y a **pas de différence** entre le paracétamol et le placebo pour **l'absence de douleur à 2h** chez les **enfants** souffrant de migraines.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le paracétamol et le placebo pour le **soulagement des maux de tête à 2h** chez les **enfants** souffrant de migraines.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le paracétamol et le placebo pour **l'utilisation de médicaments de secours** chez les **enfants** souffrant de migraines.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le paracétamol et le placebo **pour la récurrence des maux de tête** chez les **enfants** souffrant de migraines.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre le paracétamol et le placebo pour **les effets indésirables** chez les enfants souffrant de migraines.

GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.

## 8.2 Ibuprofène vs placebo chez les enfants

<b>Ibuprofen vs placebo for the acute treatment of migraine in children</b>			
Bibliography: SR Richer 2016(278)			
Including Hämäläinen 1997(279), Lewis 2002(280)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain-free at 2h</b>	125 (2 studies)	Ibuprofen: 32/65 Placebo: 16/60  <b>RR : 1.87, 95% CI 1.15 to 3.04</b> <b>p: 0.01</b> <b>SS in favour of ibuprofen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 low n of events
<b>Headache relief at 2h</b> (defined as a decrease in headache intensity from severe or moderate to mild or none at two hours prior to the use of rescue medication.)	125 (2 studies)	Ibuprofen: 48/65 Placebo: 29/60  <b>RR : 1.49, 95% CI 1.11 to 2.00</b> <b>p: 0.008</b> <b>SS in favour of ibuprofen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 low n of events
<b>Rescue medication</b> (% of participants taking rescue medication at two hours or earlier to a maximum of six hours after the test drug.)	164 (2 studies)	Ibuprofen: 5/85 Placebo: 24/79 <b>RR : 0.19, 95% CI 0.02 to 1.56</b> <b>p: 0.12</b>  NS  I <sup>2</sup> : 72%	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: -1
<b>Adverse events</b> (any)	80 (1 study)	Ibuprofen: 4/40 Placebo: 4/40 <b>RD: 0.00, 95% CI -0.13 to 0.13</b> <b>p: 1.00</b>  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 low n of event

Table 97

Cette revue systématique de Richer 2016 a recherché toutes les RCT contrôlées par placebo d'interventions pharmacologiques pour le traitement aigu de la migraine chez les enfants et les adolescents (17 ans ou moins) dans un cadre ambulatoire.

2 RCT comparant l'ibuprofène au placebo et répondant à nos critères d'inclusion ont été trouvés. Les auteurs ont défini les enfants comme étant âgés de moins de 12 ans et les adolescents comme étant âgés de 12 à 17 ans. Dans une RCT, les participants étaient âgés de 4 à 15,8 ans. Les investigateurs de l'étude n'ont pas rapporté les résultats pour les enfants et les adolescents séparément. Toutefois, l'âge moyen à l'inclusion était de 10,7 ans, de sorte que les auteurs de la SR ont estimé que l'étude concernait principalement des enfants. L'autre RCT n'incluait que des enfants âgés de 6 à 12 ans, l'âge moyen étant de 9 ans.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : deux petites études dont le risque de biais n'est pas clair en ce qui concerne la randomisation et la dissimulation de l'affectation. Dans une étude, de nombreux écarts par rapport au protocole original ont été décrits.*

Chez les **enfants** souffrant de migraines, **l'ibuprofène** a permis **davantage de suppression de la douleur après 2h** par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Chez les **enfants** souffrant de migraines, **l'ibuprofène** a entraîné **un soulagement de la douleur après 2h** chez un plus grand nombre de patients par rapport au placebo.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le placebo pour **l'utilisation de médicaments de secours** chez les enfants souffrant de migraines.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le placebo pour les **effets indésirables** chez les enfants souffrant de migraines.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

### 8.3 Ibuprofène vs placebo chez les adolescents

Cette revue systématique de Richer 2016 a recherché toutes les RCT contrôlées contre placebo portant sur des interventions pharmacologiques pour le traitement aigu de la migraine chez les enfants et les adolescents (17 ans ou moins) en ambulatoire.

Une étude a été incluse dans la MA, évaluant le zolmitriptan (2,5 mg, PO) vs l'ibuprofène vs le placebo chez 32 enfants et adolescents. Aucune donnée brute n'a été rapportée et l'étude ne répondait pas à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon < 40 par groupe). Nous l'avons donc exclue du présent document.

## 8.4 Ibuprofène vs paracétamol chez les enfants et les adolescents

<b>Ibuprofen vs paracetamol for the acute treatment of migraine in children and adolescents</b>			
Bibliography: SR JERIC 2018(281)			
Including Hämäläinen 1997(279)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain-free at 2h</b>	81 (1 study)	Ibuprofen: 24/40 Paracetamol: 16/41  OR: 2.34, 95% CI 0.96 to 5.71 p: 0.06  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Headache relief at 2h</b> (Reduction in severe or moderate headache (grades 3 on a scale of 1 to 6) by two grades)	81 (1 study)	Ibuprofen: 27/40 Paracetamol: 22/41  OR 1.79, 95% CI 0.73 to 4.42 p: 0.20  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Adverse events (any)</b>	81 (1 study)	No events  Not estimable	Insufficient data

**Table 98**

Cette revue systématique de JERIC 2018 a recherché toutes les RCT analysant l'ibuprofène et/ou le paracétamol en tant qu'intervention pharmacologique pour le traitement des crises de migraine aiguës chez les enfants et les adolescents < 18 ans.

Une seule RCT, comparant l'ibuprofène au paracétamol et répondant à nos critères d'inclusion, a été trouvée. Dans cette RCT, les participants étaient âgés de 4 à 15,8 ans. Les investigateurs de l'étude n'ont pas rapporté les résultats pour les enfants et les adolescents séparément. Cependant, l'âge moyen à l'inclusion était de 10,7 ans, de sorte que les auteurs de la SR ont considéré que la population étudiée était d'un groupe d'âge mixte.

*Certains problèmes méthodologiques limitent considérablement notre confiance dans l'estimation des résultats : il s'agit d'une étude unique de petite taille dont le risque de biais lié à la randomisation et à la dissimulation de l'affectation n'est pas clair. Dans l'étude, de nombreux écarts par rapport au protocole original ont été décrits.*

Il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le paracétamol pour l'**absence de douleur à 2h** chez les **enfants et adolescents** souffrant de migraines.

**GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE**

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Il n'y a pas de différence entre l'ibuprofène et le paracétamol pour **le soulagement des maux de tête à 2h** chez les **enfants et adolescents** souffrant de migraines.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer le **risque d'effets indésirables** entre l'ibuprofène versus paracétamol chez les **enfants et adolescents** souffrant de migraines.

## 9 Prophylaxie de la migraine chez les enfants et les adolescents : résumé et conclusions de la revue de la littérature

### 9.1 Magnésium versus placebo chez les enfants et les adolescents

Magnesium versus placebo for the prevention of migraine in children and adolescents			
Bibliography: SR Shamliyan 2013(282)			
Including Wang 2003(283)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Migraine frequency	118 (1 study) 16 weeks	No quantitative data provided  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single small RCT with inadequate randomization Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 not possible to assess, n
Severity of migraine attack	118 (1 study) 16 weeks	No quantitative data provided  <b>SS in favour of magnesium</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single small RCT with inadequate randomization Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 not possible to assess, n
Treatment discontinuation due to adverse events	118 (1 study) 16 weeks	Magnesium: 3/58 Placebo: 1/60 RR 95% CI: 3.1 (0.3 to 29.0)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single small RCT with inadequate randomization Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1

Table 99

Cette revue systématique réalisée par Shamliyan a recherché toutes les études portant sur les traitements pharmacologiques préventifs de la migraine chez les enfants vivant en communauté.

Une seule RCT comparant le magnésium au placebo a été trouvée. L'âge éligible était compris entre 3 et 17 ans.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : il n'y avait qu'une seule petite étude avec une randomisation inadéquate.*

Il n'y a **pas de différence** entre le magnésium et le placebo pour **la fréquence des migraines** chez les **enfants** souffrant de migraines.

*GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.*

Chez les **enfants** souffrant de migraines, **le magnésium** a permis de **réduire la gravité des crises de migraine** par rapport au placebo.

GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.

Il n'y a **pas de différence** entre le magnésium et le placebo pour l'**arrêt du traitement en raison d'effets indésirables** chez les enfants souffrant de migraines.

GRADE: Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est très faible.

## 9.2 Riboflavine versus placebo chez les enfants et adolescents

Riboflavin versus placebo for the prevention of migraine in children and adolescents			
Bibliography: SR Locher 2020(284)			
Including Bruin 2010(285), MacLennan 2008(286), Talebian 2018(287)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Efficacy</b>	107 (3 studies) 12-16 weeks	SMD (95% CI): 0.19 (-0.39 to 0.78)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; 3 very small RCTs (individually not meeting minimum sample size) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1
<b>Acceptability</b>	107 (3 studies) 12-16 weeks	RR (95% CI): 0.49 (0.12 to 1.97)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; 3 very small RCTs (individually not meeting minimum sample size) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1

Table 100

Cette revue systématique réalisée par Locher a recherché toutes les RCT portant sur les traitements pharmacologiques prophylactiques pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Trois RCT comparant la riboflavine à un placebo ont été trouvés.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : les trois études incluses sont de très petite taille et ne répondent pas à nos critères d'inclusion pour la taille de l'échantillon pris individuellement.*

Il n'y a **pas de différence** entre la riboflavine et le placebo pour l'**efficacité dans la prévention de la migraine** chez les enfants souffrant de migraines.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.

Il n'y a **pas de différence** entre la riboflavine et le placebo pour l'**acceptabilité** chez les enfants souffrant de migraines.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE



*Notre niveau de confiance dans le fait que les résultats des études reflètent l'effet réel est faible.*

## 10 Aspects sur la sécurité cardiovasculaire chez les patients migraineux âgés : résumé et conclusions de la revue de la littérature

Nous avons recherché des RCT ou de grandes études de cohorte évaluant les effets indésirables cardiovasculaires des médicaments contre la migraine (aigus ou préventifs) chez les personnes âgées (>65 ans) souffrant de migraine.

Nous avons trouvé 2 études de cohorte rétrospectives, McKinley 2021(288) et Li 2022(289), toutes deux utilisant des données provenant d'une base de données de l'assurance maladie américaine.

McKinley 2021 a évalué le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'événements coronariens (hospitalisation pour infarctus du myocarde ou revascularisation coronarienne) chez des patients migraineux plus âgés prenant divers médicaments pour le traitement de la migraine par rapport à des patients non migraineux appariés (ne prenant pas ces médicaments).

Li 2022 a évalué le risque d'infarctus aigu du myocarde (IAM) chez des patients migraineux traités par triptan par rapport à des patients migraineux traités par AINS sur ordonnance et par rapport à des patients migraineux non traités. Une sous-population de patients âgés de plus de 65 ans a été analysée.

*Dans les deux études, le risque de biais de sélection est élevé : il est par exemple possible que les triptans, qui sont contre-indiqués chez les personnes présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, soient prescrits à des patients dont le risque d'événements cardiovasculaires est perçu comme plus faible. Il existe également un risque d'erreur de classification, car les AINS en vente libre ne sont pas enregistrés et il est possible que des patients prenant des AINS soient analysés comme n'en prenant pas. En outre, de nombreux médicaments contre la migraine inclus dans le McKinley 2021(288) ont des indications pour d'autres maladies. Il est possible que les patients ayant des antécédents de migraine prennent ces médicaments pour traiter d'autres pathologies présentant un risque cardiovasculaire plus élevé (par exemple, des médicaments antihypertenseurs).*

**Nous estimons que ces résultats ont une qualité de preuve TRÈS FAIBLE car il s'agit de données observationnelles avec un risque élevé de biais.**

Les patients **migraineux ne souffrant pas de MCV et prenant un triptan** ont présenté **moins d'événements coronariens (SS)** que les patients ne souffrant pas de migraine.

Les patients **migraineux souffrant de MCV et prenant un triptan** ont présenté **moins d'accidents coronariens (SS)** que les patients non migraineux.

Il y a eu **plus d'accidents ischémiques cérébraux (SS)** chez les patients **migraineux atteints de MCV et prenant un AINS**, par rapport aux patients non migraineux.

Il y a eu **plus d'accidents ischémiques cérébraux (SS)**chez les **patients migraineux souffrant de maladies cardiovasculaires** et **prenant un antiépileptique** pour prévenir la migraine que chez les patients non migraineux.

Les patients **migraineux ne souffrant pas de MCV** et **prenant un antihypertenseur** préventif contre la migraine ont subi **plus d'accidents ischémiques cérébraux (SS)**que les patients non migraineux.

Il y a eu **plus d'accidents ischémiques cérébraux** chez les **patients migraineux souffrant de MCV** et prenant **un antihypertenseur** préventif de la migraine, par rapport aux patients non migraineux.

Les patients **migraineux souffrant de MCV** et prenant **un antidépresseur** ont présentés plus **plus d'accidents ischémiques cérébraux** que les patients non migraineux.

Il n'y a **pas de différence** entre **les triptans** et les migraines non traitées; ou entre les triptans et les AINS pour l'IAM.

## 11 Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources

### 11.1 Paracétamol

#### 11.1.1 Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère. (290)
- Insuffisance hépatique sévère. (290)

#### 11.1.2 Effets indésirables

- Les effets indésirables du paracétamol sont rares et habituellement bénins. (291)
- Peu ou pas d'irritation du tractus gastro-intestinal. (290)
- Vu le décours souvent asymptomatique d'une intoxication, toute suspicion de surdosage nécessite une prise en charge hospitalière urgente. Chez l'adulte, on peut s'attendre à des problèmes à partir d'une prise de 10 g. En présence de facteurs de risque, une toxicité peut déjà être observée avec des doses plus faibles, et même en cas d'utilisation chronique de la dose journalière maximale habituelle (4 g) (voir rubrique "Précautions particulières"). Chez les enfants, une toxicité hépatique peut apparaître à partir de 150 mg/kg. S'il s'avère, sur base de la mesure des taux plasmatiques du paracétamol, que le danger d'hépto-toxicité est réel, il y a lieu d'administrer aussi rapidement que possible de l'acétylcystéine par voie intraveineuse à titre préventif. (290)
- Il n'existe pas d'arguments en faveur d'un lien de causalité entre l'utilisation du paracétamol en bas âge et le risque d'asthme et de wheezing, contrairement à ce qui avait été suggéré dans certaines études observationnelles. (290)
  - Une étude randomisée en double aveugle, publiée récemment, apporte des preuves solides montrant que le paracétamol est aussi sûr que l'ibuprofène en termes de contrôle de l'asthme, du moins chez les enfants présentant un asthme persistant léger et qui nécessitent un analgésique pour soigner des douleurs ou de la fièvre. Bien que cette étude ne porte pas sur le paracétamol et l'apparition d'asthme, elle contribue néanmoins à infirmer la suggestion de l'impact négatif du paracétamol sur le wheezing ou l'asthme chez les jeunes enfants. (292)
  - Une revue systématique d'études observationnelles sur les effets indésirables du paracétamol est parue en 2015. Les auteurs de l'étude signalent une augmentation dose-dépendante de la mortalité totale et d'effets indésirables cardio-vasculaires, gastro-intestinaux et rénaux sévères avec le paracétamol. Une interprétation critique des résultats ne permet toutefois pas de conclure qu'il existe un lien causal entre le paracétamol et les différents effets indésirables décrits. (293)
- Céphalées médicamenteuses : l'utilisation prolongée, trop fréquente, à des doses trop élevées d'analgésiques (paracétamol, acide acétylsalicylique, ou associations avec de la caféine par exemple) en raison de céphalées (de type migraineux ou autre), peut entraîner une augmentation de la fréquence des plaintes de céphalées, allant presque jusqu'à des plaintes quotidiennes. (294). C'est une cause fréquente de céphalées chroniques. (290)
- Rarement :
  - Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. (290)
  - Des réactions hématologiques et des réactions cutanées sévères ont été signalées. (291)
  - Des cas rares d'hypersensibilité ont également été signalés. (291)

- En cas de surdosage : hépatotoxicité avec ictère et parfois nécrose fatale qui survient souvent seulement 24 à 48 heures après une ingestion massive. (290)  
Le surdosage oral aigu de paracétamol, qu'il soit accidentel ou délibéré, est relativement fréquent et peut être extrêmement grave en raison de la marge étroite entre les doses thérapeutiques et toxiques. L'hépatotoxicité induite par le paracétamol est une cause majeure d'insuffisance hépatique aiguë dans les pays occidentaux. L'hépatotoxicité peut survenir après l'ingestion de plus de 150 mg/kg, ou plus rarement de 75 mg/kg, de paracétamol sur une période de 24 heures. (291)  
Les premiers signes de surdosage (très souvent des nausées et des vomissements, bien qu'ils puissent également inclure la léthargie et la transpiration) disparaissent généralement dans les 24 heures. Les douleurs abdominales peuvent être le premier signe d'une atteinte hépatique, qui n'apparaît généralement pas avant 24 à 48 heures et peut parfois être retardée jusqu'à 4 à 6 jours après l'ingestion. Les dommages au foie sont généralement à leur maximum 72 à 96 heures après l'ingestion. Une insuffisance hépatique, une encéphalopathie, un coma et la mort peuvent en résulter. Les complications de l'insuffisance hépatique comprennent l'acidose, l'œdème cérébral, l'hémorragie, l'hypoglycémie, l'hypotension, l'infection et l'insuffisance rénale. (291)  
Une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë peut se développer, même en l'absence de lésions hépatiques graves. D'autres symptômes non hépatiques ont été signalés à la suite d'un surdosage de paracétamol, notamment des anomalies myocardiques et une pancréatite. (291)

### 11.1.3 Interactions

- Le risque de toxicité du paracétamol peut être accru chez les patients recevant d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques ou des médicaments qui induisent les enzymes microsomiales du foie. (291)
- L'absorption du paracétamol peut être accélérée par des médicaments tels que le métoclopramide. (291)
- L'excrétion peut être affectée et les concentrations plasmatiques modifiées lorsqu'il est administré avec du probénécide. (291)

### 11.1.4 Précautions particulières

- Le seuil de toxicité hépatique est abaissé chez les patients à risque suivants : les enfants, les adultes très maigres (< 50 kg), les personnes très âgées, les patients ayant une dépendance à l'alcool, les patients présentant une malnutrition chronique et les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. (290)
- En cas d'atteinte hépatique (insuffisance hépatique, consommation chronique d'alcool), la dose journalière maximale est limitée à 3 g par jour (et 2 g chez les patients < 50 kg). En cas d'insuffisance hépatique aiguë, le paracétamol est à éviter. (290)
- En cas d'insuffisance rénale sévère, la dose doit être diminuée et un intervalle plus long de 6 à 8 h entre les doses doit être respecté. (290)
- Il est important d'interroger les patients souffrant de douleur sur la quantité de paracétamol déjà prise, également en vente libre (*over the counter* ou OTC) et tant en mono-préparations qu'en préparations combinées. (290)
- Les patients souffrant de maux de dents semblent constituer un groupe à risque important d'intoxication accidentelle au paracétamol. (290)
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict. (290)

Pour prévenir l'apparition de céphalées médicamenteuses : il est important chez des patients souffrant de céphalées, en particulier de migraine mais aussi d'autres formes, de limiter la prise d'analgésiques et d'antimigraineux à maximum 6 ou 8 jours par mois ou 2 jours par semaine, et d'envisager à temps un traitement prophylactique. (294)

Les analgésiques, les dérivés de l'ergot et les triptans peuvent être arrêtés brutalement, mais il faut tenir compte de l'aggravation temporaire des céphalées, et aussi de l'apparition de symptômes de sevrage tels que nausées, vomissements, hypotension, tachycardie, anxiété et nervosité. Ceux-ci durent probablement moins longtemps lors de l'arrêt d'un triptan. Un traitement de transition peut être instauré pour une courte période: par ex. par des antiémétiques, des AINS ou des corticostéroïdes. Une hospitalisation est parfois nécessaire. (294)

#### Remarques concernant la voie d'administration :

- L'absorption du paracétamol administré en suppositoire est inconstante ; la voie orale est à préférer, y compris chez les nourrissons. (290)
- Les comprimés orodispersibles n'offrent aucun avantage en termes de rapidité d'action ou d'efficacité. (290)
- L'absorption peut être faible en raison de la stase gastrique qui est fréquemment présente dans la migraine. C'est pourquoi les préparations dispersibles et effervescentes et les préparations composées contenant des médicaments tels que le métoclopramide qui soulagent la stase gastrique ont été préconisées. (291)

### **11.1.5 Populations spéciales**

#### **11.1.5.1 Grossesse et allaitement**

- Le paracétamol paraît sans danger pendant la grossesse et la période d'allaitement. (290)

#### **11.1.5.2 Enfants et adolescents**

- Le risque de toxicité grave après un surdosage aigu de paracétamol semble être moindre chez les enfants que chez les adultes à des doses comparables ; cependant, l'utilisation chronique de doses supratherapeutiques chez les enfants a entraîné des surdosages involontaires et une hépatotoxicité grave. (291)

## **11.2 Acide acétylsalicylique**

### **11.2.1 Contre-indications**

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie. (290)
- (Antécédents d')ulcère gastro-duodéal. (290)
- Enfants de moins de 12 ans atteints d'une infection virale (en particulier grippe et varicelle). (290)
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (à fortes doses). (290)

### **11.2.2 Effets indésirables**

- Après prise orale, irritation locale de la muqueuse gastrique, même à faibles doses, avec parfois des hémorragies gastriques graves; l'irritation locale est moins importante avec les préparations sous forme soluble, tamponnée ou gastro-résistante. (290)

- L'utilisation de doses élevées d'acide acétylsalicylique sous n'importe quelle forme, y compris par voie parentérale, peut aussi provoquer des lésions gastro-intestinales dues à l'inhibition des prostaglandines, comme c'est le cas avec les AINS. (290)
- Réactions d'hypersensibilité (bronchospasme p.ex.), surtout chez les patients asthmatiques présentant des polypes nasaux; il existe une hypersensibilité croisée avec les AINS. (290)
- Inhibition prolongée de l'agrégation plaquettaire, d'où sa place dans la prévention cardiovasculaire, mais avec aussi des problèmes de saignements, tels que des saignements après extraction dentaire, des hémorragies gastro-intestinales ou centrales, et cela déjà parfois après une dose unique. (290)
- L'aspirine et les autres salicylates peuvent provoquer une hépatotoxicité, en particulier chez les patients atteints d'arthrite idiopathique juvénile ou d'autres troubles du tissu conjonctif. (291)
- Risque possible de syndrome de Reye. (290)
- Rare : hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. (290)
- A doses élevées :
  - Acouphènes. (290)
  - Augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoires. (290)
  - Céphalées médicamenteuses: l'utilisation prolongée, trop fréquente, à des doses trop élevées d'analgésiques (paracétamol, acide acétylsalicylique, ou associations avec de la caféine par exemple) en raison de céphalées (de type migraineux ou autre), peut entraîner une augmentation de la fréquence des plaintes de céphalées, allant presque jusqu'à des plaintes quotidiennes. (294) C'est une cause fréquente de céphalées chroniques. (290)
- En cas de surdosage aigu (le plus souvent avec des doses supérieures à 10 g chez l'adulte) : convulsions, dépression respiratoire avec acidose métabolique, fièvre, confusion et coma. (290)
- Une intoxication chronique légère aux salicylates, ou salicylisme, ne se produit généralement qu'après l'utilisation répétée de fortes doses. Les symptômes comprennent des vertiges, des acouphènes, une surdité, des sueurs, des nausées et des vomissements, des maux de tête et une confusion, et peuvent être contrôlés en réduisant la dose. (291)

### 11.2.3 Interactions

- Risque accru d'hémorragie (en particulier gastro-intestinale), en cas d'association à des médicaments antithrombotiques ou anticoagulants, des AINS, des ISRS, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou la vortioxétine, et en cas de consommation excessive ou chronique d'alcool. (290)
- Risque accru de lésions gastro-intestinales en cas d'usage concomitant d'AINS. (290)
- Les médicaments tels que le métoprolol chez les patients souffrant de migraine entraînent une absorption plus précoce de l'aspirine et des concentrations plasmatiques maximales de salicylate plus élevées. Le métoprolol peut également augmenter les concentrations plasmatiques maximales de salicylate. (291)
- Acide acétylsalicylique + AINS (indométacine, ibuprofène, naproxène): suspicion d'une diminution de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne l'ibuprofène, l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'ibuprofène quelques heures après l'acide acétylsalicylique. (290)
- Acide acétylsalicylique et méthotrexate : risque accru d'effets indésirables du méthotrexate, surtout lorsque le méthotrexate est utilisé à fortes doses en oncologie. Chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui prennent de faibles doses de méthotrexate, le risque de toxicité accrue du méthotrexate est très faible. (290)

- Acidose grave et toxicité centrale en cas d'association de doses élevées de salicylés et d'acétazolamide. (290)
- Risque théorique de syndrome de Reye en cas d'association au vaccin contre la varicelle. (290)

#### 11.2.4 Précautions particulières

- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict. (290)
- L'aspirine doit être utilisée avec précaution chez les patients déshydratés et en présence d'une hypertension non contrôlée. (291)
- L'aspirine et les autres salicylates peuvent interférer avec les tests de la fonction thyroïdienne. (291)

Pour prévenir l'apparition de céphalées médicamenteuses : il est important chez des patients souffrant de céphalées, en particulier de migraine mais aussi d'autres formes, de limiter la prise d'analgésiques et d'antimigraineux à maximum 6 ou 8 jours par mois ou 2 jours par semaine, et d'envisager à temps un traitement prophylactique. (294)

Les analgésiques, les dérivés de l'ergot et les triptans peuvent être arrêtés brutalement, mais il faut tenir compte de l'aggravation temporaire des céphalées, et aussi de l'apparition de symptômes de sevrage tels que nausées, vomissements, hypotension, tachycardie, anxiété et nervosité. Ceux-ci durent probablement moins longtemps lors de l'arrêt d'un triptan. Un traitement de transition peut être instauré pour une courte période: par ex. par des antiémétiques, des AINS ou des corticostéroïdes. Une hospitalisation est parfois nécessaire. (294)

Remarques concernant la voie d'administration :

- L'aspirine administrée par voie rectale peut provoquer une irritation locale ; des sténoses anorectales ont été rapportées. (291)
- L'absorption peut être faible en raison de la stase gastrique qui est fréquemment présente dans la migraine. Pour cette raison, les préparations dispersibles et effervescentes et les préparations composées contenant des médicaments tels que le métoclopramide qui soulagent la stase gastrique ont été préconisées. (291)

#### 11.2.5 Populations spéciales

##### 11.2.5.1 Grossesse et allaitement

- Il est préférable d'éviter l'acide acétylsalicylique pendant la grossesse. (290)
  - Premier trimestre: suspicion d'un effet tératogène et abortif en cas d'utilisation de doses élevées. (290)
  - Troisième trimestre: en cas d'usage chronique de doses élevées, prolongation de la grossesse et du travail, et fermeture prématurée du canal artériel. (290)
  - Périnatal: risque d'hémorragies chez la mère, le fœtus et le nouveau-né. (290)
- L'utilisation de l'acide acétylsalicylique à faible dose (< 100 mg p.j.) à partir de la fin du premier trimestre peut s'avérer utile chez certaines femmes à risque élevé de pré-éclampsie; il est recommandé d'interrompre la prise d'acide acétylsalicylique 5 à 10 jours avant la date prévue de l'accouchement. (290)
- Allaitement:



- L'utilisation de doses élevées d'acide acétylsalicylique est à déconseiller vu le risque d'intoxication chez le nouveau-né; il n'y a pas de données sur l'utilisation de faibles doses. (290)
- L'aspirine a été associée à une acidose métabolique chez le nourrisson. Le BNF recommande également que l'aspirine soit évitée chez les mères qui allaitent en raison du risque possible de syndrome de Reye chez les nourrissons ; il indique également que les nourrissons présentant une carence néonatale en vitamine K peuvent être exposés à un risque d'hypoprothrombinémie après l'utilisation régulière de fortes doses d'aspirine chez les mères qui allaitent. (291)

#### 11.2.5.2 Enfants et adolescents

- Chez les enfants, l'utilisation de l'aspirine a été impliquée dans certains cas de syndrome de Reye, ce qui a conduit à des restrictions sévères des indications du traitement à l'aspirine chez les enfants. (291) Bien que la relation de cause à effet reste à établir, l'utilisation de l'aspirine et d'autres salicylates acétylés comme analgésiques ou antipyrétiques est généralement considérée comme contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans. (291)
- Intoxication : Chez les enfants, la somnolence et l'acidose métabolique sont fréquentes ; l'hypoglycémie peut être grave. (291)

#### 11.2.5.3 Personnes âgées

- L'utilisation continue et prolongée de l'aspirine doit être évitée chez les personnes âgées en raison du risque d'hémorragie gastro-intestinale. (291)

### 11.3 AINS

#### 11.3.1 Contre-indications

- Troisième trimestre de la grossesse. (290)
- Ulcère gastro-duodéal actif. (290)
- Antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou de perforation associés à un traitement antérieur par AINS. (290)
- Colite ulcéreuse active ou maladie de Crohn. (290)
- Hémorragies actives ou troubles de la coagulation, dyscrasies sanguines. (290)
- Antécédents d'asthme ou d'urticaire secondaires à la prise d'acide acétylsalicylique ou d'un AINS. (290)
- Déshydratation sévère. (290)
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère. (290)
- L'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique figurent parmi les contre-indications dans le RCP de la plupart des AINS utilisés par voie systémique. Sur le site Web "[geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://geneesmiddelenbijlevercirrose.nl)", les AINS sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique. (290)

Diclofénac et ibuprofène à dose élevée et prolongée ( $\geq 2400\text{mg/jour}$ ) : également coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique et insuffisance cardiaque modérée à sévère. (290)

### 11.3.2 Effets indésirables

- Les troubles gastro-intestinaux (GI) sont les plus fréquents (inconfort GI, nausées, diarrhée ; habituellement légers et réversibles) (291). Chez certains patients, lésions de la muqueuse GI : ulcération, hémorragie, perforation. (290)
  - Tous les AINS peuvent provoquer des effets indésirables GI sévères, parfois sans symptômes préalables. (290)
  - Des lésions GI peuvent survenir quelle que soit la voie d'administration des AINS, y compris par voie parentérale et rectale. (290)
  - Dans quelle mesure les AINS diffèrent entre eux en ce qui concerne le risque GI fait toujours l'objet de discussions. Le piroxicam et le kétorolac présentent un risque plus élevé d'effets indésirables GI et de complications ulcéreuses telles que des hémorragies et perforations. Avec l'ibuprofène, les AINS COX-2 sélectifs et peut-être la nabumétone, le risque d'ulcère serait plus faible et il y aurait une légère diminution des complications ulcéreuses, comparé aux autres AINS. (290)
- Risque accru d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux. (290)
  - Le risque est probablement le plus important pour les AINS COX-2 sélectifs, l'acéclofénac et le diclofénac, et probablement le plus faible pour le naproxène. Pour l'ibuprofène, les données ne sont pas univoques : il y a seulement une suspicion de risque accru en cas d'utilisation prolongée de doses élevées. Pour les autres AINS, très peu de données sont disponibles, mais il est admis que ce risque cardiovasculaire ne peut être exclu pour aucun AINS. (290)
  - Le risque augmente vraisemblablement avec la dose et la durée du traitement. (290)
- Rétention hydrique avec aggravation de l'insuffisance cardiaque : tous les AINS augmentent le risque d'insuffisance cardiaque aiguë. (290)
- Élévation de la pression artérielle. (291)

Une méta-analyse montre une augmentation moyenne de la pression artérielle de 5 mmHg. L'effet est le plus important chez des patients sous traitement antihypertenseur. (291)
- Insuffisance rénale aiguë et chronique. (290)
  - Insuffisance rénale aiguë, surtout en cas de déplétion volémique consécutive à la prise de diurétiques ou à une restriction sodée, en cas de préexistence d'une insuffisance cardiaque, d'une insuffisance rénale chronique, d'une cirrhose hépatique avec ascite, d'un syndrome néphrotique ou d'une artériopathie périphérique, ou en cas de prise concomitante d'IECA, ou de sartans. (290)
  - Environ 1 patient de plus de 65 ans sur 200 développe un trouble rénal aigu dans les 45 jours après l'instauration d'un traitement par AINS.
  - Il ressort d'une étude de cohorte que l'utilisation de fortes doses d'AINS chez des jeunes adultes en bonne santé est associée à un risque légèrement accru d'atteinte rénale. Un lien est évoqué avec des efforts physiques intenses et une possible hydratation insuffisante. Dans cette étude, les AINS les plus fréquemment prescrits étaient l'ibuprofène et le naproxène. (295)
  - Chez l'enfant, une insuffisance rénale aiguë a été observée en cas de déshydratation (en cas de fièvre ou de diarrhée) ou avec des doses élevées. (295)
  - Rare : néphrite interstitielle, syndrome néphrotique. (290)
  - L'emploi à long terme ou l'abus d'analgésiques, y compris les AINS, est associé à une néphropathie. (291)
- Hémorragies, troubles hématologiques. (291)
- Hypersensibilité (p.ex. bronchospasme, angio-œdème), avec parfois des réactions croisées avec l'acide acétylsalicylique et entre les AINS. (290)

- Hyperkaliémie, surtout chez les patients en insuffisance rénale et les patients traités par des suppléments de potassium, des diurétiques d'épargne potassique, des IECA ou des sartans ou des héparines. (290)
- Suspicion d'une diminution réversible de la fertilité chez la femme en cas d'usage chronique. (290)
- Céphalées, vertiges et confusion, surtout avec les dérivés arylacétiques (y compris le diclofénac). (290)
- Les AINS peuvent aussi être la cause de céphalées médicamenteuses. Chez les patients présentant des céphalées aux analgésiques, il faut essayer d'arrêter la prise du médicament responsable. (294)
- Une perte d'audition et des acouphènes sont également mis en relation avec l'emploi d'AINS. (291)
- Hépto-toxicité: élévation réversible des transaminases fréquemment rapportée; rarement insuffisance hépatique aiguë potentiellement fatale. Le diclofénac est le plus souvent associé à des effets indésirables hépatiques. (290)
- Aggravation et apparition de diverses affections cutanées, allant jusqu'au syndrome de Lyell et au syndrome de Stevens-Johnson, avec tous les AINS. (290)
- Incidence plus élevée de complications cutanées sévères (abcès, nécrose) chez les patients atteints de varicelle ou de zona traités par un AINS. (290)
- Peuvent masquer les symptômes d'une infection (fièvre, douleur), ce qui peut retarder l'initiation d'un traitement approprié et aggraver le pronostic de l'infection (ce risque a surtout été observé dans le contexte d'une pneumonie bactérienne acquise en communauté et de complications bactériennes de la varicelle). (290)
- Une photo-dermatose a été décrite (probablement surtout le piroxicam) et topique (probablement surtout le gel au kétoprofène). (296)
- Les AINS (notamment l'ibuprofène) ont également été associés à une hyponatrémie. L'incidence est probablement faible. (297)
- Une neuropathie optique a été décrite avec les AINS. (298)

### 11.3.3 Interactions

- Risque accru de lésions GI dues aux AINS en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes, d'acide acétylsalicylique (même à faibles doses) et en cas de consommation chronique ou excessive d'alcool. (290)
- Risque accru d'hémorragie due aux AINS en cas d'utilisation simultanée d'antithrombotiques, d'acide acétylsalicylique (même à faibles doses), d'ISRS et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). (290)
- Diminution probable de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique par certains AINS (surtout étudié pour l'ibuprofène). L'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'AINS quelques heures après la préparation d'acide acétylsalicylique. (290)
- Risque accru de néphrotoxicité de la ciclosporine. (290)
- Augmentation du risque d'effets indésirables avec le méthotrexate, surtout lorsque le méthotrexate est utilisé à doses élevées comme antitumoral. Chez les patients avec une fonction rénale normale, traités par de faibles doses de méthotrexate (p.ex. dans l'arthrite rhumatoïde), le risque d'augmentation de la toxicité au méthotrexate est très faible. (290)
- Risque accru d'acidose lactique provoqué par la metformine. (290)
- Diminution de l'effet des diurétiques et de la plupart des antihypertenseurs. (290)

- Élévation plus prononcée de la kaliémie en cas d'association à des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des IECA, des sartans et aux héparines. (290)
- Aggravation de la fonction rénale (avec risque accru d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à des diurétiques, des IECA ou des sartans surtout en cas de sténose des artères rénales ou de déplétion volémique, et certainement en cas de traitement concomitant d'un AINS et d'un diurétique avec un IECA ou un sartan. (290)
- Risque accru d'insuffisance cardiaque en association à la pioglitazone. (290)
- Augmentation de la lithémie par diminution de l'excrétion rénale. (290)

Diclofénac, ibuprofène et naproxène : sont des substrats du CYP2C9. (290)

Ibuprofène : est un substrat du CYP2C8. (290)

#### 11.3.4 Précautions particulières

- En raison de leurs effets indésirables, les AINS ne peuvent être utilisés que lorsque le rapport bénéfice/risque semble positif : dans de nombreux cas, un médicament moins toxique est suffisant (p.ex. le paracétamol dans l'arthrose ou en cas de fièvre). (290)
- L'association d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou de misoprostol permet de diminuer la toxicité GI des AINS avec un effet protecteur sur les complications ulcéreuses telles que perforation ou hémorragie. Une telle association est recommandée chez les patients à risque : personnes > 65 ans, personnes avec une comorbidité importante, des antécédents d'ulcère peptique (certainement en cas de complications par hémorragie ou perforation), et en cas de traitement concomitant par des corticostéroïdes, l'acide acétylsalicylique ou un autre antiagrégant ou un anticoagulant. (290)
- Chez les patients atteints d'une affection inflammatoire de l'intestin, les AINS doivent être utilisés avec prudence étant donné le risque d'aggravation de l'affection. (290)
- Certains AINS peuvent interférer avec les tests de la fonction thyroïdienne en diminuant les concentrations d'hormones thyroïdiennes sériques. (291)
- Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire de l'AINS pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients vulnérables et ceux prenant un diurétique, un IECA ou un sartan. (290)
- En cas d'insuffisance rénale (en absence de contre-indication : voir également sous Contre-indications) : éviter les AINS ou donner la dose efficace la plus faible possible le moins longtemps possible. Surveiller la fonction rénale, la rétention hydro-sodique. (291)
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict. (290)

Pour prévenir l'apparition de céphalées médicamenteuses : il est important chez des patients souffrant de céphalées, en particulier de migraine mais aussi d'autres formes, de limiter la prise d'analgésiques et d'antimigraineux à maximum 6 ou 8 jours par mois ou 2 jours par semaine, et d'envisager à temps un traitement prophylactique. (294)

Les analgésiques, les dérivés de l'ergot et les triptans peuvent être arrêtés brutalement, mais il faut tenir compte de l'aggravation temporaire des céphalées, et aussi de l'apparition de symptômes de sevrage tels que nausées, vomissements, hypotension, tachycardie, anxiété et nervosité. Ceux-ci durent probablement moins longtemps lors de l'arrêt d'un triptan. Un traitement de transition peut

être instauré pour une courte période: par ex. par des antiémétiques, des AINS ou des corticostéroïdes. Une hospitalisation est parfois nécessaire. (294)

Le naproxène peut être utilisé pour gérer l'aggravation des symptômes associés au retrait des analgésiques dans les céphalées dues à l'abus de médicaments. Une dose orale de 250 mg trois fois par jour ou 500 mg deux fois par jour doit être prise régulièrement ; certains suggèrent un traitement unique de 3 à 4 semaines, d'autres un traitement de 6 semaines avec une réduction progressive de la dose de naproxène. (291)

Diclofénac et ibuprofène à doses élevées : il convient, vu les effets indésirables cardio-vasculaires, d'être particulièrement prudent chez les patients atteints d'affections cardio-vasculaires (voir la rubrique "Contre-indications"), d'hypertension et avec un risque cardio-vasculaire élevé. (290)

### 11.3.5 Populations spéciales

#### 11.3.5.1 Grossesse et allaitement

Les données publiées peuvent être contradictoires, ce qui rend difficile une décision éclairée. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut exposer le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire, telle que la fermeture prématurée du canal artériel et l'hypertension pulmonaire, et à un dysfonctionnement rénal qui peut évoluer vers une insuffisance rénale avec oligohydramnios. (291)

- Un AINS comme l'ibuprofène peut être utilisé jusqu'à 28 semaines de grossesse si son utilisation est occasionnelle. (299)
- Premier trimestre de la grossesse :
  - L'utilisation au cours du premier trimestre est associée à un risque limité d'avortement spontané et de tératogénicité. (290)
  - En cas d'utilisation à court terme et aux doses habituelles, le risque semble être très faible. D'après Lareb, le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène, qui bénéficient d'un long recul d'utilisation, sont le premier choix parmi les AINS. (290)
- Deuxième (et troisième) trimestre de la grossesse :
  - L'utilisation prolongée, à fortes doses, durant la seconde moitié de la grossesse, a été associée à une diminution du débit urinaire chez le fœtus, qui peut entraîner un oligohydramnios et une oligurie ou anurie néonatale irréversible. (290)
  - Une utilisation répétée ou prolongée est déconseillée. (290)
- Troisième trimestre de la grossesse :
  - Les AINS sont contre-indiqués. (290)
  - En cas de prises répétées: risque de prolongation de la grossesse et de l'accouchement, d'hémorragies chez la mère, le fœtus ou le nouveau-né, d'oligurie fœtale, de fermeture prématurée du canal artériel, et d'hypertension artérielle pulmonaire. (290)
  - En cas de traitement à courte durée: insuffisance rénale et insuffisance cardiaque possibles chez le fœtus ou le nouveau-né. (290)
- Allaitement :
  - Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez l'enfant avec l'ibuprofène et le diclofénac jusqu'à présent, alors que ces deux molécules bénéficient d'un long recul d'utilisation. (290)
  - Le naproxène et le piroxicam passent dans le lait maternel et peuvent s'accumuler chez l'enfant en cas d'usage prolongé. (290)

- Les autres AINS ne sont pas ou sont moins documentés. (290)

#### 11.3.5.2 Enfants et adolescent

- Insuffisance rénale aiguë surtout en cas de déshydratation (fièvre ou diarrhée) ou avec des doses élevées. Pour lutter contre la fièvre chez les enfants atteints de déshydratation (par exemple en cas de diarrhée), on ne donne pas d'anti-inflammatoire tel l'ibuprofène étant donné le risque d'insuffisance rénale aiguë. D'autre part, lorsqu'on utilise l'ibuprofène chez un enfant souffrant de fièvre ou de douleur, il faut toujours accorder une attention particulière à une bonne hydratation. (290)
- Une analyse des résultats du traitement de 83 915 enfants a révélé que le risque d'hospitalisation pour hémorragie gastro-intestinale, insuffisance rénale ou anaphylaxie n'était pas plus élevé chez les enfants ayant reçu de l'ibuprofène que chez ceux ayant reçu du paracétamol. (291)
- 

#### 11.3.5.3 Personnes âgées

- Les effets indésirables des AINS sont plus fréquents chez les personnes âgées et leur évolution est souvent moins bonne dans cette tranche d'âge. L'indication doit être très stricte, et la dose et la durée du traitement doivent être limitées autant que possible. Chez les personnes âgées, les AINS à demi-vie courte (par exemple l'ibuprofène) sont préférables. (290)
- Prudence chez les personnes âgées en raison d'une rétention hydrique avec aggravation de l'insuffisance cardiaque. (291)

### 11.4 Associations du paracétamol et ou de l'acétylsalicylique acide avec la caféine

La caféine a été largement utilisée dans les préparations analgésiques pour renforcer les effets des analgésiques non opioïdes et opioïdes, mais ses avantages sont discutables. (291)

Voir aussi contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières liés au paracétamol ou à l'acide acétylsalicylique.

#### 11.4.1 Effets indésirables

- Au Royaume-Uni, il est généralement recommandé de ne pas utiliser de préparations analgésiques contenant de la caféine, non seulement parce que l'on doute que la caféine renforce l'effet analgésique, mais aussi parce qu'elle peut aggraver les effets indésirables gastro-intestinaux et que, à fortes doses, elle peut elle-même provoquer des maux de tête. (291)
- Idem à la théophylline : (291)
  - Les effets indésirables les plus courants de la théophylline et des dérivés de la xanthine, quelle que soit la voie d'administration, sont une irritation gastro-intestinale et une stimulation du SNC.
  - La théophylline peut provoquer des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées et d'autres troubles gastro-intestinaux, de l'insomnie, des maux de tête, de l'anxiété, de l'irritabilité, de l'agitation, des tremblements et des palpitations. Un surdosage peut également entraîner une agitation, une diurèse et des vomissements répétés (parfois une hématemèse) et une déshydratation consécutive, des arythmies cardiaques, notamment une tachycardie, une

hypotension, des troubles électrolytiques, notamment une hypokaliémie profonde, une hyperglycémie, une hypomagnésémie, une acidose métabolique, une rhabdomyolyse, des convulsions et la mort.

- Une consommation accrue de caféine a été associée à une augmentation de la pression artérielle diurne.<sup>1</sup> Cette étude, menée chez 82 adolescents normotendus et en bonne santé, suggère que la consommation de caféine peut être un facteur contribuant à l'hypertension essentielle chez les jeunes. (291)
- La tolérance aux effets stimulants de la caféine se produit rapidement ; des signes physiques de sevrage, notamment l'irritabilité, l'agitation, la léthargie et les maux de tête, peuvent apparaître si la consommation est interrompue brusquement. (291)
- Le mal de tête est un symptôme reconnu du sevrage de la caféine et même les sujets qui boivent des quantités modérées de café peuvent développer des maux de tête durant 1 à 6 jours lorsqu'ils passent à une marque décaféinée. (291)

-  
Céphalées médicamenteuses:

- L'utilisation prolongée, trop fréquente, à des doses trop élevées d'analgésiques (paracétamol, acide acétylsalicylique, ou associations avec de la caféine par exemple) en raison de céphalées (de type migraineux ou autre), peut entraîner une augmentation de la fréquence des plaintes de céphalées, allant presque jusqu'à des plaintes quotidiennes. (294) C'est une cause fréquente de céphalées chroniques. (290)
- Lors d'une étude cas-témoins, portant sur l'association possible entre la consommation de caféine alimentaire et médicinale et les céphalées chroniques quotidiennes (CCD), la caféine s'est avérée être un facteur de risque modeste pour l'apparition des CCD, indépendamment du type de céphalée. (291)

#### 11.4.2 Interactions

- La caféine est un substrat et un inhibiteur du CYP1A2 (290)

#### 11.4.3 Précautions particulières

Pour prévenir l'apparition de céphalées médicamenteuses :

- Il est important chez des patients souffrant de céphalées, en particulier de migraine mais aussi d'autres formes, de limiter la prise d'analgésiques et d'antimigraineux à maximum 6 ou 8 jours par mois ou 2 jours par semaine, et d'envisager à temps un traitement prophylactique. (294)
- Les associations, doivent être évitées. (290)
- Les analgésiques (y compris les préparations à base de caféine), les dérivés de l'ergot et les triptans peuvent être arrêtés brutalement, mais il faut tenir compte de l'aggravation temporaire des céphalées, et aussi de l'apparition de symptômes de sevrage tels que nausées, vomissements, hypotension, tachycardie, anxiété et nervosité. Ceux-ci durent probablement moins longtemps lors de l'arrêt d'un triptan. Un traitement de transition peut être instauré pour une courte période: par ex. par des antiémétiques, des AINS ou des corticostéroïdes. Une hospitalisation est parfois nécessaire. (294)



## 11.4.4 Populations spéciales

### 11.4.4.1 Grossesse et allaitement

- Les études portant sur l'influence de l'apport maternel en caféine sur l'issue de la grossesse ont donné des résultats mitigés. Bien que certaines études prospectives aient révélé que la consommation de caféine par la mère était associée à une réduction de la croissance du fœtus,<sup>1,2</sup> une autre étude n'a pas confirmé cette conclusion,<sup>3</sup> et une réduction modérée de la consommation de caféine au cours de la seconde moitié de la grossesse n'aurait aucun effet sur le poids de naissance ou la durée de la gestation.<sup>4</sup> De même, des résultats contradictoires ont été rapportés concernant l'effet de la caféine sur les fausses couches<sup>5-8</sup> et le risque de syndrome de mort subite du nourrisson. (291)
- Allaitement : la caféine est excrétée lentement par le nourrisson et peut être associée à une irritabilité et à un mauvais sommeil lorsqu'elle est ingérée par des mères qui allaitent. Cependant, aucun effet ne se produit avec une consommation modérée de boissons caféinées (2 ou 3 tasses par jour) et la caféine est généralement compatible avec l'allaitement. (291)

[Translated with DeepL](#)

## 11.5 Gastroprokinétiques

### 11.5.1 Contre-indications

Alizapride et métoclopramide :

- Antécédents de dyskinésie tardive suite à un traitement par des antipsychotiques. (290)
- Phéochromocytome. (290)

Dompéridone :

- Prolactinome. (290)
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT. (290)
- Utilisation concomitante d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT et d'inhibiteurs du CYP3A4. (290)
- Insuffisance hépatique. Sur le site Web [genesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://genesmiddelenbijlevercirrose.nl), la dompéridone est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique. (290)

### 11.5.2 Effets indésirables

- Hyperprolactinémie, responsable dans de rares cas de galactorrhée ou d'impuissance. (290)
- Gynécomastie. (300)
- Effets centraux: (290)
  - Somnolence.
  - Troubles extrapyramidaux, surtout chez les enfants et les adolescents.
  - Dyskinésies tardives en cas d'utilisation prolongée, surtout chez les personnes âgées, moins fréquent avec la dompéridone.
  - Tremblements de repos dus à des troubles extrapyramidaux, surtout le métoclopramide et l'alizapride, moins fréquent avec la dompéridone. (301)
- Rare : crampes abdominales ou diarrhée. (290)



#### Dompéridone :

- Fréquent : sécheresse de la bouche. (291)
- La dompéridone ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique et l'incidence des effets centraux tels que les réactions extrapyramidales ou la somnolence peut être plus faible qu'avec le métoclopramide ; cependant, on a signalé des réactions dystoniques et des convulsions. (291)
- Allongement de l'intervalle QT en cas de doses élevées (> 30 mg p.j.) et chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Les données quant à un risque de torsades de pointes et de mort subite sont limitées. (290)

#### Métoclopramide :

- Très rarement : syndrome malin des neuroleptiques. (291)
- En intraveineux : aussi risque de bradycardie sévère. (290)

### **11.5.3 Interactions**

- Accélération de la vidange gastrique, avec ralentissement de la vitesse d'absorption de certains médicaments (p.ex. la digoxine) et accélération de l'absorption d'autres médicaments (p.ex. l'acide acétylsalicylique, la ciclosporine, le paracétamol). (290)
- Diminution de l'effet des gastroprokinétiques en cas d'association à des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (290) ou des analgésiques opioïdes (291).
- Renforcement des effets indésirables des antipsychotiques. (290)

#### Alizapride :

- Sédation exagérée en association à d'autres médicaments avec un effet sédatif ou à l'alcool. (290)

#### Dompéridone :

- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT. (290)
- La dompéridone est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp. (290)
- L'utilisation concomitante avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT et avec des inhibiteurs du CYP3A4 est contre-indiquée. (290)

#### Métoclopramide

- Diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques. (290)
- Sédation exagérée en association à d'autres médicaments avec un effet sédatif ou à l'alcool. (290)
- Le métoclopramide est un substrat du CYP2D6. (290)

### **11.5.4 Précautions particulières**

#### Alizapride :

- La prudence s'impose chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. (290)

#### Dompéridone :

- Vu le risque d'allongement de l'intervalle QT, la prudence s'impose chez les patients présentant des troubles électrolytiques ou une cardiopathie sous-jacente. (290)
- Doit être utilisé avec une grande prudence s'il est administré par voie intraveineuse, en raison du risque d'arythmies, en particulier chez les patients prédisposés aux arythmies cardiaques ou à l'hypokaliémie. (291)
- Doit également être évité chez les personnes présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. (291)

#### Métoclopramide :

- La prudence s'impose chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. (290)
- La dose chez l'adulte (quelle que soit la voie d'administration) ne doit pas dépasser 10 mg 3 fois par jour, et la durée de traitement est de maximum 5 jours. (290)
- Les enfants, les jeunes adultes et les personnes âgées doivent être traités avec précaution car ils présentent un risque accru de réactions extrapyramidales. (291)
- La prudence est également de mise lorsque le métoclopramide est administré à des patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, ou ayant des antécédents de dépression, d'atopie (y compris l'asthme) ou de porphyrie. (291)
- Le métoclopramide intraveineux doit être administré avec prudence aux patients présentant un risque accru de réactions cardiovasculaires, y compris ceux qui souffrent d'anomalies de la conduction cardiaque comme le syndrome du sinus malade. (291)

### 11.5.5 Populations spéciales

#### 11.5.5.1 Grossesse et allaitement

Pour aucun antiémétique, l'absence de tératogénicité n'a été clairement prouvée. (290)

#### Alizapride : (302)

- Déconseillé pendant la grossesse.
- On ne dispose pas de suffisamment de données pour pouvoir évaluer le risque pour le fœtus.

#### Domperidone : (302)

- Ne peut être utilisée qu'en cas de vomissements intenses.
- Selon le Lareb, on ne dispose pas de suffisamment de données chez l'être humain pour pouvoir déterminer le risque pour le fœtus.
- La dompéridone augmente le risque d'allongement de l'intervalle QT chez la mère. Ce risque est d'autant plus accru en cas de vomissements intenses avec risque de troubles électrolytiques, un facteur de risque connu d'allongement de l'intervalle QT. On ne dispose pas de données sur le risque d'allongement de l'intervalle QT chez le fœtus.
- Selon le CRAT, les données sur la dompéridone pendant la grossesse sont nombreuses et rassurantes.

#### Metoclopramide : (302)

- Peut être utilisé

- Les données sur l'utilisation du métoclopramide au premier trimestre de la grossesse ne montrent pas de risque de malformations congénitales.
- Il faut tenir compte du risque de troubles extrapyramidaux chez la mère et privilégier un traitement court (max. 5 jours).
- Il existe un risque possible d'effets indésirables pour le fœtus en cas d'exposition aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse (troubles cardiaques et extrapyramidaux) et en fin de grossesse (sommolence, troubles de la régulation thermique).
- Les effets à long terme d'une exposition in utero ne sont pas connus.

Allaitement :

Dompéridone :

- Aucun effet indésirable n'a été observé chez les nourrissons allaités dont la mère a reçu de la dompéridone. (291)
- Les dernières directives disponibles de l'Académie américaine de pédiatrie considèrent que la dompéridone est habituellement compatible avec l'allaitement. (291)

Métoclopramide :

- Est excrété dans le lait maternel. (291)
- L'American Academy of Pediatrics considère que l'utilisation du métoclopramide par les mères pendant l'allaitement peut être préoccupante, en raison de son activité de blocage des récepteurs de la dopamine. (291)
- Les informations sur le produit sous licence au Royaume-Uni indiquent que des problèmes chez l'homme n'ont pas été signalés. (291)

#### **11.5.5.2 Enfants et adolescents**

- Risque de troubles extrapyramidaux (surtout chez les enfants et adolescents). (290)

Dompéridone :

- Contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans et adolescents pesant moins de 35 kg. (290)

Métoclopramide :

- Contre-indiqué chez les enfants de moins d'un an et déconseillé chez les enfants et les adolescents. (290)
- Il est préférable de ne pas utiliser la métoclopramide chez les enfants et les adolescents en raison du risque accru de troubles extrapyramidaux dans ces tranches d'âge. (290)
- Dans l'UE, l'utilisation du métoclopramide chez les enfants et les jeunes adultes est limitée à une option de deuxième intention pour la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie et le traitement des nausées et vomissements postopératoires établis. (291)

#### **11.5.5.3 Personnes âgées**

- Dyskinésies tardives en cas d'utilisation prolongée (surtout chez la personne âgée), moins fréquent avec la dompéridone. (290)

### Dompéridone :

- Allongement de l'intervalle QT en cas de doses élevées (> 30 mg p.j.) et chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Vu le risque d'allongement de l'intervalle QT, la prudence s'impose chez les personnes âgées. (290)

## **11.6 Triptans**

### **11.6.1 Contre-indications**

- Coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique et hypertension artérielle non contrôlée. (290)
- Migraine avec aura prolongée, migraine avec aura du tronc cérébral, migraine hémiplégique et neuropathie ophtalmoplégique douloureuse récurrente (anciennement appelée migraine ophtalmoplégique). (290)
- Les triptans ne peuvent pas être administrés si des dérivés de l'ergot sont déjà utilisés. (290)

### Almotriptan, életriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan et sumatriptan :

- Insuffisance hépatique sévère. (290)

### Elépritan et rizatriptan :

- Insuffisance rénale sévère. (290)

### Zolmitriptan :

- Troubles du rythme cardiaque. (290)
- Syndrome de Wolff-Parkinson-White. (290)

### **11.6.2 Effets indésirables**

- Nausées, vomissements, somnolence et vertiges. (290)
- Sensation de lourdeur et d'oppression dans la poitrine; il peut s'agir dans de rares cas de spasmes coronariens, mais ce risque est faible en l'absence d'une affection coronarienne ou d'une hypertension artérielle non contrôlée; palpitations. (290)
- Des douleurs ou des sensations de lourdeur, de chaleur ou de froid, de pression ou d'oppression ont également été fréquemment signalées. Elles peuvent affecter n'importe quelle partie du corps, y compris la gorge et la poitrine, et peuvent être intenses. Ces symptômes peuvent être dus à un vasospasme qui, en de rares occasions, a entraîné des événements cardiovasculaires graves, notamment des arythmies cardiaques, une ischémie myocardique ou un infarctus du myocarde. (291)
- Des augmentations transitoires de la pression artérielle peuvent survenir peu après le traitement. Dans de rares cas, des augmentations significatives de la pression artérielle, y compris une crise hypertensive avec atteinte aiguë des systèmes organiques, sont survenues même chez des patients sans antécédents d'hypertension. (291)
- Des cas d'hypotension, de bradycardie ou de tachycardie, de palpitations, de troubles vasculaires périphériques tels que le syndrome de Raynaud et de colite ischémique ont été signalés. (291)

- Des troubles de la vue ont également été observés. (291)
- Induction de céphalées médicamenteuses en cas d'utilisation chronique excessive. (290)  
L'utilisation prolongée et trop fréquente, à des doses trop élevées d'antimigraineux (triptans, dérivés de l'ergot) ou d'analgésiques (paracétamol, acide acétylsalicylique, ou associations avec de la caféine par exemple) peut augmenter la fréquence des céphalées et induire des céphalées médicamenteuses. C'est une cause fréquente de céphalées chroniques. Les céphalées médicamenteuses s'installent plus rapidement avec les triptans et les dérivés de l'ergot qu'avec les analgésiques. (290)

#### Sumatriptan :

- On a signalé des cas isolés d'événements cérébrovasculaires associés chez des patients recevant du sumatriptan. (291)
- On ne sait pas si le mésusage du sumatriptan est dû à une dépendance ou à une céphalée de rebond, comme cela a été le cas avec l'ergotamine. Une étude de post-commercialisation portant sur 952 patients recevant du sumatriptan a révélé que 36 des patients (4 %) utilisaient le sumatriptan quotidiennement ou plus de 10 fois par semaine. Une étude et un rapport anecdotique suggèrent que, plutôt que de produire une euphorie ou d'autres effets associés à des drogues d'abus comme la morphine, le sumatriptan est plus susceptible d'être associé à une dysphorie et à une sédation apathique. (291)

#### Remarques concernant la voie d'administration :

Une douleur transitoire au point d'injection est fréquente après des injections sous-cutanées. (291)  
Des picotements, des brûlures, un érythème, des ecchymoses et des saignements ont également été rapportés. (291)

Une irritation de la muqueuse nasale et de la gorge ainsi qu'une épistaxis ont été rapportées après une utilisation intranasale. (291)

### **11.6.3 Interactions**

- Risque accru de spasmes coronariens lors de l'usage concomitant de triptans et de dérivés de l'ergot; il convient de respecter un intervalle d'au moins 24 heures entre la prise des deux médicaments après la prise d'un dérivé de l'ergot, et d'au moins 6 heures après la prise d'un triptan. (290)
- Un risque de syndrome sérotoninergique a été suggéré en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique, mais les preuves sont faibles. (290)

#### Almotriptan et élétriptan :

- Sont des substrats du CYP3A4. (290)
- L'almotriptan est aussi un substrat du CYP2D6. (290)
- L'élétriptan est de plus un substrat de la P-gp. (290)

#### Rizatriptan, sumatriptan et zolmitriptan :

- Sont des substrats de la MAO-A. En cas d'association avec un inhibiteur de la MAO, les concentrations plasmatiques de ces triptans peuvent augmenter, avec pour conséquence un risque accru d'effets indésirables (entre autres spasmes coronariens). (303)

- Le moclobémide inhibe leur métabolisation (dans une moindre mesure pour le zolmitriptan), avec comme conséquence un risque accru d'effets indésirables. (290)
- Rizatriptan : risque de forte augmentation des concentrations plasmatiques en cas d'administration concomitante de propranolol. (290)
- Le sumatriptan oral semble retarder la vidange gastrique et pourrait affecter l'absorption d'autres médicaments, comme en témoigne son effet retardateur sur l'absorption du paracétamol chez les patients migraineux. (291)
- Le zolmitriptan est un substrat du CYP1A2 (290).

#### Frovatriptan :

- Est un substrat du CYP1A2 (290).

#### **11.6.4 Précautions particulières**

- Les triptans ne doivent être utilisés qu'en cas de diagnostic clair de migraine ou de céphalée en grappe et il convient de prendre soin d'exclure d'autres affections neurologiques potentiellement graves. Ils ne doivent pas être utilisés en prophylaxie et ne doivent pas être administrés aux patients souffrant de migraine basilaire, hémiplégique ou ophtalmoplégique. (291)
- Les triptans ne peuvent pas être utilisés de manière répétitive (pas plus de 10 jours par mois). (290)

Pour prévenir l'apparition de céphalées médicamenteuses : il est important chez des patients souffrant de céphalées, en particulier de migraine mais aussi d'autres formes, de limiter la prise d'analgésiques et d'antimigraineux à maximum 6 ou 8 jours par mois ou 2 jours par semaine, et d'envisager à temps un traitement prophylactique. (294)

Les analgésiques, les dérivés de l'ergot et les triptans peuvent être arrêtés brutalement, mais il faut tenir compte de l'aggravation temporaire des céphalées, et aussi de l'apparition de symptômes de sevrage tels que nausées, vomissements, hypotension, tachycardie, anxiété et nervosité. Ceux-ci durent probablement moins longtemps lors de l'arrêt d'un triptan. Un traitement de transition peut être instauré pour une courte période: par ex. par des antiémétiques, des AINS ou des corticostéroïdes. Une hospitalisation est parfois nécessaire.(294)

#### **11.6.5 Populations spéciales**

##### **11.6.5.1 Grossesse et allaitement**

- Grossesse:
  - Le sumatriptan bénéficie du plus long recul d'utilisation, les données étant rassurantes en ce qui concerne une utilisation occasionnelle, en particulier durant le premier trimestre de la grossesse. L'utilisation du sumatriptan au cours du deuxième et du troisième trimestre est moins bien documentée. (290)
  - Avec certains triptans, des effets embryotoxiques ont été observés chez l'animal. (290)
- Allaitement:
  - Le sumatriptan et l'életriptan sont probablement sans danger pendant la période d'allaitement. (290)

## 11.7 Antagonistes du récepteur du CGRP

### 11.7.1 Effets indésirables

- Nausées. (290)
- Réactions d'hypersensibilité, y compris dyspnée et rash sévère. (290)

### 11.7.2 Interactions

- Le rimégépant est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp. Selon le RCP, l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 n'est pas recommandée. La prise d'une autre dose de rimégépant doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou d'inhibiteurs puissants de la P-gp. (290)

### 11.7.3 Précautions particulières

- Les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères ont été exclus des études cliniques. Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients. (290)
- Le rimégépant n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. (290)

### 11.7.4 Populations spéciales

#### 11.7.4.1 Grossesse et allaitement

Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de rimégépant pendant la grossesse (données insuffisantes). (290)

## 11.8 Bêta-bloquants

### 11.8.1 Contre-indications

- Maladie du nœud sinusal. (290)
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré. (290)
- Asthme (surtout les  $\beta$ -bloquants non cardiosélectifs-i.e. propranolol); la BPCO est une contre-indication relative pour les  $\beta$ -bloquants non cardiosélectifs. (290)
- Insuffisance cardiaque aiguë ou insuffisamment contrôlée. (290)
- Association au vérapamil par voie intraveineuse. (290)
- Sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, le métoprolol est considéré comme "à éviter", en cas de cirrhose hépatique. (290)

### 11.8.2 Effets indésirables

- Les  $\beta$ -bloquants sont généralement bien tolérés et la plupart des effets indésirables sont légers et transitoires. (291) Les effets indésirables les plus fréquents et les plus graves sont liés à leur activité de blocage bêta-adrénergique. (291)
- Fatigue et diminution de la capacité à l'effort. (290)
- Bradycardie sinusale (moins marquée avec les  $\beta$ -bloquants possédant une activité sympathicomimétique intrinsèque), bloc auriculo-ventriculaire, apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque. (290)
- Crise d'asthme chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme; risque moindre lors de l'utilisation de  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs. (290)
- Extrémités froides, aggravation des spasmes vasculaires (Raynaud), probablement moins avec les  $\beta$ -bloquants à effet vasodilatateur. (290)
- Troubles de l'érection. (290)

- Effets centraux (entre autres troubles du sommeil, cauchemars, dépression), surtout avec les  $\beta$ -bloquants à caractère lipophile. (290)
- Aggravation d'une réaction anaphylactique, et diminution de l'effet de l'adrénaline dans la prise en charge de celle-ci. (290)
- Exacerbation du psoriasis. (290)
- Angor sévère et infarctus du myocarde en cas d'arrêt brutal chez les patients atteints d'une maladie coronarienne. (290)
- Augmentation de la résistance à l'insuline, avec élévation de la glycémie et hypertriglycéridémie. Il n'est pas clair quelle en est la pertinence clinique à long terme étant donné que, malgré ces effets, les  $\beta$ -bloquants finissent par induire une diminution de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires, même chez les patients diabétiques. (290)
- Sécheresse oculaire (304)
- Une allopezie a été décrite, probablement avec une faible incidence. (305)

### 11.8.3 Interactions

Pour tous les antihypertenseurs, baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, lors de l'association de plusieurs antihypertenseurs, de l'association à des dérivés nitrés, à la molsidomine, aux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, à la lévodopa ou à l'alcool et en cas d'hypovolémie. (290)

- Risque accru d'effets indésirables des  $\beta$ -bloquants (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et diminution de la contractilité myocardique) en cas d'association au vérapamil, dans une moindre mesure, en cas d'association au diltiazem, ou en cas d'utilisation concomitante d'antiarythmiques. (290)
- L'utilisation de vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiquée chez les patients sous  $\beta$ -bloquants en raison du risque d'insuffisance cardiaque, de bloc AV complet et de choc. Pour la même raison, l'administration intraveineuse de  $\beta$ -bloquants est contre-indiquée en cas d'utilisation chronique de vérapamil. (290)
- Risque accru de bradycardie en cas d'association à l'ivabradine. (290)
- Risque accru de spasmes vasculaires en cas d'association à des dérivés de l'ergot. (290)
- Aggravation des épisodes d'hypoglycémie chez les patients sous antidiabétiques, et les symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués (moins avec les  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs). (290)
- Diminution de l'effet des  $\beta_2$ -mimétiques dans l'asthme et la BPCO: en particulier par les  $\beta$ -bloquants non sélectifs. (290)
- Diminution de la réponse à l'adrénaline dans le traitement d'une réaction anaphylactique. (290)
- Augmentation des taux plasmatiques de médicaments tels que la lidocaïne dont la clairance diminue en cas de diminution du débit cardiaque. (290)

Métoprolol et propranolol :

- sont des substrats du CYP2D6. (290)

### 11.8.4 Précautions particulières

- Attention à l'hypotension orthostatique, surtout en cas d'hypovolémie et à l'instauration du traitement (première dose), en particulier avec les  $\alpha$ -bloquants, les IECA, les sartans et les vasodilatateurs. Augmenter la dose progressivement, en particulier chez les personnes âgées. (290)
- L'arrêt brusque des  $\beta$ -bloquants a parfois entraîné une angine, un infarctus du myocarde, des arythmies ventriculaires et la mort. (291) L'arrêt d'un traitement par  $\beta$ -bloquants doit se faire



par réduction progressive de la dose quotidienne, en particulier chez les patients coronariens. (290)

- Les  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs peuvent être utilisés chez des patients atteints de BPCO et éventuellement chez des patients atteints d'asthme léger à modérément sévère s'il existe une indication évidente; il convient toutefois d'être attentif à l'apparition d'un bronchospasme lors de la prise de la première dose. (290)
- Les  $\beta$ -bloquants peuvent masquer les symptômes de l'hyperthyroïdie et de l'hypoglycémie. (291)
- Ils peuvent démasquer une myasthénie grave. (291)
- Les  $\beta$ -bloquants augmentent la sensibilité aux allergènes ainsi que la gravité des réactions anaphylactoïdes ; les patients ayant des antécédents d'anaphylaxie à un antigène peuvent être plus réactifs à des provocations répétées avec l'antigène lorsqu'ils prennent des bêtabloquants. (291)

#### Propranolol :

- La dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique. (290)

### 11.8.5 Populations spéciales

#### 11.8.5.1 Grossesse et allaitement

- Grossesse :
  - Les  $\beta$ -bloquants peuvent avoir des effets nocifs sur le fœtus et le nouveau-né lorsqu'ils sont utilisés durant la dernière partie du troisième trimestre. (299)
  - La prise de  $\beta$ -bloquants par la mère peut entraîner une hypoglycémie, une hypotension, une bradycardie, une sédation et des problèmes respiratoires chez le nouveau-né. (299)
  - Si la mère utilise des  $\beta$ -bloquants jusqu'à la fin de la grossesse, il est conseillé de renforcer la surveillance du rythme cardiaque de l'enfant durant la période de péripartum. (299)

Aténolol : en utilisation prolongée : peut entraîner un retard de croissance du fœtus. (290)

Métoprolol et propranolol : ont également été associés à un retard de croissance, mais le lien est moins clair avec ces bêta-bloquants. (290)

Autres  $\beta$ -bloquants : l'expérience acquise en période de grossesse est presque inexistante. (290)

- Allaitement :

Métoprolol et propranolol : l'usage est sûr. (290)

Aténolol : atteint des concentrations élevées dans le lait maternel et n'est pas recommandé pendant l'allaitement. (290)

#### 11.8.5.2 Personnes âgées

- Augmenter la dose progressivement. (290)

## 11.9 Sartans

### 11.9.1 Contre-indications

- **Grossesse. (290)**
- Sténose de l'artère rénale bilatérale ou sténose sur rein unique. (290)
- Hyperkaliémie. (290)
- L'insuffisance hépatique sévère figure parmi les contre-indications dans le RCP de la plupart des sartans. (290)
- Sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, tous les sartans sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique. (290)

### 11.9.2 Effets indésirables

- Ceux des IECA, à l'exception de la toux qui est plus rare. (290)
- Effets indésirables des IECA :
  - Hypotension après administration de la première dose d'un IECA ou après une augmentation de la dose, surtout en cas de stimulation préalable du système rénine-angiotensine (hypovolémie due à la prise de diurétiques, insuffisance cardiaque, sténose des artères rénales), en particulier dans le contexte d'un traitement de l'insuffisance cardiaque. (290)
  - Détérioration de la fonction rénale (et parfois insuffisance rénale aiguë), surtout chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et en cas d'hypovolémie prononcée ou de déshydratation. (290)
  - Hyperkaliémie, rarement hyponatrémie. (290)
  - Éruption cutanée, troubles du goût: surtout avec le captopril. (290)
  - Troubles gastro-intestinaux (entre autres diarrhée). (290)
  - Angioœdème, ne survenant parfois qu'après plusieurs mois voire années de traitement, et plus fréquemment chez les patients d'origine africaine et les patients avec des antécédents d'angioœdème. (290)

### 11.9.3 Interactions

Avec tous les antihypertenseurs, baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, lors de l'association de plusieurs antihypertenseurs, de l'association à des dérivés nitrés, à la molsidomine, aux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, à la lévodopa ou à l'alcool et en cas d'hypovolémie.

- **Risque accru d'hyperkaliémie en cas d'association à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment suppléments de potassium (y compris sels diététiques), à des diurétiques d'épargne potassique, à des sartans, au triméthoprime (co-trimoxazole), héparines et AINS); ce risque est surtout élevé en cas d'insuffisance rénale. (290)**
- Détérioration supplémentaire de la fonction rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à un AINS ou un diurétique, surtout en cas de sténose de l'artère rénale ou d'hypovolémie, et particulièrement en cas de traitement concomitant par un sartan + AINS + diurétique. (290)
- Augmentation de la lithémie. (290)

Candésartan :

- Est un substrat du CYP2C9. (290)

#### 11.9.4 Précautions particulières

- Attention à l'hypotension orthostatique, surtout en cas d'hypovolémie et à l'instauration du traitement (première dose), en particulier avec les  $\alpha$ -bloquants, les IECA, les sartans et les vasodilatateurs.
  - Débuter à faibles doses et augmenter celles-ci progressivement, surtout chez les personnes âgées et en présence d'une insuffisance cardiaque ou rénale. (290)
  - Chez les patients hypovolémiques, p.ex. en cas de traitement par des diurétiques (de l'anse) à doses élevées, il est recommandé de commencer avec une très faible dose (p.ex. ¼ de la dose habituelle) de sartan et de l'augmenter progressivement, vu le risque d'hypotension à la première dose et en cas d'augmentation de la dose. (290)
- En cas d'artériopathie périphérique ou d'athérosclérose généralisée: les sartans doivent être initiés prudemment, le risque de sténose de l'artère rénale étant élevé chez ces patients. (290)
- Contrôler la fonction rénale et la kaliémie avant d'instaurer le traitement ou d'augmenter la dose, puis environ deux semaines après. (290)
- Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du sartan pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients âgés ou vulnérables. (290)

#### Candésartan et telmisartan :

- La dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique. (290)

#### 11.9.5 Populations spéciales

##### 11.9.5.1 Grossesse et allaitement

Les sartans, par analogie avec les IECA, sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (risque d'insuffisance rénale, d'anurie, d'hypotension, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire et d'autres malformations chez le fœtus). (290)

## 11.10 Verapamil

### 11.10.1 Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré. (290)
- Maladie du nœud sinusal. (290)
- Utilisation simultanée d'ivabradine. (290)
- Insuffisance cardiaque (290)
- Le verapamil par voie intraveineuse est contre-indiqué chez les patients sous  $\beta$ -bloquants, dans la tachycardie réciproque du syndrome de Wolff-Parkinson-White et en cas de tachycardie ventriculaire, vu le risque d'insuffisance cardiaque et de choc. (290)
- Sur le site Web <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>, le verapamil est considéré comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique. (290)

### 11.10.2 Effets indésirables

- Le traitement par le vérapamil est généralement bien toléré, mais des effets indésirables liés à ses effets pharmacologiques sur la conduction cardiaque peuvent survenir et être particulièrement graves chez les patients présentant des lésions myocardiques antérieures ou des cardiomyopathies hypertrophiques. Les effets indésirables sur le cœur comprennent la bradycardie, le bloc AV, l'aggravation de l'insuffisance cardiaque et l'asystolie transitoire. Ces effets sont plus fréquents avec le traitement parentéral qu'avec le traitement oral. (291)
- Hypotension. (290)
- Hyperplasie gingivale. (290)
- Diminution de la contractilité cardiaque et baisse excessive de la fréquence cardiaque. (290)
- Constipation. (290)
- Nausées. (291)
- Les autres effets indésirables comprennent les vertiges, les bouffées vasomotrices, les maux de tête, la fatigue, la dyspnée et l'œdème périphérique. On a signalé des réactions cutanées et quelques cas d'anomalies de la fonction hépatique et d'hépatotoxicité. (291)
- Une alopecie a été décrite, probablement avec une faible incidence. (305)
- Très rarement : gynécomastie. (300)

### 11.10.3 Interactions

Avec tous les antihypertenseurs, baisse excessive de la pression artérielle, surtout orthostatique, lors de l'association de plusieurs antihypertenseurs, de l'association à des dérivés nitrés, à la molsidomine, aux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, à la lévodopa ou à l'alcool et en cas d'hypovolémie. (290)

- Risque accru d'effets indésirables des  $\beta$ -bloquants (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et diminution de la contractilité myocardique) en cas d'association au vérapamil. (290)
- L'utilisation de vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiquée chez les patients sous  $\beta$ -bloquants en raison du risque de dépression cardiaque et de choc. Ceci s'applique à l'inverse également à l'administration intraveineuse de  $\beta$ -bloquants en cas d'utilisation chronique de vérapamil. (290)
- Le vérapamil ralentit le métabolisme de l'alcool. (290)
- Le vérapamil est un substrat du CYP3A4. (290)
- Après administration orale, certains antagonistes du calcium (p.ex. le vérapamil) présentent une forte extraction hépatique lors du premier passage. Leur biodisponibilité est augmentée en cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, et est diminuée en cas d'association à des inducteurs du CYP3A4. (290)
- Le vérapamil est en outre un inhibiteur du CYP3A4 et un substrat et inhibiteur de la P-gp. (290)

### 11.10.4 Populations spéciales

#### 11.10.4.1 Enfants et adolescents

- Une attention particulière est requise lors de l'utilisation du vérapamil comme antiarythmique chez les nourrissons car ils peuvent être plus sensibles aux arythmies induites par le vérapamil. (291)

#### 11.10.4.2 Personnes âgées

- Des études comparant la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du vérapamil chez des sujets âgés (61 ans et plus) et des sujets jeunes ont montré que la clairance et la demi-vie d'élimination sont plus élevées chez les sujets âgés, et que des concentrations plasmatiques plus élevées ont également été rapportées. Cependant, il peut également y avoir des

changements dans la réponse au vérapamil chez les sujets âgés qui ne sont pas directement liés à la concentration plasmatique. (291)

## 11.11 Flunarizine

### 11.11.1 Contre-indications

- Antécédents de dépression. (290)

### 11.11.2 Effets indésirables

- Sédation. (290)
- Dépression. (290)
- Prise de poids. (290)
- Symptômes extrapyramidaux (parfois associés à la dépression (291)), syndrome parkinsonien, mouvement anormaux tardifs. (306)
- Rare : galactorrhée. (290)

### 11.11.3 Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool. (290)

### 11.11.4 Populations spéciales

#### 11.11.4.1 Grossesse et allaitement

Les données disponibles quant à la sécurité d'utilisation de la flunarizine pendant la grossesse humaine sont quasi inexistantes. (299)

## 11.12 Antidépresseurs ATC (amitriptyline) et ISRN (venlafaxine)

### 11.12.1 Contre-indications des ATC (amitriptyline)

- Association avec des inhibiteurs des MAO. (290)
- Infarctus du myocarde récent. (290)
- Arythmies cardiaques (surtout bloc auriculo-ventriculaire). (290)
- Celles des anticholinergiques pour les produits avec un effet anticholinergique (en particulier l'amitriptyline). (290)

#### Amitriptyline :

- Insuffisance hépatique sévère. (290)

### 11.12.2 Contre-indications des IRSN (venlafaxine)

- Association avec des inhibiteurs des MAO. (290)

Venlafaxine :

- Hypertension non contrôlée. (291)
- Risque accru d'arythmie ventriculaire. (291)
- Sur le site Web "[geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://geneesmiddelenbijlevercirrose.nl)", la venlafaxine est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique. (290)

### 11.12.3 Effets indésirables : antidépresseurs en général

- Troubles sexuels fréquents (troubles de l'éjaculation et de l'érection, problèmes de libido et d'orgasme). (290)
- Sudation exagérée. (290)
- Tremblements ; les ATC et la venlafaxine peuvent aggraver des tremblements physiologiques. (307)
- Manifestations de sevrage avec par exemple des symptômes grippaux, des troubles gastro-intestinaux, des troubles de l'équilibre, des troubles extrapyramidaux, des symptômes psychiques et des troubles du sommeil, surtout en cas d'arrêt brutal ou de diminution trop rapide des antidépresseurs. Environ la moitié des personnes qui diminuent progressivement les antidépresseurs présentent des manifestations de sevrage. Celles-ci sont souvent sévères et peuvent durer plusieurs mois. (290)
- Abaissement du seuil convulsif, surtout avec les ATC, les ISRS et la bupropione. (290)
- Déclenchement d'un épisode maniaque chez les patients atteints d'un trouble bipolaire, le risque étant plus élevé avec les ATC et la venlafaxine qu'avec les ISRS. (290)
- Hyponatrémie avec risque d'agitation et de confusion, surtout chez les personnes âgées (plus fréquent avec les ISRS et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. (290)
- Risque accru d'agressivité et de pensées suicidaires, surtout lors de l'instauration du traitement : celui-ci ne peut être exclu pour aucun antidépresseur, mais il est surtout décrit avec les ISRS. (290)

### 11.12.4 Effets indésirables : ATC (amitriptyline)

- Prise de poids. (290)
- Hypotension orthostatique et troubles de la conduction cardiaque (effet de type quinidine), surtout chez les personnes âgées, en cas de pathologie cardio-vasculaire préexistante et à doses élevées ; en cas de surdosage, des troubles du rythme (par exemple torsades de pointes) à issue parfois fatale peuvent survenir. (290)
- Effets anticholinergiques (surtout l'amitriptyline). (290)
- Sédation, surtout avec l'amitriptyline. Cet effet sédatif est parfois souhaitable en cas de dépression associée à de l'anxiété ou des troubles du sommeil ; la dose la plus élevée ou la dose journalière unique sera prise de préférence le soir. D'autres antidépresseurs sont peu ou pas sédatifs, ou même légèrement stimulants ; ils sont parfois responsables d'anxiété, d'agitation et d'insomnie, et ne doivent de préférence pas être pris le soir. (290)
- Les plaintes gastro-intestinales comprennent un goût aigre ou métallique, une stomatite et une irritation gastrique accompagnée de nausées et de vomissements. (291)

- Symptômes neurologiques comme une neuropathie périphérique, tremblements, ataxie, rarement des symptômes extrapyramidaux. Confusion, hallucinations, en particulier chez la personne âgée. (291)
- Effets endocriniens, notamment hypertrophie testiculaire, gynécomastie et hypertrophie mammaire, et galactorrhée. (291)
- Dysfonctionnement sexuel. (291)
- Des crises d'épilepsie ont été signalées après des doses thérapeutiques d'antidépresseurs tricycliques ainsi qu'après un surdosage, bien que le mécanisme par lequel les crises sont induites ne soit pas clair. (291)
- Rare : réactions d'hypersensibilité, photosensibilisation, anomalies sanguines. (291)
- En cas de surdosage (tentative de suicide), les ATC présentent un risque létal plus élevé que les autres antidépresseurs. (290)

#### 11.12.5 Effets indésirables : IRSN (venlafaxine)

- Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses, p.ex. du système gastro-intestinal. (290)
- Hyponatrémie, surtout chez les personnes âgées ou en cas de prise de diurétiques. (290)
- Symptômes de sevrage, qui surviennent plus fréquemment avec les ISRS et les IRSN qu'avec d'autres antidépresseurs. (290)
- Troubles sexuels persistants, même après l'arrêt des ISRS et IRSN. (290) (302)

#### Venlafaxine :

- Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont les suivants : nausées, maux de tête, insomnie, somnolence, sécheresse de la bouche, étourdissements, constipation, dysfonctionnement sexuel, asthénie, transpiration et nervosité. (291)
- D'autres effets indésirables courants ont été observés : anorexie, diarrhée, dyspepsie, douleurs abdominales, anxiété, fréquence urinaire, troubles visuels, mydriase, vasodilatation, vomissements, tremblements, paresthésie, hypertonie, frissons ou fièvre, palpitations, gain ou perte de poids, augmentation du cholestérol sérique, agitation, rêves anormaux, confusion, arthralgie, myalgie, acouphènes, prurit, dyspnée, bâillements et éruptions cutanées. (291)
- Un comportement agressif s'est développé avec le traitement par venlafaxine, particulièrement au début et à l'arrêt du traitement. (291)
- élévation de la pression artérielle (des contrôles réguliers sont conseillés). (290)
- Abus, surtout chez les patients ayant des antécédents de dépendance. (290)
- Une alopécie a été décrite, probablement avec une faible incidence. (305)
- A très fortes doses (dans les cas rapportés, 5 à plus de 10 fois la dose quotidienne maximale de 375 mg) : *effet stimulant de type amphetamine*, qui provoque une dépendance chez certaines personnes. (308)
- A doses élevées ou en cas de surdosage : effets indésirables potentiellement très graves: douleurs thoraciques, hypertension, allongement de l'intervalle QT, tachycardie et agitation, mais également bradycardie, hypotension, faiblesse musculaire augmentant le risque de chutes, somnolence, vertiges, convulsions, coma et même décès. (308)

### 11.12.6 Interactions : antidépresseurs en général

- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (290)
  - Risque accru de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique : l'amitriptyline, la venlafaxine, la duloxétine (290)
  - Sédation exagérée en cas d'association d'antidépresseurs à effet sédatif (amitriptyline) avec d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool. (290)
  - Risque accru d'hyponatémie en cas d'association à des médicaments qui ont aussi un tel effet, tels les thiazides et les diurétiques de l'anse, les AINS, la carbamazépine. (290)
1. Effets indésirables graves (crises hypertensives et hyperpyrétiques potentiellement fatales), en cas d'association d'inhibiteurs des MAO (surtout les non sélectifs) à d'autres antidépresseurs. D'autres antidépresseurs ne peuvent dès lors pas être administrés dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un inhibiteur des MAO. De même, les inhibiteurs des MAO ne peuvent pas être administrés dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un autre antidépresseur. (290)

### 11.12.7 Interactions : ATC (amitriptyline)

- Diminution de l'effet des antihypertenseurs à action centrale avec la plupart des ATC et apparentés. (290)
- Renforcement de l'effet des sympathicomimétiques, utilisés par exemple comme décongestionnants, avec la plupart des ATC ou apparentés. (290)
- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments à effet anticholinergique. (290)
- Les médicaments qui allongent l'intervalle QT, y compris les antiarythmiques tels que l'amiodarone ou la quinidine, les antihistaminiques astémizole et terféndine, certains antipsychotiques (notamment le pimozide, le sertindole et la thioridazine), le cisapride, l'halofantrine et le sotalol, peuvent augmenter la probabilité d'arythmies ventriculaires lorsqu'ils sont pris avec des ATC. Cela peut être exacerbé lorsque le médicament en interaction (comme la quinidine ou certains antipsychotiques) réduit également le métabolisme des ATC. (291)

#### Amitriptyline :

- Est un substrat du CYP1A2 et CYP2D6 et de la P-gp. (290)

### 11.12.8 Interactions : IRSN (venlafaxine)

- Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, des AINS ou à l'acide acétylsalicylique. (290)
- Risque accru d'hyponatémie en cas d'association à des diurétiques. (290)

Venlafaxine : est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6 et un substrat de la P-gp. (290)

### 11.12.9 Précautions particulières : ATC (amitriptyline)

- Les effets antimuscariniques des TCA justifient la prudence chez les patients souffrant de rétention urinaire, d'hyperplasie prostatique ou de constipation chronique ; la prudence est également de mise en cas de glaucome à angle fermé non traité et de phéochromocytome. (291)
- Le potentiel épiléptogène des TCA exige la prudence chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie. (291)



- En raison de leur cardiotoxicité potentielle, les TCA doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires et évités chez ceux qui présentent un bloc cardiaque, des arythmies cardiaques ou dans la période de récupération immédiate après un infarctus du myocarde. La prudence est également recommandée chez les patients atteints d'hyperthyroïdie, car les TCA peuvent augmenter le risque de développer des arythmies cardiaques. (291)
- Les concentrations de sucre dans le sang peuvent être modifiées chez les patients diabétiques. (291)
- Les TCA peuvent inhiber la salivation et des contrôles dentaires réguliers sont recommandés pour les patients sous traitement à long terme, en particulier lorsqu'ils prennent des médicaments ayant une action antimuscarinique marquée. (291)
- Les TCA doit être arrêté progressivement pour réduire le risque de symptômes de sevrage. (291) L'arrêt soudain du traitement antidépresseur après une utilisation régulière pendant 8 semaines ou plus peut précipiter les symptômes de sevrage. Les symptômes associés au sevrage du TCA semblent former 4 syndromes distincts :
  - des troubles gastro-intestinaux et des symptômes somatiques généralisés tels que malaise, frissons, maux de tête et transpiration accrue, qui peuvent également être accompagnés d'anxiété et d'agitation,
  - des troubles du sommeil caractérisés par une insomnie suivie de rêves excessifs et vifs,
  - parkinsonisme ou akathisie,
  - hypomanie ou manie.

Le sevrage des TCA a également entraîné des arythmies cardiaques chez certains patients.

(291)

#### **11.12.10 Précautions particulières : IRSN (venlafaxine)**

- Vérifier la pression artérielle pendant le traitement. (291)
- Prudence en cas d'anamnèse de convulsions, d'hémorragies, de manie. (291)
- Suivi des patients avec une pression intra-oculaire accrue ou risque de glaucome à angle fermé. (291)

#### Venlafaxine :

- Prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère. (291)
- Les réactions de sevrage peuvent être plus fréquentes avec la venlafaxine qu'avec certains autres antidépresseurs sérotoninergiques. (291)

#### **11.12.11 Populations spéciales**

##### **11.12.11.1 Grossesse et allaitement : antidépresseurs en général**

- Il convient d'éviter autant que possible l'utilisation d'antidépresseurs pendant toute la durée de la grossesse. (290)

- Un effet tératogène ne peut être exclu avec aucun antidépresseur. La plupart des données aux résultats rassurants concernent les ISRS et les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline). (290)
- Problèmes chez le nouveau-né en cas d'utilisation peu de temps avant l'accouchement (290) :
  - problèmes respiratoires, difficultés à téter, convulsions, pleurs persistants, rigidité musculaire, risque d'hémorragie de délivrance (309), en cas d'utilisation par la mère d'ISRS et de quelques autres antidépresseurs (par exemple venlafaxine, mirtazapine) ;
  - Effets anticholinergiques (excitation, difficultés de succion, et moins fréquemment, troubles du rythme cardiaque, trouble de la motilité intestinale et rétention urinaire) en cas d'utilisation par la mère d'antidépresseurs ayant des propriétés anticholinergiques (y compris l'amitriptyline). (299)

#### **11.12.11.2 Grossesse et allaitement : ATC (amitriptyline)**

- Aucun effet néfaste n'a été mis en évidence suite à l'utilisation d'amitriptyline pendant le premier et le deuxième trimestre. (299)
- Le profil d'innocuité de l'amitriptyline utilisée au cours du troisième trimestre est moins clairement établi. (299)
- L'amitriptyline a des propriétés anticholinergiques. Son utilisation peu avant l'accouchement peut entraîner des effets indésirables anticholinergiques (excitation, difficultés de succion, et moins fréquemment, arythmies cardiaques, trouble de la motilité intestinale et rétention urinaire). (299)
- En général, seules de petites quantités d'antidépresseurs tricycliques passent dans le lait maternel. Néanmoins, l'Académie américaine de pédiatrie considère que l'effet de tous les antidépresseurs, y compris les tricycliques, sur les nourrissons allaités est inconnu mais peut être préoccupant. En outre, la plupart des fabricants conseillent aux femmes d'éviter les tricycliques pendant l'allaitement. (291)

#### **11.12.11.3 Grossesse et allaitement : IRSN (venlafaxine)**

- Le RCP recommande que la venlafaxine ne soit pas utilisée pendant la grossesse, sauf si cela est clairement nécessaire. (291)
- La venlafaxine et son métabolite O-desméthylvenlafaxine passent dans le lait maternel. (291)
- Le RCP recommande que la venlafaxine ne soit pas utilisée chez les femmes qui allaitent. (291)

#### **11.12.11.4 Enfants et adolescents, TCA (amitriptyline)**

- Les antidépresseurs tricycliques ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 6 ans. (291)
- Les symptômes de sevrage semblent être plus fréquents et plus sévères chez les enfants. (291)

#### **11.12.11.5 Enfants et adolescents, SNRI (venlafaxine)**

- Des idées suicidaires ont été rapportées, particulièrement chez les enfants lorsqu'ils sont utilisés pour le traitement de la dépression chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. (291)

#### **11.12.11.6 Personnes âgées, antidépresseurs en général**

- Risque plus élevé d'hyponatrémie avec risque d'agitation et de confusion, notamment avec les ISRS et la venlafaxine. (290)

#### **11.12.11.7 Personnes âgées, TCA (amitriptyline)**

- Les patients âgés peuvent être particulièrement sensibles aux effets indésirables des antidépresseurs tricycliques et une dose réduite, surtout au début, doit être utilisée. (291)
- L'hypotension orthostatique et la tachycardie peuvent survenir chez des patients sans antécédents de maladie cardiovasculaire et peuvent être particulièrement gênantes chez les personnes âgées. (291)

### **11.13 Antiépileptiques**

#### **11.13.1 Contre-indications : topiramate**

- Grossesse, surtout en cas d'utilisation comme traitement prophylactique de la migraine compte tenu des alternatives. (290)

#### **11.13.2 Contre-indications : valproate**

- Grossesse. (290)
- Risque accru d'hémorragie et troubles hémorragiques. (290)
- Certaines maladies mitochondriales; ne pas utiliser dès lors chez des jeunes enfants avec des troubles du développement d'étiologie inconnue. (290)
- Insuffisance hépatique. (290)

#### **11.13.3 Effets indésirables : antiépileptiques en général**

- Les antiépileptiques sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite. (290)
- Fréquents (290) :
  - troubles hématologiques,
  - troubles électrolytiques,
  - troubles hépatiques,
  - atteintes ostéo-articulaires,
  - troubles cognitifs, surtout chez les personnes âgées.
- Troubles du comportement et de l'humeur, y compris des idées suicidaires. (290)
- Troubles du rythme cardiaque ou de la conduction avec plusieurs antiépileptiques. (290)
- Troubles oculaires sévères (restriction du champ visuel périphérique, glaucome, dépôts pigmentaires au niveau de la rétine) avec certains antiépileptiques. (290)
- Tremblements (surtout avec le valproate), syndrome parkinsonien. (306)

- Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell avec plusieurs antiépileptiques. (290)
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms-syndrome (Syndrome DRESS), surtout avec la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la lamotrigine. (290)

#### 11.13.3.1 Effets indésirables : topiramate

- Surtout ralentissement des fonctions cognitives (p.ex. difficultés à trouver les mots), somnolence, fatigue, paresthésies, dépression, tremblements, ataxie, vertiges, céphalées, perte de poids, nausées, diarrhée, rhinopharyngite, lithiase rénale. (290)
- L'agitation, l'anxiété, la nervosité, la labilité émotionnelle et les troubles de l'humeur peuvent également survenir. (291)
- Parmi les autres effets indésirables signalés, mentionnons les douleurs abdominales, l'anorexie, l'asthénie, la diplopie, la leucopénie, le nystagmus, l'insomnie, le ralentissement psychomoteur, les troubles de la parole, l'altération du goût et les troubles visuels. (291)
- Le risque d'hémorragie ou de développement de calculs rénaux est augmenté, en particulier chez les patients prédisposés. (291)
- Rare : glaucome aigu et acidose métabolique. (290)
- Aussi coup de chaleur par inhibition de l'anhydrase carbonique (entraînant une diminution de la transpiration et un effet diurétique). (299)

#### 11.13.4 Effets indésirables : valproate

- Fréquent :
  - troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhée (290),
  - augmentation de l'appétit (291), prise de poids (290).
- Les effets indésirables moins fréquents comprennent l'œdème, les maux de tête. (291)
- Des cas de leucopénie et de dépression de la moelle osseuse ont été signalés. (291)
- Pancréatite. (290)
- Perte de cheveux (réversible). (290)
- Effets néfastes sur la vigilance et les fonctions cognitives. (290)
- Vertiges. (290)
- Tremblements : les tremblements liés à la prise de valproate sont généralement aigus mais ils peuvent également survenir lors d'un traitement chronique, et constitue donc en fait un mouvement anormal subaigu ou tardif. (306)
- Insuffisance hépatique aiguë, surtout chez les très jeunes enfants atteints d'une épilepsie sévère et sous polymédication (surtout en cas de prise concomitante de phénytoïne), et le plus souvent au cours des premières semaines de traitement. (290)
- Thrombopénie avec des troubles de la coagulation et de l'hémostase. (290)
- Manifestation clinique ou aggravation de certaines maladies mitochondriales congénitales. (290)
- Très rarement aussi: gynécomastie. (300)
- Encéphalopathie en cas d'augmentation brutale de la dose. (290)
- Des effets indésirables neurologiques, dont l'ataxie, la sédation, la léthargie et la confusion, ont été signalés à l'occasion, mais ils sont souvent associés à une dose initiale trop élevée, à une augmentation trop rapide des doses ou à l'utilisation avec d'autres antiépileptiques. (291)

#### 11.13.5 Effets indésirables : lamotrigine

- Très fréquent : rash; risque majoré en cas d'augmentation trop rapide de la dose ou en association avec l'acide valproïque/valproate. Rarement autres lésions cutanées, telles que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS. (290)

Il est bien connu que la lamotrigine peut entraîner des réactions cutanées graves, dont le syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson (incidence de réactions cutanées graves estimée à 1/1.000 à 1/500 chez les adultes, et à 1/300 à 1/100 chez les enfants). (310)

- Nausées, céphalées, somnolence, insomnie, agitation, vertiges, ataxie, tremblements, diplopie. (290)
- Tics, nystagmus. (291)
- Les autres effets indésirables comprennent l'œdème de Quincke, la photosensibilité, la vision trouble, la conjonctivite, la fatigue, l'irritabilité et l'agressivité, les hallucinations et la confusion. (291)
- Aggravation de certains types de myoclonies et de certains syndromes épileptiques. (290)
- Rares : réactions de type lupique (291), méningite aseptique, arythmies. (290)

### **11.13.6 Interactions : antiépileptiques en général**

- Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool. (290)
- De nombreux antiépileptiques sont de puissants inducteurs enzymatiques, ce qui peut entraîner de nombreuses interactions avec d'autres médicaments (notamment les antagonistes de la vitamine K), avec la vitamine D et avec d'autres antiépileptiques. Parmi les interactions importantes, notons la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale. (290)
- D'autres antiépileptiques sont des inhibiteurs. (290)

#### **11.13.6.1 Interactions : topiramate**

- Le topiramate est un inhibiteur du CYP2C19 et un substrat du CYP3A4. (290)
- À fortes doses (à partir de 200 mg par jour ou plus) :
  - Le topiramate est un inducteur du CYP3A4: une interaction importante est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception hormonale d'urgence par voie orale. (290)
  - Le topiramate pourrait augmenter la toxicité du lithium. (290)

#### **11.13.6.2 Interactions : valproate**

- Diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque/valproate en cas d'association à des carbapénèmes. (290)
- Augmentation des concentrations plasmatiques de la lamotrigine et du phénobarbital en cas d'association à l'acide valproïque/valproate. (290)
- Augmentation du risque d'encéphalopathie en association à la phénytoïne, au phénobarbital ou au topiramate. (290)
- L'acide valproïque est un substrat du CYP2C9 et du CYP2C19. (290)

#### **11.13.6.3 Interactions : lamotrigine**

- Risque accru de rash en cas de traitement concomitant par l'acide valproïque/valproate. (290)
- Diminution des concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'association à des inducteurs de l'UDP-glucuronyltransférase (entre autres carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, rifampicine). (290)
- Les contraceptifs oraux peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de lamotrigine, ce qui peut entraîner, durant la semaine sans prise de pilule, une augmentation des taux de lamotrigine, avec risque de toxicité. Des cas de grossesse ont été rapportés chez des femmes

sous contraception hormonale orale et prenant de la lamotrigine (aucune donnée n'est disponible pour les contraceptifs hormonaux administrés par d'autres voies). (290)

- Augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'association à l'acide valproïque/valproate. (290)

#### **11.13.7 Précautions particulières : antiépileptiques en général**

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique ; la diminution de la dose doit être progressive. (290)

#### **11.13.8 Précautions particulières : topiramate**

- Chez les patients ayant des antécédents de lithiase rénale, le risque de formation de lithiase est élevé. (290)

#### **11.13.9 Précautions particulières : valproate**

- Les transaminases, les lipases et l'hémostase (plaquettes, coagulation) doivent être mesurées avant d'instaurer le traitement, et contrôlées tous les 3 mois lors de la première année de traitement, puis une fois par an. (290)
- En cas d'hypoalbuminémie, utiliser des doses plus faibles, et ce en fonction de l'effet clinique. (290)

#### **11.13.10 Précautions particulières : lamotrigine**

- La lamotrigine doit être administrée avec prudence aux patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale. (291)
- Tous les patients doivent être avertis de consulter immédiatement leur médecin en cas d'éruption cutanée ou de symptômes associés à une hypersensibilité. Afin de minimiser le risque de développer des réactions cutanées graves, les recommandations posologiques ne doivent pas être dépassées. (291)
- Le retrait de la lamotrigine doit être envisagé en cas d'éruption cutanée, de fièvre, de symptômes pseudo-grippaux, de somnolence ou d'aggravation du contrôle des crises. La prudence est requise lors de l'arrêt du traitement par la lamotrigine. Un arrêt brutal doit être évité sauf en cas de réactions cutanées graves. La lamotrigine ne doit pas être reprise chez les patients présentant une hypersensibilité antérieure. (291)

#### **11.13.11 Populations spéciales**

##### **11.13.11.1 Grossesse et allaitement : antiépileptiques en général**

- Beaucoup d'antiépileptiques présentent un risque de tératogénéicité. (290)
- Chez les femmes en âge de procréer prenant des antiépileptiques et sans désir de grossesse, une contraception efficace est recommandée, en tenant compte des interactions potentielles. Chez les femmes en âge de procréer prenant des antiépileptiques et ayant un désir de grossesse, il importe d'évaluer le traitement, en concertation avec la patiente et de préférence suffisamment longtemps avant la conception. (290)
- Des effets à long terme sur le cerveau et le comportement de l'enfant sont décrits avec certains antiépileptiques (surtout l'acide valproïque, le phénobarbital et la phénytoïne); le risque paraît le plus élevé avec l'acide valproïque. (290)
- Lors d'un traitement antiépileptique, un supplément de 0.4 mg d'acide folique par jour doit être prescrit dès l'arrêt de la contraception et certainement dès la période péri-

conceptionnelle. Des doses plus élevées (4 mg) ne sont plus systématiquement recommandées chez les femmes épileptiques, mais peuvent être prescrites en cas d'antécédents d'anomalies du tube neural lors d'une grossesse précédente. (290)

- Les antiépileptiques passent généralement dans le lait maternel. (291)

#### **11.13.11.2 Grossesse et allaitement : topiramate**

- Il existe des données indiquant clairement un risque accru de malformations congénitales. (290)

#### **11.13.11.3 Grossesse et allaitement : valproate**

- L'acide valproïque doit être évité pendant toute la grossesse et ne doit pas être prescrit aux femmes en âge de procréer, sauf s'il n'existe aucune alternative. Il est associé à un risque plus important de malformations congénitales (en particulier anomalies du tube neural) par rapport aux autres antiépileptiques et provoque par la suite des problèmes cognitifs et comportementaux chez l'enfant. (290)
- La prescription de l'acide valproïque aux femmes en âge de procréer est soumise à des conditions spécifiques. (290)
- Un purpura thrombocytopénique et une anémie sont survenus chez un nourrisson allaité dont la mère était traitée par l'acide valproïque. (291)

#### **11.13.11.4 Grossesse et allaitement : lamotrigine**

- Il existe un risque théorique de tératogénicité avec la lamotrigine car, comme le valproate, elle est un antagoniste des folates. (291)
- La lamotrigine à faible dose paraît moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques. (290)
- La lamotrigine peut s'accumuler chez les nourrissons allaités, car la voie métabolique de la lamotrigine peut ne pas être complètement développée chez les nouveau-nés. (291)
- L'utilisation de la lamotrigine par les mères pendant l'allaitement peut être préoccupante, car il existe un risque de concentrations sériques thérapeutiques chez le nourrisson. (291)

#### **11.13.11.5 Enfants et adolescents : topiramate**

- Chez l'enfant en particulier, risque de déshydratation et de coup de chaleur. (290)
- Une réduction de la transpiration avec hyperthermie s'est produite en particulier chez les enfants. (291)

#### **11.13.11.6 Enfants et adolescents : valproate**

- Chez l'enfant, les transaminases, les lipases et l'hémostase (plaquettes, coagulation) doivent être mesurées avant d'instaurer le traitement, et contrôlées, chaque mois pendant les 6 premiers mois. (290)
- Rapports d'énurésie nocturne chez des enfants. (311)
- Menstruations irrégulières chez les adolescentes. (290)

#### **11.13.11.7 Enfants et adolescents : lamotrigine**

- L'incidence de réactions cutanées graves est estimée à 1/300 à 1/100 chez les enfants. (310)

#### **11.13.11.8 Personnes âgées : antiépileptiques en général**

- Fréquent : troubles cognitifs sous antiépileptiques, notamment chez les personnes âgées. (290).

- Utiliser des doses plus faibles de valproate chez les personnes âgées, et ce en fonction de l'effet clinique. (290)

## 11.14 Anticorps monoclonaux

### 11.14.1 Effets indésirables

- Réactions au site d'injection. (290)
  - Constipation. (290)
  - Prurit. (290)
  - Aggravation du phénomène de Raynaud. (290)
  - Réactions d'hypersensibilité graves (œdème de Quincke, réactions anaphylactiques, urticaire,...) pouvant survenir quelques minutes jusqu'à un mois après l'administration. (290)
- Érénumab: aussi spasmes musculaires. (290)
- Frémanezumab: aussi vertiges, bronchite. (290)
- Galcanézumab: aussi vertiges (290)

### 11.14.2 Précautions particulières

- Les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères ont été exclus des études cliniques. Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients. (290)
- Les données de pharmacovigilance suggèrent un risque accru d'hypertension artérielle chez certains patients. Ce risque est surtout rapporté avec l'érénumab, mais ne peut être exclu avec le galcanézumab et le frémanezumab. (290)
- Le traitement doit être instauré par un neurologue ou neuropsychiatre. (290)

### 11.14.3 Populations spéciales

#### 11.14.3.1 Grossesse et allaitement

- Aucun effet nocif direct ou indirect n'a été établi dans les études animales, mais par mesure de précaution, il est préférable d'éviter les anticorps monoclonaux pendant la grossesse. (290)
- 

## 11.15 Toxine botulique

### 11.15.1 Contre-indications

- Maladies musculaires telles que la myasthénie grave. (290)
- Infection au site d'injection. (290)
- Rétention urinaire aigüe dans le traitement des troubles de la vessie. (290)

### 11.15.2 Effets indésirables

- Les injections de toxines botuliques ont été associées à une sensation de brûlure passagère, à des ecchymoses au site d'injection et à une faiblesse locale. (291) Une faiblesse musculaire exagérée peut se produire avec des doses thérapeutiques. (291)
- En fonction de la localisation de l'injection (290) :



- Blépharoptose (290), spasme hémifacial, ou strabisme, larmoiement, photophobie, irritation oculaire et gonflement du visage (291).
- Dysphagie (290), bouche sèche, paralysie des cordes vocales et faiblesse des muscles du cou peuvent également se produire (291).
- Chutes, douleurs aux jambes et faiblesse locale et générale ; léthargie et crampes aux jambes. (291)
- Le mal de tête est l'effet indésirable le plus fréquent après une injection dans les muscles autour du front dans le traitement des lignes glabellaires (froncement des sourcils). (291)
- Les autres effets indésirables fréquemment signalés sont la ptosis, la douleur faciale, la faiblesse musculaire et la nausée. (291)
- Rarement (290) : réactions anaphylactiques.
- Très rarement mais pouvant être fatal (290) :
  - arythmies,
  - infarctus du myocarde
  - pneumonie par aspiration.
- Aussi : incontinence urinaire (parfois lentement réversible). (311)

### 11.15.3 Population spéciales

#### 11.15.3.1 Grossesse et allaitement

- Toxine botulique en cas de migraine chronique : bien qu'il s'agisse ici d'un traitement local et que la toxine botulique ne puisse pas traverser la barrière placentaire, les données cliniques susceptibles de démontrer l'innocuité de son utilisation en cours de grossesse sont peu nombreuses. (299)
- Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. (299)
- Selon le RCP, le produit ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. (299)

## 11.16 Melatonine

### 11.16.1 Effets indésirables

- Hyperactivité psychomotrice. (290)
- Cauchemars (290)
- Vertiges (290)
- Hypertension. (290)
- Troubles neurologiques: syncopes, somnolence, céphalées, convulsions. (312) La mélatonine peut augmenter la fréquence des convulsions chez les patients épileptiques. (290)
- Troubles psychiques: anxiété, troubles dépressifs. (312)
- Troubles cutanés: rash, éruption maculopapuleuse. (312)

- Troubles digestifs: vomissements, constipation, pancréatites aiguës (312), douleurs abdominales (290).
- Des cas d'exacerbation de maladie auto-immune ont été rapportés chez des patients sous mélatonine. (290)
- Il n'est pas clair s'il existe une tolérance aux effets de la mélatonine. (290)
- Priapisme ischémique. (313)
- En cas de surdosage (312) :
  - des effets indésirables neurologiques et des tachycardies (dans le contexte d'une tentative de suicide);
  - des nausées, vertiges, vomissements et de la somnolence (en cas de surconsommation chronique).

### 11.16.2 Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool. (290)
- La mélatonine est un substrat du CYP1A1 (291) et du CYP1A2 (290, 291).
- La mélatonine ne doit pas être prise avec la fluvoxamine, le méthoxsalen, la cimétidine ou les oestrogènes, qui augmentent tous les concentrations de mélatonine par inhibition de son métabolisme. (291)

### 11.16.3 Précautions particulières

- Préparation à libération normale: à prendre en dehors des repas (minimum 2 heures avant ou après les repas, 3 heures chez les patients diabétiques). (290)
- La mélatonine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une maladie auto-immune ou des troubles héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en lactase LAPP ou une malabsorption du glucose-galactose. La mélatonine ne doit pas être utilisée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique en raison de rapports faisant état d'une diminution de la clairance chez ces patients. (291)

### 11.16.4 Populations spéciales

#### 11.16.4.1 Grossesse et allaitement

- La mélatonine doit être évitée pendant la grossesse et l'allaitement en raison du manque de données concernant son profil d'innocuité. (290)
- Chez l'animal, on a vu des problèmes à dose élevée : atteintes osseuses, retards de croissance intra-utérins, pertes embryonnaires, troubles du comportement. (312)

## 11.17 Acide folique (vitamine B9)

### 11.17.1 Contre-indications

- Carence en vitamine B12: un traitement par des doses élevées d'acide folique peut masquer un déficit en vitamine B12. En cas d'anémie pernicieuse, l'administration d'acide folique seul corrige uniquement l'anémie, mais pas les troubles neurologiques. (290)

### 11.17.2 Effets indésirables

- L'acide folique est généralement bien toléré. (291)
- Des troubles gastro-intestinaux et des réactions d'hypersensibilité ont été rarement rapportés. (291)

### 11.17.3 Interactions

- Toxicité accrue du fluorouracil et de ses prodrogues (capécitabine et tégafur). (290)
- Diminution des concentrations plasmatiques de certains antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, primidone, peut-être aussi carbamazépine et phénéturide) en cas de prise de doses élevées d'acide folique (5 à 15 mg par jour). (290)
- Les états de carence en folates peuvent être produits par des médicaments tels que les antiépileptiques, les contraceptifs oraux, les médicaments antituberculeux, l'alcool, la glucosidase et les antagonistes de l'acide folique tels que le méthotrexate, la pyriméthamine, le triamtérène, le triméthoprim et les sulfamides. Dans certains cas, comme au cours d'un traitement par le méthotrexate ou par un antiépileptique, un traitement de substitution par l'acide folinique ou l'acide folique peut s'avérer nécessaire afin de prévenir l'apparition d'une anémie mégalo-blastique ; une supplémentation en folates aurait diminué les concentrations sériques de phénytoïne dans quelques cas et il est possible qu'un tel effet puisse également se produire avec les antiépileptiques barbituriques. (291)

### 1.17.4 Précautions particulières

- L'acide folique ne doit jamais être administré seul ou avec des quantités insuffisantes de vitamine B12 pour le traitement d'une anémie mégalo-blastique non diagnostiquée, car l'acide folique peut produire une réponse hématopoïétique chez les patients présentant une anémie mégalo-blastique due à une carence en vitamine B12 sans empêcher l'aggravation des symptômes neurologiques. Ce masquage du véritable état de carence peut entraîner des dommages neurologiques graves, tels qu'une dégénérescence combinée subaiguë de la moelle épinière. (291)

## 11.18 Magnesium

### 11.18.1 Effets indésirables

- Principalement de nature gastro-intestinale (diarrhée, douleur abdominale). (290) La prise avec de la nourriture peut diminuer l'incidence de la diarrhée. La diarrhée chronique due à une utilisation à long terme peut entraîner un déséquilibre électrolytique. (291)
- Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, il y a un risque d'hypermagnésémie, avec flush, hypotension, perte de réflexes musculaires, faiblesse musculaire, sédation (314).

### 11.18.2 Interactions

- Malabsorption du magnésium avec les IPP.(315)
- Les sels de magnésium oraux diminuent l'absorption des tétracyclines et des bisphosphonates, et les doses doivent être espacées de plusieurs heures. (291)

## 11.19 Riboflavine (vitamine B2)

### 11.19.1 Précautions particulières

- De fortes doses de riboflavine entraînent une coloration jaune vif de l'urine qui peut interférer avec certains tests de laboratoire. (291)

## 11.20 Vitamine B12

### 11.20.1 Effets indésirables

- Des réactions d'hypersensibilité allergique sont survenues rarement après la prise de cyanocobalamine et d'hydroxocobalamine et comprennent des réactions cutanées telles que des éruptions et des démangeaisons, et l'anaphylaxie. (291)
- Les autres effets indésirables signalés avec la cyanocobalamine et l'hydroxocobalamine comprennent des troubles gastro-intestinaux, de la fièvre, des frissons, des bouffées de chaleur, des étourdissements, des malaises, des éruptions acnéiformes et bulleuses et des tremblements. Des maux de tête, des paresthésies et une chromaturie sont survenus avec l'hydroxocobalamine. (291)
- Des arythmies secondaires à l'hypokaliémie sont survenues au début du traitement parentéral par l'hydroxocobalamine. (291)

### 11.20.2 Interactions

Un grand nombre de ces interactions sont peu susceptibles d'avoir une signification clinique mais doivent être prises en compte lors de la réalisation des dosages des concentrations sanguines. (291)

- L'absorption de la vitamine B12 par le tractus gastro-intestinal peut être réduite par la néomycine, l'acide aminosalicylique, les antagonistes H2 de l'histamine, l'oméprazole et la colchicine. (291)
- Les concentrations sériques peuvent être diminuées par l'utilisation de contraceptifs oraux. (291)
- Malabsorption de la vitamine b12 avec lpps.(315)
- Le chloramphénicol parentéral peut atténuer l'effet de la vitamine B12 dans l'anémie. (291)

### 11.20.3 Précautions particulières

- La cyanocobalamine ou l'hydroxocobalamine ne doivent, si possible, pas être administrées aux patients présentant une suspicion de carence en vitamine B12 sans avoir préalablement confirmé le diagnostic. (291)
- Une surveillance régulière du sang est conseillée. (291)
- L'utilisation de doses supérieures à 10 microgrammes par jour peut produire une réponse hématologique chez les patients présentant une carence en folates ; une utilisation sans discernement peut masquer le diagnostic précis. (291)
- Inversement, les folates peuvent masquer une carence en vitamine B12. (291)
- La cyanocobalamine ne doit pas être utilisée pour la maladie de Leber ou l'amblyopie du tabac car ces neuropathies optiques peuvent dégénérer davantage. (291)

## 12 References

1. VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, Morrow AS, Nayfeh T, Torres Roldan VD, et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2021;325: 2357-69.
2. Lipton RB, Pozo-Rosich P, Blumenfeld A, Li Y, Severt L, Stokes JT, et al. Effect of Atogepant for Preventive Migraine Treatment on Patient-Reported Outcomes in the Randomized, Double-blind, Phase 3 ADVANCE Trial. *Neurology* 2022.
3. Buse DC, Lipton RB, Hallström Y, Reuter U, Tepper SJ, Zhang F, et al. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. 2018;38: 1622-31.
4. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener H-C, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nature Reviews Neurology* 2021;17: 501-14.
5. SIGN. Pharmacological management of migraine. Available from URL: <http://www.signacuk>; last accessed 01/06/2022 2022.
6. NICE. Headaches: Diagnosis and management of headaches in young people and adults. NICE Clinical Guideline 2021.
7. Bendsdorp AJ, Bouma MD, F., Schep-Akkerman AE, Tellegen EVdS, R., Van Krimpen J, Verburg-Oorthuizen AFE. NHG-Standaard Hoofdpijn (M19). NHG 2021.
8. Ducros A, de Gaalon S, Roos C, Donnet A, Giraud P, Guégan-Massardier E, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. *Revue neurologique* 2021;177: 734-52.
9. Demarquay G, Mawet J, Guégan-Massardier E, de Gaalon S, Donnet A, Giraud P, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 3: Non-pharmacological treatment. *Revue neurologique* 2021;177: 753-9.
10. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *The journal of headache and pain* 2022;23: 67.
11. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, Potrebic S, Billinghamurst L, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2019;93: 487-99.
12. Oskoui M, Pringsheim T, Billinghamurst L, Potrebic S, Gersz EM, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2019;93: 500-9.
13. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2020;40: 1026-44.
14. 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. *Archives of internal medicine* 2000;160: 3486-92.
15. Prior MJ, Codispoti JR, Fu M. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Acetaminophen for Treatment of Migraine Headache. 2010;50: 819-33.
16. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;2013: Cd008041.

17. Boureau F, Joubert J, 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. 1994;14: 156-61.
18. Diener HC, Eikermann A, Gessner U, Göbel H, Haag G, Lange R, et al. Efficacy of 1,000 mg Effervescent Acetylsalicylic Acid and Sumatriptan in Treating Associated Migraine Symptoms. European neurology 2004;52: 50-6.
19. Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, Floeter T, et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. Cephalalgia : an international journal of headache 2004;24: 947-54.
20. Lange R, Schwarz J, Hohn M. Acetylsalicylic Acid Effervescent 1000 mg (Aspirin®) in Acute Migraine Attacks; A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Single-Dose, Placebo-Controlled Parallel Group Study. 2000;20: 663-7.
21. Lipton RB, Goldstein J, Baggish JS, Yataco AR, Sorrentino JV, Quiring JN. Aspirin Is Efficacious for the Treatment of Acute Migraine. 2005;45: 283-92.
22. MacGregor EA, Dowson A, Davies PTG. Mouth-Dispersible Aspirin in the Treatment of Migraine: A Placebo-Controlled Study. 2002;42: 249-55.
23. Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2013;2013: CD008783.
24. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Cephalalgia : an international journal of headache 1999;19: 232-40.
25. Diener HC, Montagna P, Gács G, Lyczak P, Schumann G, Zöllner B, et al. Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo. Cephalalgia : an international journal of headache 2006;26: 537-47.
26. Lipton RB, Grosberg B, Singer RP, Pearlman SH, Sorrentino JV, Quiring JN, et al. Efficacy and tolerability of a new powdered formulation of diclofenac potassium for oral solution for the acute treatment of migraine: results from the International Migraine Pain Assessment Clinical Trial (IMPACT). Cephalalgia : an international journal of headache 2010;30: 1336-45.
27. Vécsei L, Gallacchi G, Sági I, Semjén J, Tajti J, Szok D, et al. Diclofenac epolamine is effective in the treatment of acute migraine attacks. A randomized, crossover, double blind, placebo-controlled, clinical study. Cephalalgia : an international journal of headache 2007;27: 29-34.
28. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2013;2013: CD008039.
29. Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB. Efficacy of Nonprescription Doses of Ibuprofen for Treating Migraine Headache. A Randomized Controlled Trial. 2001;41: 665-79.
30. Kellstein D, Lipton R, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans F, Stewart W, et al. Evaluation of a Novel Solubilized Formulation of Ibuprofen in the Treatment of Migraine Headache: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study. 2000;20: 233-43.
31. EMSASI T, Diener H, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, et al. Placebo-Controlled Comparison of Effervescent Acetylsalicylic Acid, Sumatriptan and Ibuprofen in the Treatment of Migraine Attacks. 2004;24: 947-54.
32. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan Jr. RE, Lipton RB. Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine in Combination Versus Ibuprofen for Acute Migraine: Results From a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Single-Dose, Placebo-Controlled Study. 2006;46: 444-53.
33. Misra UK, Jose M, Kalita J. Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo controlled trial. Postgraduate Medical Journal 2004;80: 720-3.
34. Misra UK, Kalita J, Yadav RK. Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine: a randomised placebo-controlled trial. The journal of headache and pain 2007;8: 175-9.
35. Saper J, Dahlof C, So Y, Tfelt-Hansen P, Malbecq W, Loeys T, et al. Rofecoxib in the Acute Treatment of Migraine: A Randomized Controlled Clinical Trial. 2006;46: 264-75.

36. Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S, Granella F, Manzoni GC, Nappi G. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. *International journal of clinical pharmacology research* 1998;18: 145-50.
37. Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;2013: CD009455.
38. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *Jama* 2007;297: 1443-54.
39. Smith TR, Sunshine A, Stark SR, Littlefield DE, Spruill SE, Alexander WJ. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache* 2005;45: 983-91.
40. Wentz AL, Jimenez TB, Dixon RM, Aurora SK, Gold M, Investigators tCS. A double-blind, randomized, placebo-controlled, single-dose study of the cyclooxygenase-2 inhibitor, GW406381, as a treatment for acute migraine. 2008;15: 420-7.
41. Xu H, Han W, Wang J, Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *The journal of headache and pain* 2016;17: 113.
42. Diener HC, Gaul C, Lehmacher W, Weiser T. Aspirin, paracetamol (acetaminophen) and caffeine for the treatment of acute migraine attacks: A systemic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *European journal of neurology* 2022;29: 350-7.
43. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Jr., 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. *Archives of neurology* 1998;55: 210-7.
44. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Elkind AH, Smith TR, Gallagher RM, et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. *Headache* 2005;45: 973-82.
45. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2005;25: 776-87.
46. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE, Jr., Lipton RB. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache* 2006;46: 444-53.
47. Novartis. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin and caffeine with sumatriptan in the acute treatment of migraine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01248468>.
48. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo M, Ciccamese M, Prudenzano MP, Livrea P. Comparison of tolerability and efficacy of a combination of paracetamol + caffeine and sumatriptan in the treatment of migraine attack: a randomized, double-blind, double-dummy, cross-over study. *The journal of headache and pain* 2012;13: 669-75.
49. Coppola M, Yealy DM, Leibold RA. Randomized, Placebo-Controlled Evaluation of Prochlorperazine Versus Metoclopramide for Emergency Department Treatment of Migraine Headache. *Annals of emergency medicine* 1995;26: 541-6.
50. Doğan NÖ, Pekdemir M, Yılmaz S, Yaka E, Karadaş A, Durmuş U, et al. Intravenous metoclopramide in the treatment of acute migraines: A randomized, placebo-controlled trial. 2019;139: 334-9.
51. Jones J, Pack S, Chun E. Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine headache. *The American journal of emergency medicine* 1996;14: 262-4.
52. Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS, Allen CL, Arthur DC. A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. *Annals of emergency medicine* 1990;19: 1083-7.
53. Chen LC, Ashcroft DM. Meta-analysis examining the efficacy and safety of almotriptan in the acute treatment of migraine. *Headache* 2007;47: 1169-77.

54. Pascual J, Falk R, 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. 2000;20: 588-96.
55. Dahlöf C, Tfelt-Hansen P, Massiou H, Fazekas A. Dose finding, placebo-controlled study of oral almotriptan in the acute treatment of migraine. 2001;57: 1811-7.
56. Dowson AJ, Massiou H, Laínez JM, Cabarrocas X. Almotriptan is an effective and well-tolerated treatment for migraine pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2002;22: 453-61.
57. Diener HC, Gendolla A, Gebert I, Beneke M. Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Headache* 2005;45: 874-82.
58. Mathew NT, Finlayson G, Smith TR, Cady RK, Adelman J, Mao L, et al. Early intervention with almotriptan: results of the AEGIS trial (AXERT Early Migraine Intervention Study). *Headache* 2007;47: 189-98.
59. Pascual J, Mateos V, Roig C, Sanchez-Del-Rio M, Jimenez D. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability. *Headache* 2007;47: 1152-68.
60. 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. *European neurology* 2002;47: 99-107.
61. Garcia-Ramos G, MacGregor EA, Hilliard B, Bordini CA, Leston J, Hettiarachchi J. Comparative efficacy of eletriptan vs. naratriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2003;23: 869-76.
62. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, Stovner LJ, Senard JM, Jackson NC, et al. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Eletriptan Steering Committee. Neurology* 2000;54: 156-63.
63. Mathew NT, Schoenen J, Winner P, Muirhead N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan 40 mg versus sumatriptan 100 mg. *Headache* 2003;43: 214-22.
64. Sakai F, Diener HC, Ryan R, Poole P. Eletriptan for the acute treatment of migraine: results of bridging a Japanese study to Western clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2004;20: 269-77.
65. Sandrini G, Färkkilä M, Burgess G, Forster E, Haughie S. Eletriptan vs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. *Neurology* 2002;59: 1210-7.
66. Sheftell F, Ryan R, Pitman V. Efficacy, safety, and tolerability of oral eletriptan for treatment of acute migraine: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study conducted in the United States. *Headache* 2003;43: 202-13.
67. 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. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2002;22: 23-32.
68. Steiner T, Diener H-C, MacGregor E, Schoenen J, Muirhead N, Sikes C. Comparative Efficacy of Eletriptan and Zolmitriptan in the Acute Treatment of Migraine. 2003;23: 942-52.
69. Poolsup N, Leelasangaluk V, Jittangtrong J, Rithlamlert C, Ratanapantamane N, Khanthong M. Efficacy and tolerability of frovatriptan in acute migraine treatment: systematic review of randomized controlled trials. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2005;30: 521-32.
70. Goldstein J, Keywood C. Frovatriptan for the acute treatment of migraine: a dose-finding study. *Headache* 2002;42: 41-8.
71. Rapoport AM, Tepper SJ, Bigal ME, Sheftell FD. The Triptan Formulations. *CNS drugs* 2003;17: 431-47.
72. Ryan R, Géraud G, Goldstein J, Cady R, Keywood C. Clinical efficacy of frovatriptan: placebo-controlled studies. *Headache* 2002;42 Suppl 2: S84-92.
73. Ashcroft DM, Millson D. Naratriptan for the treatment of acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2004;13: 73-82.



74. Klassen A, Elkind A, Asgharnejad M, Webster C, Laurenza A. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Naratriptan S2WA3001 Study Group. *Headache* 1997;37: 640-5.
75. Mathew NT, Asgharnejad M, Peykamian M, Laurenza A. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. The Naratriptan S2WA3003 Study Group. *Neurology* 1997;49: 1485-90.
76. Bates D, Winter P. Efficacy and tolerability of naratriptan tablets (0.1–2.5mg) in the acute treatment of migraine. *European journal of neurology* 1999;5: S48-59.
77. Bomhof M, Paz J, Legg N, Allen C, Vandormael K, Patel K. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. naratriptan 2.5 mg in migraine. *European neurology* 1999;42: 173-9.
78. Schoenen J, Jones M, Kane K, van Assche P, Saiers J. Naratriptan 2.5 mg tablets have a similar efficacy in the acute treatment of migraine as zolmitriptan 2.5 mg tablets, but exhibit a longer duration of action and are better tolerated: results of a comparator study. AAN Toronto 1999 1999.
79. Havanka H, Dahlöf C, Pop PH, Diener HC, Winter P, Whitehouse H, et al. Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. Naratriptan S2WB2004 Study Group. *Clin Ther* 2000;22: 970-80.
80. Ferrari MD, Loder E, McCarroll KA, Lines CR. Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2001;21: 129-36.
81. Teall J, Tuchman M, Cutler N, Gross M, Willoughby E, Smith B, et al. Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo-controlled, outpatient study. Rizatriptan O22 Study Group. *Headache* 1998;38: 281-7.
82. Kramer MS, Matzura-Wolfe D, Polis A, Getson A, Amaraneni PG, Solbach MP, et al. A placebo-controlled crossover study of rizatriptan in the treatment of multiple migraine attacks. Rizatriptan Multiple Attack Study Group. *Neurology* 1998;51: 773-81.
83. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, Giacobozzo M, Paz J, Malbecq W, et al. Oral Rizatriptan Versus Oral Sumatriptan: A Direct Comparative Study in the Acute Treatment of Migraine. 1998;38: 748-55.
84. Inc. MC. Maxalt (rizatriptan) tablets. Physicians Desk Reference Montvale, New Jersey: Medical Economics Company 1999: 1822-7.
85. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, Getson A, Norman B, Block GA, et al. Crossover Comparison of Rizatriptan 5 mg and 10 mg Versus Sumatriptan 25 mg and 50 mg in Migraine. 1998;38: 737-47.
86. Ahrens SP, Farmer MV, Williams DL, Willoughby E, Jiang K, Block GA, et al. Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. Rizatriptan Wafer Protocol 049 Study Group. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1999;19: 525-30.
87. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;2012: CD008615.
88. 160-104. A multicentre, double-blind, placebo controlled, parallel group study of two dose levels of oral eletriptan and two dose levels of oral sumatriptan given for the acute treatment of migraine. Pfizer clinical trial report (unpublished data) 1998.
89. Bussone G, Manzoni GC, Cortelli P, Roncolato M, Fabbri L, Benassuti C. Efficacy and tolerability of sumatriptan in the treatment of multiple migraine attacks. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2000;21: 272-8.
90. Carpay J, Schoenen J, Ahmad F, Kinrade F, Boswell D. Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets in a fast-disintegrating, rapid-release formulation for the acute treatment of migraine: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26: 214-23.
91. Cutler N, Mushet GR, Davis R, Clements B, Whitcher L. Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine: evaluation of three dosage strengths. *Neurology* 1995;45: S5-9.
92. Dahlöf CG, Hauge AW, Olesen J. Efficacy and safety of tonabersat, a gap-junction modulator, in the acute treatment of migraine: a double-blind, parallel-group, randomized study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2009;29 Suppl 2: 7-16.

93. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Elkind AH, Smith TR, Gallagher RM, et al. Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine Versus Sumatriptan Succinate in the Early Treatment of Migraine: Results From the ASSET trial. 2005;45: 973-82.
94. Ishkanian G, Blumenthal H, Webster CJ, Richardson MS, Ames M. Efficacy of sumatriptan tablets in migraineurs self-described or physician-diagnosed as having sinus headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics* 2007;29: 99-109.
95. Jelinski SE, Becker WJ, Christie SN, Ahmad FE, Pryse-Phillips W, Simpson SD. Pain free efficacy of sumatriptan in the early treatment of migraine. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 2006;33: 73-9.
96. Kolodny A, Polis A, Battisti WP, Johnson-Pratt L, Skobieranda F. Comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg tablets and sumatriptan 25 mg and 50 mg tablets. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2004;24: 540-6.
97. Kudrow D, Thomas HM, Ruoff G, Ishkanian G, Sands G, Le VH, et al. Valdecoxib for Treatment of a Single, Acute, Moderate to Severe Migraine Headache. 2005;45: 1151-62.
98. Lines CR, Vandormael K, Malbecq W. A comparison of visual analog scale and categorical ratings of headache pain in a randomized controlled clinical trial with migraine patients. *Pain* 2001;93.
99. Lipton RB, Stewart WF, Cady R, Hall C, O'Quinn S, Kuhn T, et al. Sumatriptan for the Range of Headaches in Migraine Sufferers: Results of the Spectrum Study. 2000;40: 783-91.
100. Nett R, Landy S, Shackelford S, Richardson MS, Ames M, Lener M. Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. *Obstetrics and gynecology* 2003;102: 835-42.
101. Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, Prendergast S. Efficacy and Safety of Sumatriptan Tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the Acute Treatment of Migraine: Defining the Optimum Doses of Oral Sumatriptan. 1998;38: 184-90.
102. Pini LA, Fabbri L, Cavazzuti L. Efficacy and safety of sumatriptan 50 mg in patients not responding to standard care, in the treatment of mild to moderate migraine. The Sumatriptan 50 mg Italian Study Group. *International journal of clinical pharmacology research* 1999;19: 57-64.
103. Sargent J, Kirchner JR, Davis R, Kirkhart B. Oral sumatriptan is effective and well tolerated for the acute treatment of migraine: results of a multicenter study. *Neurology* 1995;45: S10-4.
104. Savani N, Brautaset NJ, Reunanen M, Szirmai I, Ashford EA, Hassani H, et al. A double-blind placebo-controlled study assessing the efficacy and tolerability of 50 mg sumatriptan tablets in the acute treatment of migraine. Sumatriptan Tablets S2CM07 Study Group. *International journal of clinical practice Supplement* 1999;105: 7-15.
105. Sheftell FD, Dahlöf CG, Brandes JL, Agosti R, Jones MW, Barrett PS. Two replicate randomized, double-blind, placebo-controlled trials of the time to onset of pain relief in the acute treatment of migraine with a fast-disintegrating/rapid-release formulation of sumatriptan tablets. *Clin Ther* 2005;27: 407-17.
106. Tfelt-Hansen P, Bach FW, Daugaard D, Tsiropoulos I, Riddersholm B. Treatment with sumatriptan 50 mg in the mild phase of migraine attacks in patients with infrequent attacks: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The journal of headache and pain* 2006;7: 389-94.
107. Winner P, Mannix LK, Putnam DG, McNeal S, Kwong J, O'Quinn S, et al. Pain-free results with sumatriptan taken at the first sign of migraine pain: 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Mayo Clinic proceedings* 2003;78: 1214-22.
108. Group TOsD-dS. Sumatriptan--an oral dose-defining study. *European neurology* 1991;31: 300-5.
109. Dodick DW. Almotriptan Increases Sustained Pain-Free Outcomes in Acute Migraine: Results From Three Controlled Clinical Trials. 2002;42: 21-7.
110. Ensink FB. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. Sumatriptan International Study Group. *Journal of neurology* 1991;238 Suppl 1: S66-9.

111. Geraud G, Olesen J, Pfaffenrath V, Tfelt-Hansen P, Zupping R, Diener HC, et al. Comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan: issues in migraine trial design. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2000;20: 30-8.
112. Goadsby PJ, Zagami AS, Anthony M, Lance JW, Donnan GA, Bladin PF, et al. Oral sumatriptan in acute migraine. *The Lancet* 1991;338: 782-3.
113. Mathew NT, Schoenen J, Winner P, Muirhead N, Sikes CR. Comparative Efficacy of Eletriptan 40 mg Versus Sumatriptan 100 mg. 2003;43: 214-22.
114. 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. 1998;38: 201-7.
115. Nappi G, Sicuteri F, Byrne M, Roncolato M, Zerbini O. Oral sumatriptan compared with placebo in the acute treatment of migraine. *Journal of neurology* 1994;241: 138-44.
116. Patten JP. Clinical experience with oral sumatriptan: a placebo-controlled, dose-ranging study. Oral Sumatriptan Dose-defining Study Group. *Journal of neurology* 1991;238 Suppl 1: S62-5.
117. Pini LA, Sternieri E, Fabbri L, Zerbini O, Bamfi F. High efficacy and low frequency of headache recurrence after oral sumatriptan. The Oral Sumatriptan Italian Study Group. *The Journal of international medical research* 1995;23: 96-105.
118. 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. *The Lancet* 1995;346: 923-6.
119. Visser WH, Terwindt GM, Reines SA, Jiang K, Lines CR, Ferrari MD. Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. Dutch/US Rizatriptan Study Group. *Archives of neurology* 1996;53: 1132-7.
120. Kaniecki R, Ruoff G, Smith T, Barrett PS, Ames MH, Byrd S, et al. Prevalence of migraine and response to sumatriptan in patients self-reporting tension/stress headache. *Current Medical Research and Opinion* 2006;22: 1535-44.
121. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;2012: CD009665.
122. 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. *Annals of emergency medicine* 1995;25: 464-9.
123. Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology* 1994;44: 1587-92.
124. Bousser MG, D'Allens H, Richard A. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of early-morning migraine: a placebo-controlled trial. Early-Morning Migraine Sumatriptan Study Group. *Journal of internal medicine* 1993;234: 211-6.
125. Cady RK, Wendt JK, Kirchner JR, Sargent JD, Rothrock JF, Skaggs H, Jr. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *Jama* 1991;265: 2831-5.
126. 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.
127. Cady RC, Ryan R, Jhingran P, O'Quinn S, Pait DG. Sumatriptan injection reduces productivity loss during a migraine attack: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of internal medicine* 1998;158: 1013-8.
128. Dahlöf C, Hogenhuis L, Olesen J, Petit H, Ribbat J, Schoenen J, et al. Early clinical experience with subcutaneous naratriptan in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. 1998;5: 469-77.
129. 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. The ASASUMAMIG Study Group. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1999;19: 581-8; discussion 42.
130. Diener HC, Tfelt-Hansen P, de Beukelaar F, Ferrari MD, Olesen J, Dahlöf 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 : an international journal of headache* 2001;21: 672-9.
131. Facchinetti F, Bonellie G, Kangasniemi P, Pascual J, Shuaib A. The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine. The Sumatriptan Menstrual Migraine Study Group. *Obstetrics and gynecology* 1995;86: 911-6.
132. Treatment of Migraine Attacks with Sumatriptan. 1991;325: 316-21.
133. Gross ML, Kay J, Turner AM, Hallett K, Cleal AL, Hassani H. Sumatriptan in acute migraine using a novel cartridge system self-injector. United Kingdom Study Group. *Headache* 1994;34: 559-63.
134. Henry P, d'Allens H. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine in patients using dihydroergotamine as prophylaxis. French Migraine Network Bordeaux-Lyon-Grenoble. *Headache* 1993;33: 432-5.
135. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Hansen EW, Krøis EH, Pedersen OS. Introduction of a novel self-injector for sumatriptan. A controlled clinical trial in general practice. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1995;15: 423-9.
136. 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. *Archives of neurology* 1992;49: 1271-6.
137. Mushet GR, Cady RK, Baker CC, Clements B, Gutterman DL, Davis R. Efficacy and tolerability of subcutaneous sumatriptan administered using the IMITREX STATdose System. *Clin Ther* 1996;18: 687-99.
138. Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device. The Sumatriptan Auto-Injector Study Group. *European neurology* 1991;31: 323-31.
139. 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 : an international journal of headache* 1994;14: 291-6.
140. data) SBU. A double-blind, randomised, placebo controlled, crossover study to assess return of headache in patients treated with 6 mg subcutaneous sumatriptan early or late in a migraine attack; with optional open-label doses to assess pattern of use of sumatriptan over the subsequent 72 hour period. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>.
141. Sang CN, Ramadan NM, Wallihan RG, Chappell AS, Freitag FG, Smith TR, et al. LY293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well-tolerated in acute migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2004;24: 596-602.
142. Schulman EA, Cady RK, Henry D, Batenhorst AS, Putnam DG, Watson CB, et al. Effectiveness of Sumatriptan in Reducing Productivity Loss Due to Migraine: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Mayo Clinic proceedings* 2000;75: 782-9.
143. data) Spau. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup, single-attack study of sumatriptan 6 mg injection in the treatment of moderate-to-severe migraine present upon awakening. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>.
144. Winner P, Adelman J, Aurora S, Lener ME, Ames M. Efficacy and tolerability of sumatriptan injection for the treatment of morning migraine: two multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled studies in adults. *Clin Ther* 2006;28: 1582-91.
145. Menshawy A, Ahmed H, Ismail A, Abushouk AI, Ghanem E, Pallanti R, et al. Intranasal sumatriptan for acute migraine attacks: a systematic review and meta-analysis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2018;39: 31-44.
146. Rao AS, Gelaye B, Kurth T, Dash PD, Nitchie H, Peterlin BL. A Randomized Trial of Ketorolac vs Sumatriptan vs Placebo Nasal Spray (KSPN) for Acute Migraine. 2016;56: 331-40.
147. Cady RK, McAllister PJ, Spierings EL, Messina J, Carothers J, Djupesland PG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of breath powered nasal delivery of sumatriptan powder (AVP-825) in the treatment of acute migraine (The TARGET Study). *Headache* 2015;55: 88-100.

148. Djupesland PG, Docekal P. Intranasal sumatriptan powder delivered by a novel breath-actuated bi-directional device for the acute treatment of migraine: A randomised, placebo-controlled study. *Cephalgia : an international journal of headache* 2010;30: 933-42.
149. Wang SJ, Fuh JL, Wu ZA. Intranasal sumatriptan study with high placebo response in Taiwanese patients with migraine. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 2007;70: 39-46.
150. Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. *Headache* 2006;46: 212-22.
151. Ahonen K, Hämäläinen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. *Neurology* 2004;62: 883-7.
152. S2B-340. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate two dose levels (10 mg and 20 mg) of sumatriptan nasal spray in the acute treatment of a migraine attack with an optional repeat dose for headache recurrence. <https://www.gskclinicalstudyregister.com/>.
153. Peikert A, Becker WJ, Ashford EA, Dahlof C, Hassani H, Salonen RJ. Sumatriptan nasal spray: a dose-ranging study in the acute treatment of migraine. *European journal of neurology* 1999;6: 43-9.
154. Diamond S, Elkind AH, Jackson RT, Ryan RE, Debussey S, Asgharnejad MJAofm. Multiple-attack efficacy and tolerability of sumatriptan nasal spray in the treatment of migraine. 1998;7 3: 234-40.
155. Ryan R, Elkind A, Baker CC, Mullican W, DeBussey S, Asgharnejad M. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. Results of two clinical studies. *Neurology* 1997;49: 1225-30.
156. Salonen R, Ashford E, Dahlöf C, Dawson R, Gilhus NE, Lüben V, et al. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. International Intranasal Sumatriptan Study Group. *Journal of neurology* 1994;241: 463-9.
157. A placebo-controlled study of intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. The Finnish Sumatriptan Group and the Cardiovascular Clinical Research Group. *European neurology* 1991;31: 332-8.
158. Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;2014: CD008616.
159. 311CIL/0099. A multicentre, randomised, double-blind trial to compare the efficacy and safety of ZOMIG 2.5 mg, NARAMIG 2.5 mg and placebo in the acute treatment of adult patients with migraine. Astra Zeneca 2000.
160. Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A, Becker WJ, Boes-Hansen S, Färkkilä M. Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. *CNS drugs* 2003;17: 653-67.
161. Dib M, Massiou H, Weber M, Henry P, Garcia-Acosta S, Bousser MG. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. *Neurology* 2002;58: 1660-5.
162. Dowson A, MacGregor E, Purdy R, Becker W, Green J, Levy S. Zolmitriptan Orally Disintegrating Tablet is Effective in the Acute Treatment of Migraine. 2002;22: 101-6.
163. Klapper J, Lucas C, Røsjø Ø, Charlesworth B. Benefits of treating highly disabled migraine patients with zolmitriptan while pain is mild. *Cephalgia : an international journal of headache* 2004;24: 918-24.
164. Loder E, Freitag FG, Adelman J, Pearlman S, Abu-Shakra S. Pain-free rates with zolmitriptan 2.5 mg ODT in the acute treatment of migraine: results of a large double-blind placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2005;21: 381-9.
165. 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. 2000;20: 455-61.
166. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, Mathew NT, Elkind AH, Kudrow DB, et al. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig, 311C90) for the acute treatment of migraine. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose range-finding study. The 017 Clinical Trial Study Group. *Neurology* 1997;49: 1210-8.

167. Ryan RE, Diamond S, Giammarco RAM, Aurora SK, Reed RC, Fletcher PE. Efficacy of Zolmitriptan at Early Time-Points for the Acute Treatment of Migraine and Treatment of Recurrence. *CNS drugs* 2000;13: 215-26.
168. Sakai F, Iwata M, Tashiro K, Itoyama Y, Tsuji S, Fukuuchi Y, et al. Zolmitriptan is effective and well tolerated in Japanese patients with migraine: a dose-response study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2002;22: 376-83.
169. Solomon GD, Cady RK, Klapper JA, Earl NL, Saper JR, Ramadan NM. Clinical efficacy and tolerability of 2.5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. The 042 Clinical Trial Study Group. *Neurology* 1997;49: 1219-25.
170. Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA, Schoenen J, Muirheads N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2003;23: 942-52.
171. Tuchman M, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Efficacy and Tolerability of Zolmitriptan Oral Tablet in the Acute Treatment of Menstrual Migraine. *CNS drugs* 2006;20: 1019-26.
172. Visser WH, Klein KB, Cox RC, Jones D, Ferrari MD. 311C90, a new central and peripherally acting 5-HT<sub>1D</sub> receptor agonist in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, placebo-controlled, dose-range finding study. *Neurology* 1996;46: 522-6.
173. Dahlof C, Diener HC, Goadsby PJ, Massiou H, Olesen J, Schoenen J, et al. Zolmitriptan, a 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonist for the acute oral treatment of migraine: a multicentre, dose-range finding study. *European journal of neurology* 1998;5: 535-43.
174. Dodick DW, Kost J, Assaid C, Lines C, Ho TW. Sustained pain freedom and no adverse events as an endpoint in clinical trials of acute migraine treatments: Application to patient-level data from a trial of the CGRP receptor antagonist, telcagepant, and zolmitriptan. 2011;31: 296-300.
175. Spierings EL, Rapoport AM, Dodick DW, Charlesworth B. Acute treatment of migraine with zolmitriptan 5 mg orally disintegrating tablet. *CNS drugs* 2004;18: 1133-41.
176. Dodick D, Brandes J, Elkind A, Mathew N, Rodichok L. Speed of onset, efficacy and tolerability of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *CNS drugs* 2005;19: 125-36.
177. Gawel M, Aschoff J, May A, Charlesworth BR. Zolmitriptan 5 mg nasal spray: efficacy and onset of action in the acute treatment of migraine--results from phase 1 of the REALIZE Study. *Headache* 2005;45: 7-16.
178. Goadsby PJ, Massiou H, Pascual J, Diener HC, Dahlöf CG, Mateos V, et al. Almotriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Acta neurologica Scandinavica* 2007;115: 34-40.
179. Göbel H, Winter P, Boswell D, Crisp A, Becker W, Hauge T, et al. Comparison of naratriptan and sumatriptan in recurrence-prone migraine patients. Naratriptan International Recurrence Study Group. *Clin Ther* 2000;22: 981-9.
180. Spierings EL, Gomez-Mancilla B, Grosz DE, Rowland CR, Whaley FS, Jirgens KJ. Oral almotriptan vs. oral sumatriptan in the abortive treatment of migraine: a double-blind, randomized, parallel-group, optimum-dose comparison. *Archives of neurology* 2001;58: 944-50.
181. Allais G, Tullo V, Benedetto C, Zava D, Omboni S, Bussone G. Efficacy of frovatriptan in the acute treatment of menstrually related migraine: analysis of a double-blind, randomized, multicenter, Italian, comparative study versus zolmitriptan. *Neurological Sciences* 2011;32: 99-104.
182. Gruffyd-Jones K, Kies B, Middleton A, Mulder LJ, Røsjø Ø, Millson DS. Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine: a randomized, double-blind, international study. *European journal of neurology* 2001;8: 237-45.
183. Gallagher RM, Dennish G, Spierings ELH, Chitra R. A Comparative Trial of Zolmitriptan and Sumatriptan for the Acute Oral Treatment of Migraine. 2000;40: 119-28.
184. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;4: CD008541.
185. Derosier F, Sheftell F, Silberstein S, Cady R, Ruoff G, Krishen A, et al. Sumatriptan-Naproxen and Butalbital: A Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. 2012;52: 530-43.

186. Lipton RB, Stewart WF, editors. Acute migraine therapy: Do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache*; 1999.
187. Mannix LK, Martin VT, Cady RK, Diamond ML, Lener SE, White JD, et al. Combination Treatment for Menstrual Migraine and Dysmenorrhea Using Sumatriptan–Naproxen: Two Randomized Controlled Trials. *Obstetrics & Gynecology* 2009;114.
188. Mathew NT, Landy S, Stark S, Tietjen GE, Derosier FJ, White J, et al. Fixed-Dose Sumatriptan and Naproxen in Poor Responders to Triptans With a Short Half-Life. 2009;49: 971-82.
189. Silberstein SD, Mannix LK, Goldstein J, Couch JR, Byrd SC, Ames MH, et al. Multimechanistic (sumatriptan-naproxen) early intervention for the acute treatment of migraine. 2008;71: 114-21.
190. Gao B, Yang Y, Wang Z, Sun Y, Chen Z, Zhu Y, et al. Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: Evidence From Randomized Controlled Trials. *Frontiers in pharmacology* 2019;10: 1577.
191. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: A double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. 2014;34: 114-25.
192. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2019;394: 737-45.
193. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, et al. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *The New England journal of medicine* 2019;381: 142-9.
194. Lipton RB. Safety and Efficacy Study in Adult Subjects With Acute Migraines. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03235479>, last accessed on 06/03/2023 2018.
195. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, et al. Ubrogapant for the Treatment of Migraine. *The New England journal of medicine* 2019;381: 2230-41.
196. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, et al. Effect of Ubrogapant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;322: 1887-98.
197. Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, et al. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogapant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2016;36: 887-98.
198. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, Nickoloff S, Storch D, Jackson W, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2019;14: e0212785.
199. Forssman B, Lindblad CJ, Zbornikova V. Atenolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1983;23: 188-90.
200. Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, Jäverfalk T, Hellman P, Akesson JA, et al. Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. *Headache* 1987;27: 372-4.
201. van de Ven LL, Franke CL, Koehler PJ. Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1997;17: 596-9.
202. Li P. Double-blind therapeutic effect of beta-blockers on menopausal migraine. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases* 2006;9: 120–1.
203. Siniatchkin M, Andrasik F, Kropp P, Niederberger U, Strenge H, Averkina N, et al. Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2007;27: 1024-32.
204. Yang Y, Wang G. Observation on the efficacy of propranolol in preventing menopausal migraine. *Chinese Journal of Misdiagnosis* 2006;6: 4760-1.
205. Borgesen SE, Nielsen JL, Moller CE. Prophylactic treatment of migraine with propranolol. A clinical trial. *Acta neurologica Scandinavica* 1974;50: 651-6.

206. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang SJ, et al. Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *Journal of neurology* 2004;251: 943-50.
207. Johnson RH, Hornabrook RW, Lambie DG. Comparison of mefenamic acid and propranolol with placebo in migraine prophylaxis. *Acta neurologica Scandinavica* 1986;73: 490-2.
208. Mikkelsen B, Pedersen KK, Christiansen LV. Prophylactic treatment of migraine with tolfenamic acid, propranolol and placebo. *Acta neurologica Scandinavica* 1986;73: 423-7.
209. Pradalier A, Serratrice G, Collard M, Hirsch E, Feve J, Masson M, et al. Long-acting propranolol in migraine prophylaxis: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1989;9: 247-53.
210. Standnes B. The prophylactic effect of timolol versus propranolol and placebo in common migraine: beta-blockers in migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1982;2: 165-70.
211. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2014;34: 523-32.
212. Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasneimi P, Hakkarainen H, Olesen J. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta neurologica Scandinavica* 1984;69: 1-8.
213. Wideroe TE, Vigander T. Propranolol in the treatment of migraine. *British medical journal* 1974;2: 699-701.
214. Wörz R, Reinhardt-Benmalek B, Föh M, Grotemeyer KH, Scharafinski HW. [Prevention of migraine using bisoprolol. Results of a double-blind study versus metoprolol]. *Fortschritte der Medizin* 1992;110: 268-72.
215. Yuan Q, Lu X. Preliminary randomized controlled trial of topiramate and propranolol to prevent migraine attacks. *Huaxi Pharmaceutical Journal* 2005;20: 182 -3.
216. Nambiar NJ, Aiyappa C, Srinivasa R. Oral riboflavin versus oral propranolol in migraine prophylaxis: An open label randomized controlled trial. 2011;16: 223-9.
217. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PloS one* 2015;10: e0130733.
218. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;289: 65-9.
219. Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, Evers S, Straube A, Schumacher H, et al. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2009;29: 921-7.
220. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2019;160: 762-72.
221. Diamond S, Freitag F. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Headache Q* 1993;4: 169-72.
222. Frenken CW, Nuijten ST. Flunarizine, a new preventive approach to migraine. A double-blind comparison with placebo. *Clinical neurology and neurosurgery* 1984;86: 17-20.
223. Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. *Headache* 1981;21: 235-9.
224. Mentenopoulos G, Manafi T, Logothetis J, Bostantzopoulou S. Flunarizine in the prevention of classical migraine: a placebo-controlled evaluation. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1985;5 Suppl 2: 135-40.
225. Pini LA, Ferrari A, Guidetti G, Galetti G, Sternieri E. Influence of flunarizine on the altered electronystagmographic (ENG) recordings in migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1985;5 Suppl 2: 173-5.



226. Sørensen PS, Hansen K, Olesen J. A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1986;6: 7-14.
227. Sørensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, Kinge E, Iversen H, Alslev T, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache* 1991;31: 650-7.
228. Bordini CA, Arruda MA, Ciciarelli MC, Speciali JG. Propranolol vs flunarizine vs flunarizine plus propranolol in migraine without aura prophylaxis. A double-blind trial. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 1997;55: 536-41.
229. Ludin HP. Flunarizine and propranolol in the treatment of migraine. *Headache* 1989;29: 219-24.
230. Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2002;22: 209-21.
231. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 1992;19: 340-5.
232. Shimell CJ, Fritz VU, Levien SL. A comparative trial of flunarizine and propranolol in the prevention of migraine. *S Afr Med J* 1990;77: 75-7.
233. Soyka D, Oestreich W. Therapeutic effectiveness of flunarizine and propranolol in the interval therapy of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1987;7: 467-8.
234. Soyka D, Oestreich W. Flunarizine versus propranolol in migraine prophylaxis—A multicenter double-blind study in 12 hospitals. *Nervenheilkunde* 1987;6: 177-83.
235. Luo N, Di W, Zhang A, Wang Y, Ding M, Qi W, et al. A randomized, one-year clinical trial comparing the efficacy of topiramate, flunarizine, and a combination of flunarizine and topiramate in migraine prophylaxis. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2012;13: 80-6.
236. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;2013: Cd010610.
237. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for Migraine Prevention A Randomized Controlled Trial. *Jama* 2004;291: 965-73.
238. de Tommaso M, Marinazzo D, Nitti L, Pellicoro M, Guido M, Serpino C, et al. Effects of levetiracetam vs topiramate and placebo on visually evoked phase synchronization changes of alpha rhythm in migraine. *Clinical Neurophysiology* 2007;118: 2297-304.
239. Diener H-C, Agosti R, Allais G, Bergmans P, Bussone G, Davies B, et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2007;6: 1054-62.
240. Edwards KR, Glantz MJ, Norton JA, Cross N. Prophylactic treatment of episodic migraine with topiramate: a double-blind, placebo-controlled trial in 30 patients. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2000;20: 265-435.
241. Gupta P, Singh S, Goyal V, Shukla G, Behari M. Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache* 2007;47: 402-12.
242. Lipton RB, Silberstein S, Dodick D, Cady R, Freitag F, Mathew N, et al. Topiramate intervention to prevent transformation of episodic migraine: The topiramate INTREPID study. *Headache* 2011;51: 18-30.
243. Mei D, Capuano A, Vollono C, Evangelista M, Ferraro D, Tonali P, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study. *Neurological Sciences* 2004;25: 245-50.
244. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, Group ftM-S. Topiramate in Migraine Prevention: Results of a Large Controlled Trial. *Archives of neurology* 2004;61: 490-5.
245. Silberstein SD, Hulihan J, Rezaul Karim M, Wu S-C, Jordan D, Karvois D, et al. Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: A randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study. *Clinical Therapeutics* 2006;28: 1002-11.

246. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in Migraine Prevention: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2001;41: 968-75.
247. Cui XY, Sun SM, Liu J, Wu QY, Zhang JF, Li X. The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences* 2020;24: 5734-41.
248. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1994;44: 647-51.
249. Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2014;24: 1289-97.
250. Sadeghian H, Motiei-Langroudi R. Comparison of Levetiracetam and sodium Valproate in migraine prophylaxis: A randomized placebo-controlled study. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2015;18: 45-8.
251. Afshari D, Rafizadeh S, Rezaei M. A comparative study of the effects of low-dose topiramate versus sodium valproate in migraine prophylaxis. *The International journal of neuroscience* 2012;122: 60-8.
252. Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R, Lanciotti C, Luconi R, Capecci M, et al. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. *Clinical neuropharmacology* 2005;28: 277-9.
253. Krymchantowski AV, Jevoux CC. Topiramate vs divalproex sodium in the preventive treatment of migraine: a prospective "real-world" study. *Headache* 2011;51: 554-8.
254. Khani S, Hejazi SA, Yaghoubi M, Sharifipour E. Comparative study of magnesium, sodium valproate, and concurrent magnesium-sodium valproate therapy in the prevention of migraine headaches: a randomized controlled double-blind trial. *The journal of headache and pain* 2021;22: 21.
255. Rahimdel A, Zeinali A, Yazdian-Anari P, Hajizadeh R, Arefnia E. Effectiveness of Vitamin B2 versus Sodium Valproate in Migraine Prophylaxis: a randomized clinical trial. *Electronic physician* 2015;7: 1344-8.
256. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;2013: Cd010608.
257. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1997;17: 109-12.
258. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1973;36: 684-90.
259. Mathew NT. Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. *Headache* 1981;21: 105-9.
260. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Archives of neurology* 1987;44: 486-9.
261. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MF. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2016;87: 1127-32.
262. Wang F, Wang J, Cao Y, Xu Z. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for the prevention of migraine and vestibular migraine: a systematic review and meta-analysis. *Regional anesthesia and pain medicine* 2020;45: 323-30.
263. Dos Santos JBR, da Silva MRR. Small molecule CGRP receptor antagonists for the preventive treatment of migraine: A review. *European journal of pharmacology* 2022;922: 174902.
264. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2021;397: 51-60.

265. Tao X, Yan Z, Meng J, Wang W, Dai Q, Zhou Q, et al. The efficacy and safety of atogepant for the prophylactic treatment of migraine: evidence from randomized controlled trials. *The journal of headache and pain* 2022;23: 19.
266. Allergan. NCT03700320; Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Treatment With Atogepant 60 mg Daily for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03700320> 2021.
267. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, Guo H, Miceli R, Severt L, et al. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *The New England journal of medicine* 2021;385: 695-706.
268. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *The Lancet Neurology* 2020;19: 727-37.
269. Okoli GN, Rabbani R, Kashani HH, Wierzbowski AK, Neilson C, Mansouri B, et al. Vitamins and Minerals for Migraine Prophylaxis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 2019;46: 224-33.
270. Tarighat Esfanjani A, Mahdavi R, Ebrahimi Mameghani M, Talebi M, Nikniaz Z, Safaiyan A. The effects of magnesium, L-carnitine, and concurrent magnesium-L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis. *Biological trace element research* 2012;150: 42-8.
271. Mahdavi R, Tarighat Esfanjani A, Ebrahimi M, Talebi M, Ghaem Maghami SJ. Effects of oral magnesium for migraine prophylaxis. *Pharm Sci* 2009;15: 103-8.
272. Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, Kula M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnesium research* 2008;21: 101-8.
273. Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1996;16: 257-63.
274. Khorvash F, Bagheri L, Ghasemi M, Ghaed-Amini A, Maracy MR. Coenzyme q10 in migraine prophylaxis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical trial. *J Isfahan Med School* 2016;33: 1904-11.
275. Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. 2005;64: 713-5.
276. Liampas IN, Siokas V, Aloizou AM, Tsouris Z, Dastamani M, Aslanidou P, et al. Pyridoxine, folate and cobalamin for migraine: A systematic review. *Acta neurologica Scandinavica* 2020;142: 108-20.
277. Liampas I, Siokas V, Brotis A, Vikelis M, Dardiotis E. Endogenous Melatonin Levels and Therapeutic Use of Exogenous Melatonin in Migraine: Systematic Review and Meta-Analysis. *Headache* 2020;60: 1273-99.
278. Richer L, Billingham L, Lindsell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;4: Cd005220.
279. 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, crossover study. *Neurology* 1997;48: 103-7.
280. Lewis DW, Winner P, Hershey AD, Wasiewski WW, Committee obotAMS. Efficacy of Zolmitriptan Nasal Spray in Adolescent Migraine. *Pediatrics* 2007;120: 390-6.
281. Jeric M, Surjan N, Jelacic Kadic A, Riva N, Puljak L. Treatment of acute migraine attacks in children with analgesics on the World Health Organization Essential Medicines List: A systematic review and GRADE evidence synthesis. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2018;38: 1592-607.
282. Shamlilian TA, Kane RL, Ramakrishnan R, Taylor FR. Migraine in Children: Preventive Pharmacologic Treatments. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 2013.
283. Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson LM, Salk SE, Reince RH, Elin RJ. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003;43: 601-10.

284. Locher C, Kossowsky J, Koechlin H, Lam TL, Barthel J, Berde CB, et al. Efficacy, Safety, and Acceptability of Pharmacologic Treatments for Pediatric Migraine Prophylaxis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA pediatrics* 2020;174: 341-9.
285. Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, Locher H, Dijkstra N, Arts WF. Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: a preliminary placebo-controlled, randomised, double-blind, cross-over trial. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2010;30: 1426-34.
286. MacLennan, Suzanna C., Wade FM, Forrest KML, Ratanayake PD, Fagan E, Antony J. High-Dose Riboflavin for Migraine Prophylaxis in Children: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. 2008;23: 1300-4.
287. Talebian A, Soltani B, Banafshe HR, Moosavi GA, Talebian M, Soltani S. Prophylactic effect of riboflavin on pediatric migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Electronic physician* 2018;10: 6279-85.
288. McKinley EC, Lay CL, Rosenson RS, Chen L, Chia V, Colantonio LD, et al. Risk for ischemic stroke and coronary heart disease associated with migraine and migraine medication among older adults. *The journal of headache and pain* 2021;22: 124.
289. Li H, Mawanda F, Mitchell L, Zhang X, Goodloe R, Vincent M, et al. Potential Channeling Bias in the Evaluation of Cardiovascular Risk: The Importance of Comparator Selection in Observational Research. *Pharmaceutical medicine* 2022;36: 247-59.
290. BCFI/CBIP. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. <https://www.bcfibe.nl/chapters> [last accessed: 01/06/2023].
291. Brayfield A. *Martindale: The Complete Drug Reference (40th ed.)*. London: Pharmaceutical Press; 2020.
292. BCFI/CBIP. De suggestie van een negatieve invloed van paracetamol op wheezing of astma bij jonge kinderen, wordt verder verzwakt. *Folia Pharmacotherapeutica* april 2017.
293. BCFI/CBIP. Recent systematisch overzicht van de literatuur naar de ongewenste effecten van paracetamol. *Folia Pharmacotherapeutica* april 2015.
294. BCFI/CBIP. Hoofdpijn door overmatig gebruik van analgetica en antimigrainemiddelen. *Folia Pharmacotherapeutica* februari 2006.
295. BCFI/CBIP. AINS: néphrotoxicité chez de jeunes adultes en bonne santé. *Folia Pharmacotherapeutica* août 2020.
296. BCFI/CBIP. Reizen en geneesmiddelen: belangrijkste wijzigingen ten opzichte van 2018, en twee nieuwe items (fotodermatosen door geneesmiddelen; hoogteziekte). *Folia Pharmacotherapeutica* mei 2019.
297. BCFI/CBIP. Hyponatriëmie van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* juni 2016.
298. BCFI/CBIP. Geneesmiddelen als mogelijke oorzaak van perifere neuropathie. *Folia Pharmacotherapeutica* februari 2015.
299. BCFI/CBIP. Traitement des migraines pendant la grossesse. *Folia Pharmacotherapeutica* avril 2022.
300. BCFI/CBIP. Gynaecomastie van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* oktober 2018.
301. BCFI/CBIP. Tremblements d'origine médicamenteuse. *Folia Pharmacotherapeutica* janvier 2018.
302. BCFI/CBIP. Grossesse et allaitement: prise en charge des nausées et vomissements *Folia Pharmacotherapeutica* mars 2020.
303. BCFI/CBIP. Het serotoninesyndroom. *Folia Pharmacotherapeutica* mei 2016.
304. BCFI/CBIP. Droge ogen door geneesmiddelen. *Folia Pharmacotherapeutica* mei 2021.
305. BCFI/CBIP. Alopecia en geneesmiddelen. *Folia Pharmacotherapeutica* juli 2016.
306. BCFI/CBIP. Bewegingsstoornissen door medicatie. *Folia Pharmacotherapeutica* april 2021.
307. BCFI/CBIP. Tremor van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* januari 2018.
308. BCFI/CBIP. Abus de venlafaxine. *Folia Pharmacotherapeutica* février 2020.

309. BCFI/CBIP. ISRS et ISRN en fin de grossesse: risque d'hémorragie de délivrance. Folia Pharmacotherapeutica mai 2020.
310. BCFI/CBIP. Lamotrigine: ernstige huidreacties voorkomen Folia Pharmacotherapeutica januari 2020.
311. BCFI/CBIP. Médicaments pouvant provoquer une incontinence urinaire. Folia Pharmacotherapeutica décembre 2015.
312. BCFI/CBIP. Effets indésirables de la mélatonine. Folia Pharmacotherapeutica avil 2019.
313. BCFI/CBIP. Priapisme d'origine médicamenteuse. Folia Pharmacotherapeutica octobre 2021.
314. BCFI/CBIP. Crampes musculaires: la quinine toujours à déconseiller, le magnésium n'est pas à recommander. Folia Pharmacotherapeutica avril 2018.
315. BCFI/CBIP. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP): publications récentes et situation actuelle. Folia Pharmacotherapeutica novembre 2016.





Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,  
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

[Impression](#) : INAMI