Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Réunion de consensus – 25 mai 2023

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

Rapport du jury

Texte complet (version longue)

Promoteur

Monsieur F. VANDENBROUCKE, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président : G. HANS
Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)
Membres : M. BAUVAL, G. BEUKEN, P. BOGAERTS, A. BOURDA, T. CHRISTIAENS, C. de GALOCSY, T. DE GROOTE, T. DE RIJDT, J. DE SMEDT, V. DE VLEESSCHAUWER, P. DIELEMAN, P. DRIELSMA, H. DUBOIS, T. DUJARDIN, A. DUPONT, N. ECHEMENT, S. GEURTS, L. HERRY, C. HUYGHEBAERT, G.-A. MAFTEI, S. MARIEN, J. NORTIER, J. PEN, R. RADERMECKER, L. RENIER, R. RUTSAERT, J. SAEVELS, A. SANTI, A. SMITS, J. STOKX, K. VALGAEREN, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, S. VASSEUR, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation

Président : G. HANS
Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)
Experts : K. PAEMELEIRE, J. SCHOENEN
Représentants du groupe bibliographique : A. BAITAR, B. BOSIER, G. GOESAERT, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER
Président du jury : I. LEUNCKENS
Membre CEM : K. VAN HAECHT
INAMI : L. GRYPDONCK, E. SOETE

Groupe bibliographique

BCFI/CBIP (orateurs lors de la réunion de consensus : A. BAITAR, B. BOSIER, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER)

Experts (orateurs)

C. ANDREE, G. HANS, K. PAEMELEIRE, J. SCHOENEN, G. TERWINDT, M. VALERIANI, M. VAN DE CASTEELE, M. VANDENHEEDE, A. VAN DYCKE, J. VERSIJPT

Préparation pratique

H. BEYERS, Direction Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable : B. COLLIN, INAMI, avenue Galilée 5/01, 1210 Bruxelles

Réunion de consensus

24 mai 2023

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

Rapport du jury
Texte complet (version longue)

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par CBIP), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be : Thèmes – Qualité des soins – Qualité des soins Médicaments - Réunions de consensus).
Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, avenue Galilée 5/01 à 1210 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv-inami.fgov.be).

Composition du jury

Représentants des médecins

Virginie Bedoret (médecin généraliste)
Souraya El Sankari (neurologue) Vice-président
Jean Jacquy (neurologue)
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
Marie-Anne van Bogaert (médecin généraliste)
Sophie Wouters (pédiatre)

Représentants des organismes assureurs

Céline De Spiegeleire
Ruud Saerens

Représentants des pharmaciens

Jan Saevels
Charlotte Verrue

Représentants d'autres professionnels de la santé

Haya Boshart (psychologue)
Willem De Hertogh (kinésithérapeute)

Représentant du public

Claire Vanderick
Monique Ver Berne

Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS **1**

INTRODUCTION **3**

i.1. Méthodologie de la réunion de consensus 4
i.2. GRADE 5
i.3. Aperçu des questions 6
i.4. Définitions 8
i.5. Aperçu des spécialités 12
i.6. Réflexions critiques du groupe bibliographique 13
i.6.1. Portée de la revue 13
i.6.1.1. Populations 13
i.6.1.2. Interventions 13
i.6.2. Remarques générales 15
i.6.2.1. Stratégie de recherche 15
i.6.2.2. Meta-analyses 16
i.6.2.3. Statistiquement significatif versus cliniquement relevant 16
i.6.3. Guides de pratique cliniques 18
i.6.4. Traitement aigu chez l'adulte 18
i.6.4.1. Population 18
i.6.4.2. Études à dose unique 20
i.6.4.3. Effets indésirables 20
i.6.4.4. Céphalées dues à la surconsommation de médicaments 21
i.6.4.5. Critères d'évaluation 21
i.6.5. Traitement préventif chez l'adulte 22
i.6.6. Traitement aigu et préventif chez les enfants et adolescents 22
i.6.7. Sécurité cardiovasculaire chez les personnes âgées 23
i.7. Chiffres sur l'usage des médicaments dans le traitement de la migraine (Van de Casteele 2023) 25
i.7.1. Introduction 25
i.7.2. Triptans 26
i.7.3. Anti-CGRP 30
Afin de connaître les dépenses annuelles de la classe des anti-CGRP, le montant de 29,9 million € a été calculé sur base d'extrapolations de dépenses incomplètes à une période de 12 mois de AIMOVIG (juin 2021 – mai 2022) ainsi qu'à une période de 11 mois pour EMGALITY et AJOVY (juillet 2021 – mai 2022). 31
i.7.4. Conclusion 31

CONCLUSIONS **32**

Partie 1. Introduction générale sur la migraine 33
1.1. Qu'est-ce que la migraine ? Comment la diagnostiquer ? Comment la différencier des autres céphalées ? Quels sont les différents types de migraines ? 34
1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? 34
1.1.2. Avis de l'expert (Schoenen 2023) *(texte complet voir Brochure orateurs)* 34
1.1.2.1. Qu'est-ce la migraine ? 34
1.1.2.2. Comment diagnostiquer la migraine ? 37
1.1.2.3. Quels sont les différents types de migraine? 38
1.1.2.4. Comment distinguer la migraine d'autres céphalées et maladies ? 40
1.1.2.5. Conclusions 44
1.1.3. Conclusion du jury 44
1.2. Quelles sont les causes/déclencheurs possibles de (ces différentes formes de) migraines et des crises de migraine ? 48
1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? 48

1.2.2. Avis de l'expert (Schoenen 2023) *(texte complet voir Brochure orateurs)* ... 48
1.2.2.1. Quels sont les facteurs déclencheurs et aggravants de la migraine ? ... 48
1.2.2.2. Quelles sont les causes des migraines ? ... 49
1.2.2.3. Conclusions ... 54
1.2.3. Conclusion du jury ... 55
Partie 2. Traitement préventif et aigu ... 57
2.1. Quels traitements et/ou quelles classes pharmaceutiques ont un effet prouvé sur les crises de migraine ? ... *58*
2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? ... 58
2.1.1.1. Que disent les guides de pratique ? ... 58
2.1.1.2. Que disent les études ? ... 61
2.1.1.2.1. Paracétamol ... 61
2.1.1.2.1.1. Paracétamol versus placebo ... 61
2.1.1.2.2. Acide acétylsalicylique ... 62
2.1.1.2.2.1. Acide acétylsalicylique versus placebo ... 62
2.1.1.2.2.2. Acide acétylsalicylique versus ibuprofène ... 63
2.1.1.2.2.3. Acide acétylsalicylique versus sumatriptan ... 64
2.1.1.2.3. AINS ... 64
2.1.1.2.3.1. Diclofénac versus placebo ... 64
2.1.1.2.3.2. Ibuprofène versus placebo ... 65
2.1.1.2.3.3. Naproxène versus placebo ... 67
2.1.1.2.3.4. Diclofénac versus sumatriptan ... 68
2.1.1.2.3.5. Ibuprofène versus rizatriptan ... 69
2.1.1.2.3.6. Ibuprofène versus sumatriptan ... 69
2.1.1.2.3.7. Naproxène versus sumatriptan ... 70
2.1.1.2.3.8. Naproxène versus naratriptan ... 70
2.1.1.2.4. Associations avec la caféine ... 71
2.1.1.2.4.1. Paracétamol + AAS + caféine versus placebo ... 71
2.1.1.2.4.2. Paracétamol + AAS + caféine versus paracétamol + AAS ... 71
2.1.1.2.4.3. Paracétamol + AAS + caféine versus paracétamol ... 72
2.1.1.2.4.4. Paracétamol + AAS + caféine versus AAS ... 73
2.1.1.2.4.5. Paracétamol + AAS + caféine versus ibuprofène ... 74
2.1.1.2.4.6. Paracétamol + AAS + caféine versus sumatriptan ... 74
2.1.1.2.4.7. Paracétamol + caféine versus sumatriptan ... 75
2.1.1.2.5. Antiémétiques ... 76
2.1.1.2.5.1. Métoclopramide versus placebo ... 76
2.1.1.2.5.2. Métoclopramide versus paracétamol ... 76
2.1.1.2.6. Triptans ... 77
2.1.1.2.6.1. Almotriptan versus placebo ... 77
2.1.1.2.6.2. Elétriptan versus placebo ... 77
2.1.1.2.6.3. Frovatriptan versus placebo ... 78
2.1.1.2.6.4. Naratriptan versus placebo ... 79
2.1.1.2.6.5. Rizatriptan versus placebo ... 79
2.1.1.2.6.6. Sumatriptan (oral) versus placebo ... 80
2.1.2. Avis de l'expert (Versijpt 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* ... 102
2.1.3. Conclusion du jury ... 103
2.2. Quels traitements et/ou quelles classes pharmaceutiques ont un effet prouvé dans la prévention de la migraine (crises) ? ... *105*
2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? ... 105
2.2.1.1. Que disent les guides de pratique ? ... 105
2.2.1.1.1. Prévention pharmacologique ... 105
2.2.1.1.2. Maux de tête dus à la surconsommation de médicaments ... 107
2.2.1.2. Que disent les études ? ... 109
2.2.1.2.1. Bêta-bloquants ... 109
2.2.1.2.1.1. Aténolol versus placebo ... 109

2.2.1.2.1.2. Bisoprolol versus placebo ... 109
2.2.1.2.1.3. Métoprolol versus placebo ... 109
2.2.1.2.1.4. Propranolol versus placebo ... 110
2.2.1.2.1.5. Timolol versus placebo ... 111
2.2.1.2.1.6. Métoprolol versus bisoprolol ... 111
2.2.1.2.1.7. Propranolol versus métoprolol ... 111
2.2.1.2.1.8. Timolol versus propranolol ... 112
2.2.1.2.1.9. Propranolol versus topiramaat ... 112
2.2.1.2.1.10. Propranolol versus riboflavine ... 112
2.2.1.2.2. Sartans ... 113
2.2.1.2.2.1. Candésartan versus placebo ... 113
2.2.1.2.2.2. Telmisartan versus placebo ... 113
2.2.1.2.3. Les antagonistes du calcium ... 114
2.2.1.2.3.1. Vérapamil versus contrôle ... 114
2.2.1.2.3.2. Flunarizine versus placebo ... 114
2.2.1.2.3.3. Flunarizine versus métoprolol ... 114
2.2.1.2.3.4. Flunarizine versus propranolol ... 115
2.2.1.2.3.5. Flunarizine versus topiramate ... 115
2.2.1.2.4. Antiépileptiques ... 116
2.2.1.2.4.1. Topiramate versus placebo ... 116
2.2.1.2.4.2. Topiramate versus amitriptyline ... 117
2.2.1.2.4.3. Valproate versus placebo ... 118
2.2.1.2.4.4. Valproate versus topiramate ... 118
2.2.1.2.4.5. Valproate versus magnésium ... 118
2.2.1.2.4.6. Valproate versus riboflavine ... 119
2.2.1.2.4.7. Lamotrigine versus placebo ... 119
2.2.1.2.5. Antidépresseurs ... 120
2.2.1.2.5.1. Amitriptyline versus placebo ... 120
2.2.1.2.5.2. Amitriptyline versus mélatonine ... 120
2.2.1.2.5.3. Venlafaxine ... 120
2.2.1.2.6. Gépants ... 121
2.2.1.2.6.1. Rimégépant versus placebo ... 121
2.2.1.2.6.2. Atogépant 10 mg versus placebo ... 121
2.2.1.2.6.3. Atogépant 30 mg versus placebo ... 122
2.2.1.2.6.4. Atogépant 60 mg versus placebo ... 122
2.2.1.2.7. Compléments ... 123
2.2.1.2.7.2. Coenzyme Q10 versus placebo ... 123
2.2.1.2.7.3. Riboflavine versus placebo ... 124
2.2.1.2.7.4. Acide folique (vitamine B9) versus placebo ... 124
2.2.1.2.7.5. Mélatonine versus placebo ... 124
2.2.2. Avis de l'expert (Paemeleire 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* ... 125
2.2.2.1. Introduction ... 125
2.2.2.2. Commentaires sur les résultats des études cliniques ... 126
2.2.2.3. Guides de pratique (internationaux) et informations de sécurité ... 126
2.2.3. Conclusion du jury ... 128
2.3. Quels sont les éventuels effets indésirables des traitements (y compris après utilisation à long terme) ... 131
2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ? ... 131
2.3.1.1. Aspects sur la sécurité cardiovasculaire chez les patients migraineux âgés : résumé et conclusions de la revue de la littérature ... 131
2.3.1.2. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP : Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium (BCFI 2023a), BCFI/CBIP : Folia Pharmacotherapeutica, Martindale : The complete drug reference, 40th edition (Brayfield 2020)) ... 132
2.3.1.2.1. Paracétamol ... 132
2.3.1.2.1.1. Contre-indications ... 132

2.3.1.2.1.2. Effets indésirables ... 132
2.3.1.2.1.3. Interactions ... 133
2.3.1.2.1.4. Précautions particulières ... 134
2.3.1.2.1.5. Populations spéciales ... 134
2.3.1.2.2. Acide acétylsalicylique ... 135
2.3.1.2.2.1. Contre-indications ... 135
2.3.1.2.2.2. Effets indésirables ... 135
2.3.1.2.2.3. Interactions ... 136
2.3.1.2.2.4. Précautions particulières ... 136
2.3.1.2.2.5. Populations spéciales ... 137
2.3.1.2.3. AINS ... 137
2.3.1.2.3.1. Contre-indications ... 137
2.3.1.2.3.2. Effets indésirables ... 138
2.3.1.2.3.3. Interactions ... 139
2.3.1.2.3.4. Précautions particulières ... 140
2.3.1.2.3.5. Populations spéciales ... 141
2.3.1.2.4. Associations du paracétamol et ou de l'acétylsalicylique acide avec la caféine ... 142
2.3.1.2.4.1. Effets indésirables ... 142
2.3.1.2.4.2. Interactions ... 143
2.3.1.2.4.3. Précautions particulières ... 143
2.3.1.2.4.4. Populations spéciales ... 143
2.3.1.2.5. Gastroprocinetiques ... 144
2.3.1.2.5.1. Contre-indications ... 144
2.3.1.2.5.2. Effets indésirables ... 144
2.3.1.2.5.3. Interactions ... 144
2.3.1.2.5.4. Précautions particulières ... 145
2.3.1.2.5.5. Populations spéciales ... 145
2.3.1.2.6. Triptans ... 147
2.3.1.2.6.1. Contre-indications ... 147
2.3.1.2.6.2. Effets indésirables ... 147
2.3.1.2.6.3. Interactions ... 148
2.3.1.2.6.4. Précautions particulières ... 149
2.3.1.2.6.5. Populations spéciales ... 149
2.3.1.2.7. Antagonistes du récepteur du CGRP ... 149
2.3.1.2.7.1. Effets indésirables ... 149
2.3.1.2.7.2. Interactions ... 150
2.3.1.2.7.3. Précautions particulières ... 150
2.3.1.2.7.4. Populations spéciales ... 150
2.3.1.2.8. Bêta-bloquants ... 150
2.3.1.2.8.1. Contre-indications ... 150
2.3.1.2.8.2. Effets indésirables ... 150
2.3.1.2.8.3. Interactions ... 151
2.3.1.2.8.4. Précautions particulières ... 151
2.3.1.2.8.5. Populations spéciales ... 152
2.3.1.2.9. Sartans ... 152
2.3.1.2.9.1. Contre-indications ... 152
2.3.1.2.9.2. Effets indésirables ... 153
2.3.1.2.9.3. Interactions ... 153
2.3.1.2.9.4. Précautions particulières ... 153
2.3.1.2.9.5. Populations spéciales ... 154
2.3.1.2.10. Verapamil ... 154
2.3.1.2.10.1. Contre-indications ... 154
2.3.1.2.10.2. Effets indésirables ... 154
2.3.1.2.10.3. Interactions ... 155
2.3.1.2.10.4. Populations spéciales ... 155

2.3.1.2.11. Flunarizine 155
2.3.1.2.11.1. Contre-indications 155
2.3.1.2.11.2. Effets indésirables 156
2.3.1.2.11.3. Interactions 156
2.3.1.2.11.4. Populations spéciales 156
2.3.1.2.12. Antidépresseurs ATC (amitriptyline) et ISRN (venlafaxine) 156
2.3.1.2.12.1. Contre-indications des ATC (amitriptyline) 156
2.3.1.2.12.2. Contre-indications des IRSN (venlafaxine) 156
2.3.1.2.12.3. Effets indésirables : antidépresseurs en général 156
2.3.1.2.12.4. Effets indésirables : ATC (amitriptyline) 157
2.3.1.2.12.5. Effets indésirables : IRSN (venlafaxine) 157
2.3.1.2.12.6. Interactions : antidépresseurs en général 158
2.3.1.2.12.7. Interactions : ATC (amitriptyline) 158
2.3.1.2.12.8. Interactions : IRSN (venlafaxine) 159
2.3.1.2.12.9. Précautions particulières : ATC (amitriptyline) 159
2.3.1.2.12.10. Précautions particulières : IRSN (venlafaxine) 159
2.3.1.2.12.11. Populations spéciales 160
2.3.1.2.13. Antiépileptiques 161
2.3.1.2.13.1. Contre-indications : topiramate 161
2.3.1.2.13.2. Contre-indications : valproate 161
2.3.1.2.13.3. Effets indésirables : antiépileptiques en général 161
2.3.1.2.13.4. Interactions : antiépileptiques en général 163
2.3.1.2.13.5. Interactions : topiramate 163
2.3.1.2.13.6. Interactions : valproate 163
2.3.1.2.13.7. Interactions : lamaotrigine 163
2.3.1.2.13.8. Précautions particulières : antiépileptiques en général 164
2.3.1.2.13.9. Précautions particulières : topiramate 164
2.3.1.2.13.10. Précautions particulières : valproate 164
2.3.1.2.13.11. Précautions particulières : lamotrigine 164
2.3.1.2.13.12. Populations spéciales 164
2.3.1.2.14. Anticorps monoclonaux 166
2.3.1.2.14.1. Effets indésirables 166
2.3.1.2.14.2. Précautions particulières 166
2.3.1.2.14.3. Populations spéciales 166
2.3.1.2.15. Toxine botulique 166
2.3.1.2.15.1. Contre-indications 166
2.3.1.2.15.2. Effets indésirables 167
2.3.1.2.15.3. Population spéciales 167
2.3.1.2.16. Melatonine 167
2.3.1.2.16.1. Effets indésirables 167
2.3.1.2.16.2. Interactions 168
2.3.1.2.16.3. Précautions particulières 168
2.3.1.2.16.4. Populations spéciales 168
2.3.1.2.17. Acide folique (vitamine B9) 168
2.3.1.2.17.1. Contre-indications 168
2.3.1.2.17.2. Effets indésirables 168
2.3.1.2.17.3. Interactions 169
2.3.1.2.17.4. Précautions particulières 169
2.3.1.2.18. Magnesium 169
2.3.1.2.18.1. Effets indésirables 169
2.3.1.2.18.2. Interactions 169
2.3.1.2.19. Riboflavine (vitamine B2) 169
2.3.1.2.19.1. Précautions particulières 169
2.3.1.2.20. Vitamine B12 170
2.3.1.2.20.1. Effets indésirables 170

2.3.1.2.20.2. Interactions ... 170
2.3.1.2.20.3. Précautions particulières ... 170
2.3.2. Avis de l'expert ... 171
2.3.2.1. Paemeleire (Paemeleire 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* ... 171
2.3.2.2. Versijpt (Versijpt 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* ... 171
2.3.3. Conclusion du jury ... 173
2.4. Quelles sont leurs éventuelles contre-indications ? ... *174*
2.4.1. Que dit l'étude de la littérature ? ... 174
2.4.2. Avis de l'expert ... 174
2.4.2.1. Versijpt 2023 (Versijpt 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* ... 174
2.4.2.2. Paemeleire 2023 (Paemeleire 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* ... 174
2.4.3. Conclusion du jury ... 176
Partie 3. Prise en charge de la migraine dans différentes populations ... 177
3.1. Adultes ... *178*
3.1.1. Quelle est la prise en charge recommandée des crises de migraine (chez les adultes) ? ... 178
3.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? ... 178
3.1.1.1.1. Que disent les guides de pratique ? ... 178
3.1.1.1.2. Que disent les études ? ... 178
3.1.1.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources ... 178
3.1.1.2. Avis de l'expert (Versijpt 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* ... 178
3.1.1.3. Conclusion du jury ... 179
3.1.2. Quelle est la prise en charge recommandée pour prévenir les crises (chez es adultes) ? ... 179
3.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? ... 179
3.1.2.1.1. Que disent les guides de pratique ? ... 179
3.1.2.1.2. Que disent les études ? ... 179
3.1.2.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources ... 180
3.1.2.2. Avis de l'expert (Paemeleire 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* ... 180
3.1.2.2.1. Introduction ... 180
3.1.2.2.2. Commentaires sur les résultats des études cliniques ... 181
3.1.2.2.3. Guides de pratique (internationaux) et informations de sécurité ... 181
3.1.2.2.4. L'enregistrement et les critères de remboursement en Belgique ... 185
3.1.2.2.5. Traitement personnalisé ... 187
3.1.2.2.5.1. Preuves scientifiques et critères de remboursement ... 187
3.1.2.2.5.2. Autres facteurs ... 188
3.1.2.2.5.3. Principes généraux du traitement préventif de la migraine (Paemeleire 2014) ... 189
3.1.2.3. Conclusion du jury ... 190
3.1.2.3.1. Indications et objectifs du traitement préventif ... 190
3.1.2.3.2. Migraine épisodique ... 190
3.1.2.3.2.1. Traitements de 1ère intention ... 191
3.1.2.3.2.2. Traitements de 2e intention ... 191
3.1.2.3.2.3. Traitements de 3e intention ... 192
3.1.2.3.3. Migraines chroniques ... 193
3.1.2.3.3.1. Topiramate ... 193
3.1.2.3.3.2. Onabotulinetoxine A ... 193
3.1.2.3.3.3. Ac monoclonaux inhibiteurs du CGRP ... 193
3.1.2.3.4. Association de traitements préventifs ... 193
3.1.2.3.5. Nutraceutiques ... 193
3.2. Enfants et adolescents ... *194*
3.2.1. Quelle est la prise en charge recommandée des crises de migraine (chez les enfants et les adolescents) ? 194
3.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? ... 194
3.2.1.1.1. Que disent les guides de pratique ? ... 194
3.2.1.1.2. Que disent les études ? ... 196
3.2.1.1.2.1. Paracétamol versus placebo chez les enfants ... 196
3.2.1.1.2.2. Ibuprofène versus placebo chez les enfants ... 196
3.2.1.1.2.3. Ibuprofène versus placebo chez les adolescents ... 197

3.2.1.1.2.4. Ibuprofène vs paracétamol chez les enfants et les adolescents 197
3.2.1.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources 198
3.2.1.2. Avis de l'expert (Valeriani 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)*..... 198
3.2.1.2.1. Preuves issues de la littérature 198
3.2.1.2.2. Perspectives d'avenir 199
3.2.1.2.3. Prise en charge de la crise aiguë chez les enfants et les adolescents 199
3.2.1.3. Conclusion du jury 199
3.2.2. Quelle est la prise en charge recommandée pour prévenir les crises (chez les enfants et les adolescents) ? 201
3.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? 201
3.2.2.1.1. Que disent les guides de pratique ? 201
3.2.2.1.2. Que disent les études ? 202
3.2.2.1.2.1. Magnésium versus placebo chez les enfants et les adolescents 202
3.2.2.1.2.2. Riboflavine versus placebo chez les enfants et adolescents 202
3.2.2.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen 203
3.2.2.2. Avis de l'expert (Valeriani 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)*..... 203
3.2.2.2.1. L'étude CHAMP 203
3.2.2.2.2. Preuves issues de la littérature 204
3.2.2.2.3. Autres traitements 205
3.2.2.2.4. Perspectives d'avenir 205
3.2.2.2.5. Gestion de la prophylaxie de la migraine chez les enfants et les adolescents 206
3.2.2.3. Conclusion du jury 206
3.3. Personnes âgées 208
3.3.1. Quelle est la prise en charge recommandée des crises de migraine (chez les personnes âgées) ? 208
3.3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? 208
3.3.1.1.1. Que disent les guides de pratique ? 208
3.3.1.1.2. Que disent les études ? 208
3.3.1.2. Avis de l'expert (Vandenheede 2023) *(texte complet voir Brochure orateurs)* 208
3.3.1.3. Conclusion du jury 210
3.3.2. Quelle est la prise en charge recommandée pour prévenir les crises (chez les personnes âgées) ? 211
3.3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? 211
3.3.2.1.1. Que disent les guides de pratique ? 211
3.3.2.1.2. Que disent les études ? 211
3.3.2.2. Avis de l'expert (Vandenheede 2023) *(texte complet voir Brochure orateurs)* 211
3.3.2.2.1. Traitement préventif de la migraine chez la personne âgée 211
3.3.2.2.2. Risque vasculaire et population âgée (McKinley 2021, Li 2022) 214
3.3.2.3. Conclusion du jury 214
3.4. Migraine menstruelle 216
3.4.1. Quelle est la prise en charge recommandée des crises de migraine menstruelles ? 216
3.4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? 216
3.4.1.1.1. Que disent les guides de pratique ? 216
3.4.1.1.2. Que disent les études ? 216
3.4.1.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources 216
3.4.1.2. Avis de l'expert (Terwindt 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* 216
3.4.1.2.1. Résumé 216
3.4.1.2.2. **Caractéristiques de la migraine** 217
3.4.1.2.2.1. Différences entre les hommes et les femmes 217
3.4.1.2.2.2. Diagnostic de la migraine menstruelle 218
3.4.1.2.2.3. Différences entre crises de migraine périmenstruelles et non périmenstruelles 219
3.4.1.2.3. Physiopathologie 219
3.4.1.2.3.1. Influence des fluctuations hormonales 220
3.4.1.2.3.2. CGRP et hormones 220
3.4.1.2.4. Migraine au cours de la vie d'une femme 220
3.4.1.2.4.1. Grossesse et allaitement 220
3.4.1.2.4.2. La (péri)ménopause 221

3.4.1.2.5. Risque vasculaire ... 221
3.4.1.2.6. Traitement de la migraine ... 222
3.4.1.2.6.1. Traitement aigu ... 222
3.4.1.2.7. Conclusions et recommandations ... 225
3.4.1.3. Conclusion du jury ... 225
3.4.2. Quelle est la prise en charge recommandée pour prévenir les crises menstruelles ? ... 227
3.4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? ... 227
3.4.2.1.1. Que disent les guides de pratique ? ... 227
3.4.2.1.2. Que disent les études ? ... 228
3.4.2.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources ... 228
3.4.2.2. Avis de l'expert (Terwindt 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* ... 228
3.4.2.2.1. Traitement préventif ... 228
3.4.2.2.1.1. Différences entre les sexes dans la réponse aux traitements préventifs ... 228
3.4.2.2.1.2. Traitement préventif de la migraine menstruelle ... 229
3.4.2.2.2. Conclusions et recommandations ... 229
3.4.2.3. Conclusion du jury ... 230
3.4.3. Quid de la contraception hormonale ? ... 230
3.4.3.1. Que dit l'étude de la littérature ? ... 230
3.4.3.1.1. Que disent les guides de pratique ? ... 230
3.4.3.1.2. Que disent les études ? ... 231
3.4.3.2. Avis de l'expert (Terwindt 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* ... 231
3.4.3.3. Conclusion du jury ... 232
3.5. Grossesse et allaitement ... 233
3.5.1. Quelle est la prise en charge recommandée des crises de migraine (pendant la grossesse et l'allaitement) ? ... 233
3.5.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? ... 233
3.5.1.1.1. Que disent les guides de pratique ? ... 233
3.5.1.1.2. Que disent les études ? ... 233
3.5.1.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources ... 234
3.5.1.2. Avis de l'expert (Terwindt 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* ... 234
3.5.1.3. Conclusion du jury ... 235
3.5.2. Quelle est la prise en charge recommandée pour prévenir les crises (pendant la grossesse et l'allaitement) ? ... 236
3.5.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? ... 236
3.5.2.1.1. Que disent les guides de pratique ? ... 236
3.5.2.1.2. Que disent les études ? ... 237
3.5.2.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources ... 237
3.5.2.2. Avis de l'expert (Terwindt 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* ... 238
3.5.2.3. Conclusion du jury ... 239
Partie 4. Comment suivre de manière optimale les patients souffrant de migraine ? ... 241
4.1. Comment suivre de manière optimale les patients souffrant de migraine 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.) ? ... 242
4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? ... 242
4.1.1.1. Que disent les guides de pratique ? ... 242
4.1.1.1.1. Adultes ... 242
4.1.1.1.2. Enfants ... 246
4.1.1.2. Que disent les études ? ... 247
4.1.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources ... 247
4.1.2. Avis de l'expert (Van Dycke 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* ... 247
4.1.2.1. Généralités ... 247
4.1.2.2. Qu'en est-il du résultat du/des traitement(s) (y compris le moment exact de l'évaluation, la durée, la diminution progressive et l'arrêt du traitement, les outils pour évaluer l'efficacité…) ? ... 247
4.1.2.2.1. Pour le traitement des crises aiguës de migraine ... 247
4.1.2.2.2. Pour la prophylaxie des crises migraineuses ... 248

4.1.2.2.3. Traitements non pharmacologiques 249
4.1.3. Conclusion du jury 249
4.2. Comment suivre de manière optimale les patients souffrant de migraine en termes d'effets indésirables éventuels (en tenant compte d'éventuelles comorbidités) ? 251
4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? 251
4.2.1.1. Que disent les guides de pratique ? 251
4.2.1.2. Que disent les études ? 251
4.2.2. Avis de l'expert (Van Dycke 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* 251
4.2.3. Conclusion du jury 252
4.3. Répartition des rôles/coopération 1e, 2e et 3e ligne ? 253
4.3.1. Que dit l'étude de la littérature ? 253
4.3.1.1. Que disent les guides de pratique ? 253
4.3.1.2. Que disent les études ? 253
4.3.2. Avis de l'expert (Van Dycke 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* 253
4.3.3. Conclusion du jury 254
Partie 5. Le rôle des autres professionnels de la santé 256
5.1. 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 ? 257
5.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? 257
5.1.1.1. Que disent les guides de pratique ? 257
5.1.1.2. Que disent les études ? 258
5.1.2. Avis de l'expert (Andrée 2023) *(traduction : texte original voir Brochure orateurs)* 259
5.1.2.1. Introduction 259
5.1.2.2. Le rôle des médecins « autres » que les généralistes et les neurologues dans l'aide aux patients migraineux 260
5.1.2.2.1. Les politiciens 260
5.1.2.2.2. L'enseignement supérieur, les universités et les associations professionnelles de dispensateurs de soins 260
5.1.2.2.3. Les associations de patients 260
5.1.2.2.4. Les pharmaciens 261
5.1.2.2.5. Les infirmiers spécialisés dans les céphalées 262
5.1.2.2.6. Les psychologues 263
5.1.2.2.7. Autres spécialités médicales 263
5.1.2.3. Introduction (à la deuxième partie) 265
5.1.2.3.1. L'acupuncture 265
5.1.2.3.2. L'exercice physique 266
5.1.2.3.3. Le pétasite 266
5.1.2.3.4. Recommandation nutritionnelle/diététique 266
5.1.2.3.5. Techniques de relaxation 267
5.1.2.3.6. Dispositifs 267
5.1.2.3.7. Autres 268
5.1.2.4. Conclusion 268
5.1.3. Conclusion du jury 268
Partie 6. Règles de remboursement 271
6.1. Les règles actuelles de remboursement des spécialités dans le traitement de la migraine sont-elles à jour ? 272
6.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? 272
6.1.2. Avis des experts 272
6.1.2.1. Traitement des crises migraineuses aiguës 272
6.1.2.1.1. Règles de remboursement pour les triptans 272
6.1.2.1.1.1. Van Dycke (Van Dycke 2023) ***(traduction** : texte original voir Brochure orateurs)* 272
6.1.2.1.1.2. Vandenheede (Vandenheede 2023) *(texte complet voir Brochure orateurs)* 273
6.1.2.1.1.2. Versijpt (Versijpt 2023) ***(traduction** : texte original voir Brochure orateurs)* 273

6.1.2.1.2. Règles de remboursement pour les gépants 273
6.1.2.1.2.1. Vandenheede (Vandenheede 2023) *(texte complet voir Brochure orateurs)* 273
6.1.2.1.2.2. Versijpt (Versijpt 2023) ***(traduction** : texte original voir Brochure orateurs)* 273
6.1.2.2. Traitement pour prophylaxie des crises migraineuses 274
6.1.2.2.1. L'enregistrement et les critères de remboursement en Belgique (Paemeleire 2023) ***(traduction** : texte original voir Brochure orateurs)* 274
6.1.2.2.2. Règles de remboursement pour le topamax/topiramate 274
6.1.2.2.2.1. Van Dycke (Van Dycke 2023) ***(traduction** : texte original voir Brochure orateurs)* 274
6.1.2.2.2.2. Paemeleire (Paemeleire 2023) ***(traduction** : texte original voir Brochure orateurs)* 275
6.1.2.2.3. Règles de remboursement pour l'onabotulinumtoxine A 275
6.1.2.2.3.1. Van Dycke (Van Dycke 2023) ***(traduction** : texte original voir Brochure orateurs)* 275
6.1.2.2.3.2. Paemeleire (Paemeleire 2023) ***(traduction** : texte original voir Brochure orateurs)* 278
6.1.2.2.3.2. Vandenheede (Vandenheede 2023) *(texte complet voir Brochure orateurs)* 278
6.1.2.2.4. Règles de remboursement pour les anticorps monoclonaux anti-CGRP 279
6.1.2.2.4.1. Van Dycke (Van Dycke 2023) ***(traduction** : texte original voir Brochure orateurs)* 279
6.1.2.2.4.2. Terwindt (Terwindt 2023) ***(traduction** : texte original voir Brochure orateurs)* 282
6.1.2.2.4.3. Paemeleire (Paemeleire 2023) ***(traduction** : texte original voir Brochure orateurs)* 282
6.1.2.2.4.4. Vandenheede (Vandenheede 2023) *(texte complet voir Brochure orateurs)* 283
6.1.2.2.4.5. Versijpt (Versijpt 2023) ***(traduction** : texte original voir Brochure orateurs)* 283
6.1.3. Conclusion du jury 285
6.1.3.1. Traitements de crise 285
6.1.3.2. Traitements de fond des migraines épisodiques et chroniques 285

CONCLUSION GÉNÉRALE 286

BIBLIOGRAPHIE 295

Liste des abréviations

AAS	Acide acétylsalicylique
AcM	Anticorps monoclonaux
AIM	Agence intermutualiste
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AP	Alcaloïdes pyrrolizidiniques
APC	AAS + paracétamol + caféine
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AV	Atrioventriculair
AVC	Accident cérébro-vasculaire
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
CGRP	Calcitonine-gene related peptide
CSM	Céphalée par surconsommation de médicaments (Medication overuse headache – MOH)
DALYs	Disability-adjusted life years
DCE	Dépression corticale envahissante
DDD	Defined Daily Dose
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
DHE	Dihydro-ergotamine
€	Euro
EBM	Médecine Factuelle (Evidence-Based Medecine)
ECG	Electrocardiogramme
EHF	Fédération européenne des céphalées (European Headache Federation)
EMA	Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)
FDA	Food and Drug Administration (USA)
HAS	Haute Autorité de Santé
HIT-6	Test d'impact des céphalées-6 (Headache Impact Test–6)
IAM	Infarctus aigu du myocarde
IC	Intervalle de confiance
IHS	International Headache Society
IMA	Intercontinental Marketing Services Health Inc
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IRSN	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
ITT	Intention-to-treat analyse
kg	Kilogramme
MA	Meta-analyse
MCID	Différence minimale cliniquement importante (Minimal clinically important difference)

MCV	Maladie cardiovasculaire
mg	Milligramme
µg	Microgramme
MHF	Migraine hémiplégique familiale
MIDAS	Questionnaire d'évaluation de l'incapacité liée à la migraine (Migraine Disability Assessment Questionnaire)
mL	Millilitre
mm	Millimètre
MOH	Medication overuse headache (Céphalée par surconsommation de médicaments – CSM)
MSQ	Questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine v2.1 (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1)
n	Nombre de patients
N	Nombre d'études
NCT	Noyau caudal trigéminal
NMA	Métaanalyse en réseau
OMS	Organisation mondiale de la santé
OTC	Over the counter (En vente libre)
PO	Per os
PROMs	Patient reported outcome measures
QoL	Qualité de vie
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCT	Etude clinique randomisée (Randomized Controlled Trial)
RFR	Role-function restrictive
RFP	Role-function preventive
RMA	Risk Minimisation activities
SC	Sous cutané
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SMT	Stimulation magnétique transcrânienne
SR	Revue systématique
SS	Statistiquement significatif
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale (Cognitive behavioral therapy – CBT)
UI	Unité internationale
VAS	Echelle visuelle analogique

Introduction

Le jeudi 25 mai 2023, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des médicaments dans le traitement de la migraine.

La présente réunion de consensus est la 44e de la série.

Par ailleurs, avec ce thème, nous revenons à un sujet qui a déjà été abordé par le passé, le 26.11.2006 plus précisément. Mais compte tenu de l'évolution du traitement de la migraine au cours des dernières années, le CEM a jugé opportun de faire le point sur l'approche rationnelle de la migraine.

Une fois de plus, nous avons dû restreindre le nombre de sujets qui seront abordés lors de la réunion de consensus. Malgré cette limitation, nous sommes convaincus que tous les aspects importants, tant pharmacologiques que non pharmacologiques, seront suffisamment développés, et ce, pour tous les groupes d'âge. Dans ce cadre, nous sommes heureux de pouvoir faire appel à des intervenants nationaux et étrangers de haut vol. Je voudrais en profiter pour remercier très sincèrement les experts qui ont participé au Comité d'organisation, les professeurs Paemeleire et Schoenen, pour leur engagement et leur enthousiasme sans faille lors de la préparation de ce sujet complexe.

Comme ce fut le cas pour les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, la présente réunion de consensus porte aussi essentiellement sur les soins de première ligne, à savoir les soins par les médecins généralistes. Toutefois, vu la nature du sujet, cette réunion de consensus concerne également de nombreux médecins d'autres spécialités médicales tels qu'entre autres les neurologues et les gynécologues. La migraine est une problématique tellement répandue que tout médecin pourra en réalité bénéficier des conclusions du rapport du jury. Nous attendons donc déjà avec impatience les conclusions du jury.

Comme mentionné précédemment, certains aspects ne seront pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur propre décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de cette réunion de consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que les publications les plus récentes puissent ne pas apparaître dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

i.1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé[1]) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.

2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.

3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medicine* (EBM). (Étude de la littérature : complet (anglais), résumé)

4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 25 mai 2023. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.

5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

[1] Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

i.2. GRADE

Niveaux de preuve

GRADE A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Etudes cliniques randomisées) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

GRADE B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

GRADE C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Avis d'expert/expert opinion

Certaines recommandations des Guides de pratique clinique sont basées sur des « avis d'experts/expert opinion ». Pour certains points ou recommandations dans le texte, les membres du jury se sont accordés pour suivre l'avis de l'expert sollicité pour la question. Dans ce cas, la recommandation est également suivie de la mention « avis d'expert/expert opinion ».

Niveaux de recommandation

Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

i.3. Aperçu des questions

(Ctrl + clic sur la question pour accéder directement au chapitre correspondant)

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 1e, 2e et 3e 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 ?

i.4. Définitions

i.4.1. Définitions générales

A la demande

Le traitement à la demande implique de débuter un traitement en cas de problèmes et d'y mettre fin lorsque le contrôle des symptômes est effectif. (Vers Sculier J.P. http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2164)

Déprescription

Une abstention de prescription, appelée déprescription (sans définition consensuelle universelle de ce terme), est recherchée afin de diminuer le risque iatrogénique lié à cette polymédication plus particulièrement encore quand elle est inappropriée (P. Chevalier http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2099)

Efficacité théorique, Efficacité réelle/Efficacité clinique ou pratique, Efficience

Efficacité (en général)

La qualité traduisant l'aptitude qu'a une intervention à produire les effets que l'on attend. (Dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al. ; 1996)

Efficacité théorique

Le concept **« efficacité théorique » (« efficacy »)** se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept **« efficacité réelle » (« effectiveness »)** se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L' « efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l' « efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient. Le terme « utilité » est parfois utilisé pour désigner cette efficacité dans la réalité de la pratique.

Efficience

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l' **« efficience »** d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à l'alternative actuellement la plus efficiente, faute de quoi, on augmenterait l'efficience de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

Evidence based medicine

Définition de Evidence Based Medicine (EBM) : "le dispensateur de soin affine ses connaissances et sa pratique clinique aux moyens d'éléments probants (evidence) et tient compte des besoins et des choix individuels du patient." (Sackett 1996)

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée (synonyme : le risque)* est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Odds ratio

Est le rapport de 2 cotes. Odds est un terme anglais qui représente le rapport de la probabilité (« probability ») que quelque chose se produise (ou soit ainsi) à la probabilité que cela ne se produise pas (ou ne soit pas ainsi). Ainsi, un odds est le nombre de fois qu'un événement se produit dans le groupe a (p) divisé par le nombre de fois qu'il ne se produit pas dans ce groupe a (1-p). L'odds ratio est alors ce rapport divisé par le même rapport dans le groupe b [q/(1-q)]. (https://www.zorg-en-gezondheid.be/verklaring-odds-ratio)

Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées. Pour les faibles prévalences (<5%) en situation non épidémique, on peut estimer la prévalence par l'équation : P = I x Dm, soit prévalence égale l'incidence multipliée par la durée moyenne de la maladie.

i.4.2. Définitions spécifiques

Le jury note les définitions les plus fréquentes, retrouvées dans la 3ème édition de la Classification Internationale des Céphalées (ICHD-3), élaborée par la Société Internationale des Céphalées. Pour toutes les autres le jury réfère directement à l'ICHD-3 French translation - https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2020/05/3628_ichd-3-french.pdf

- Céphalée primaire : céphalée non causée ou attribuée à un autre trouble. Elle se distingue des céphalées secondaires.
- Céphalée secondaire : céphalée causée par une autre pathologie sous-jacente. Dans l'ICHD-3, les céphalées secondaires sont attribuées au trouble causal (par exemple vasculaire, infectieux, etc…). Les céphalées secondaires se distinguent des céphalées primaires. Une céphalée secondaire peut avoir les caractéristiques d'une céphalée primaire, tout en répondant aux critères de causalité d'un autre trouble.
- Migraine sans aura : Céphalée récurrente se manifestant par des crises durant de 4 à 72 heures. Les caractéristiques typiques de la céphalée sont la topographie unilatérale, le type pulsatile, l'intensité modérée ou sévère, l'aggravation par l'activité physique de routine et l'association à des symptômes comme la nausée et/ou la photophobie et la phonophobie. (Selon les critères 1.1 de la classification ICHD-3 : https://ichd-3.org/1-migraine/1-1-migraine-without-aura/)
- Migraine avec aura typique : Migraine avec aura dont l'aura est constituée de symptômes visuels et/ou sensitifs et/ou de troubles de la parole et du langage, mais sans déficit moteur, et qui se caractérise par un développement progressif, une durée de chaque symptôme n'excédant pas une heure, une combinaison de phénomènes positifs et négatifs et une totale réversibilité. (Selon les critères 1.2 de la classification ICHD-3 : https://ichd-3.org/1-migraine/1-2-migraine-with-aura/)
- Aura : symptômes précoces d'une crise migraineuse avec aura considérés comme les manifestations d'un dysfonctionnement cérébral focal. L'aura dure généralement 20-30 minutes et précède la céphalée.
- Migraine Chronique : céphalée survenant au moins 15 jours par mois depuis plus de 3 mois, ayant les caractéristiques d'une céphalée migraineuse au moins 8 jours par mois. (Selon les critères 1.3 de la classification ICHD-3 : https://ichd-3.org/1-migraine/1-3-chronic-migraine/)
- Migraine Épisodique : céphalées récurrentes survenant par crises remplissant les critères de migraine sans aura et/ou avec aura. Par opposition avec les migraines chroniques, les crises de migraines épisodiques sont séparées par des intervalles indemnes de céphalées)
- Céphalée de tension : céphalée, typiquement bilatérale, ressentie comme une pression ou un serrement d'intensité légère à modérée, d'une durée de quelques minutes à quelques jours. La douleur ne s'aggrave pas avec l'activité physique de routine et n'est pas associée à des nausées. Une photophobie ou une phonophobie peut être présente. (Selon les critères 2 de la classification ICHD-3 : https://ichd-3.org/2-tension-type-headache/)
- Névralgie du trijumeau : Affection caractérisée par des douleurs unilatérales récurrentes semblables à de brefs chocs électriques, débutant et se terminant brutalement, limitées au territoire d'une ou plusieurs branches du nerf trijumeau et déclenchées par des stimuli normalement indolores. Elle peut se développer sans cause apparente ou être le résultat d'une autre affection diagnostiquée. De plus, il peut y avoir une douleur continue concomitante d'intensité modérée dans le territoire des branches nerveuses touchées. (https://ichd-3.org/13-painful-cranial-neuropathies-and-other-facial-pains/13-1-trigeminal-neuralgia/13-1-1-classical-trigeminal-neuralgia/)
- Cluster headache / Algie vasculaire de la face : Crises de douleur sévère, strictement unilatérale, orbitaire, susorbitaire, temporale ou touchant une combinaison de ces différents sites, durant 15 à 180 minutes et survenant une fois tous les deux jours à huit fois par jour. La douleur est associée du même côté à une injection conjonctivale, un larmoiement, une congestion nasale, une rhinorrhée, une sudation frontale et faciale, un myosis, un ptosis et/ou

un œdème palpébral, et/ou à une sensation d'impatience ou une agitation motrice. (https://ichd-3.org/3-trigeminal-autonomic-cephalalgias/3-1-cluster-headache/)

- Migraine résistante : diagnostic établi de migraine sans aura et/ou avec aura, ou de migraine chronique, avec céphalées invalidantes pendant au moins 8j par mois pendant au moins 3 mois, et présentant un échec ou une contre-indication à 3 classes de traitements préventifs, essayées à une dose appropriée et pendant une durée suffisante. (Selon Sacco 2020)
- Migraine réfractaire : diagnostic établi de migraine sans aura et/ou avec aura, ou de migraine chronique, avec céphalées invalidantes pendant au moins 8j par mois pendant au moins 6 mois, et présentant un échec ou une contre-indication à toutes les classes de traitements préventifs, essayées à une dose appropriée et pendant une durée suffisante.
- Céphalée par surconsommation de médicaments (CSM) (Medication overuse headache - MOH) : Céphalée survenant 15 jours ou plus par mois chez un patient ayant une céphalée primaire préexistante et consécutive à la surconsommation régulière de traitements de crise ou de traitements symptomatiques des céphalées (10 jours/mois ou plus ou 15 jours/mois ou plus, selon le médicament) depuis plus de 3 mois. Elle s'améliore généralement, mais pas toujours, après l'arrêt de la surconsommation. (Selon les critères 8.2 de la classification ICHD-3 : https://ichd-3.org/8-headache-attributed-to-a-substance-or-its-withdrawal/8-2-medication-overuse-headache-moh/)
- Thérapie cognitivo-comportementale – TCC (Cognitive behavioral therapy – CBT) : La thérapie cognitivo-comportementale (ou TCC) est une méthode de traitement qui combine la thérapie cognitive et la thérapie comportementale. Grâce à la TCC, les patients apprennent à mieux comprendre leurs propres schémas de pensée et de comportement et à les modifier. L'objectif est d'apprendre à mieux gérer les émotions telles que la colère, la peur, la culpabilité, etc. (voir : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7856415/)

i.5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (http://www.cbip.be).

i.6. Réflexions critiques du groupe bibliographique

i.6.1. 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" (résumé).

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.

i.6.1.1. 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.

i.6.1.2. 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 rimégépant 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'ubrogépant et l'atogépant. Parmi les « gépants » étudiés, le rimégépant est commercialisé à la fois pour le traitement des crises de migraine et pour la prophylaxie, tandis que l'ubrogépant est indiqué pour le traitement aigu de la migraine et l'atogépant 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.

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.

i.6.2. 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 rimégépant, 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 rimégépant. À ce jour, peu de RCT ont comparé les antagonistes des récepteurs du CGRP aux triptans, et aucune étude comparant directement le rimégépant ou l'ubrogépant à l'un des triptans n'a été identifiée.

i.6.2.1. 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), 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 rimégépant, 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.

i.6.2.2. 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.

i.6.2.3. 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 relevante 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**
MSQ : Questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine v2.1 (*Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1)*	Questionnaire de 14 questions conçu pour mesurer la qualité de vie liée à la santé (*Health-related QoL*) spécifique à la migraine au cours des 4 dernières semaines, avec 3 domaines : – Le domaine RFR (*Role-function restrictive*) mesure le degré auquel la migraine restreint l'accomplissement des activités sociales et professionnelles quotidiennes. – Le domaine RFP (*Role-function preventive*) mesure le degré auquel la migraine perturbe ou prévient l'accomplissement des activités sociales et professionnelles quotidiennes. – Le domaine EF (*Emotional function*) évalue les émotions associées à la migraine. Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien.	**MSQ-RFR** : 3.2 points **MSQ-RFP** : 4.6 points **MSQ-EF** : 7.5 points (Lipton 2022)
HIT-6 : Test d'impact des céphalées-6 (*Headache Impact Test–6*)	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 (Lipton 2022)
MIDAS : Questionnaire d'évaluation de l'incapacité liée à la migraine (*Migraine Disability Assessment Questionnaire*)	Mesure l'incapacité liée aux maux de tête au cours des trois derniers mois. Des scores plus élevés signifient une incapacité plus importante	-5 points (Buse 2018)

i.6.3. Guides de pratique cliniques

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 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 (E*uropean Academy of Neurology*).

Au total, neuf guides de pratique ont été sélectionnés :

- Cinq guides de pratique (SIGN 2022, NICE 2021, NHG 2021 (Bensdorp 2021), Eigenbrodt 2021, FR 2021 (Ducros 2021)) se focalisent sur la prise en charge de la migraine (traitement aigu et prévention).
- Un autre guide de pratique (FR_non-med 2021 (Demarquay 2021a)) de la société française des céphalées (*French headache society*) a été incluse pour le traitement non pharmacologique de la migraine chez l'adulte.
- Un guideline (EUR 2019 (Sacco 2022)) 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 (Oskoui 2019a), US_prevention 2019 (Oskoui 2019b)) 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.

i.6.4. Traitement aigu chez l'adulte

i.6.4.1. 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 préventifs au cours de la période d'étude était variable, certaines études demandant aux participants d'arrêter tout médicament préventif, d'autres autorisant la prise de médicaments préventifs 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 on 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.

i.6.4.2. 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.

i.6.4.3. 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 récidive, 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.

i.6.4.4. Céphalées dues à la surconsommation de médicaments

Les céphalées par 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 par 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.

i.6.4.5. 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 avaugle, 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".

i.6.5. 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* (Diener 2020)*"* 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.

i.6.6. 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 directes de ces molécules entre elles, sont justifiées.

i.6.7. 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.

i.7. Chiffres sur l'usage des médicaments dans le traitement de la migraine (Van de Casteele 2023)

i.7.1. Introduction

Bases de données

Les bases de données consultées pour cette présentation sont Pharmanet (INAMI), l'Agence InterMutualiste (AIM) et l'Intercontinental Marketing Services Health Inc (IMS), une base de données des ventes pharmaceutiques. En ce qui concerne Pharmanet de l'INAMI, la base de données reprend les conditionnements pharmaceutiques remboursés et délivrés par les pharmacies ouvertes au public en Belgique. Cette base de données contient des données anonymisées. L'utilisation des spécialités pharmaceutiques en officines hospitalières n'y est donc pas reprise. Les patients ne sont pas doublement comptés ce qui permet d'obtenir des nombres de « patients uniques ». Par exemple, un patient qui a reçu du sumatriptan remboursé deux fois au cours de l'année, est compté comme un seul patient. Les autres paramètres disponibles sont les doses journalières et les dépenses. Les doses journalières, abréviées DDD (defined daily dose), sont établies par l'Organisation Mondiale de la Santé et servent comme unité de calcul de volume. Les dépenses INAMI reprises dans le tableau représentent les coûts payés par l'assurance-maladie collective ; les quotes-parts des patients ne sont pas incluses dans ces chiffres. Dans le cas où les médicaments feraient partie d'un contrat conclu entre l'INAMI et le fabriquant, les dépenses INAMI reprises dans les données Pharmanet représentent les dépenses brutes sans inclure d'éventuels reversements, puisque ceux-ci tombent sous les clausules secrètes du contrat. Ceci est le cas notamment pour les inhibiteurs du calcitonine-gene related peptide (CGRP) ou de son récepteur.

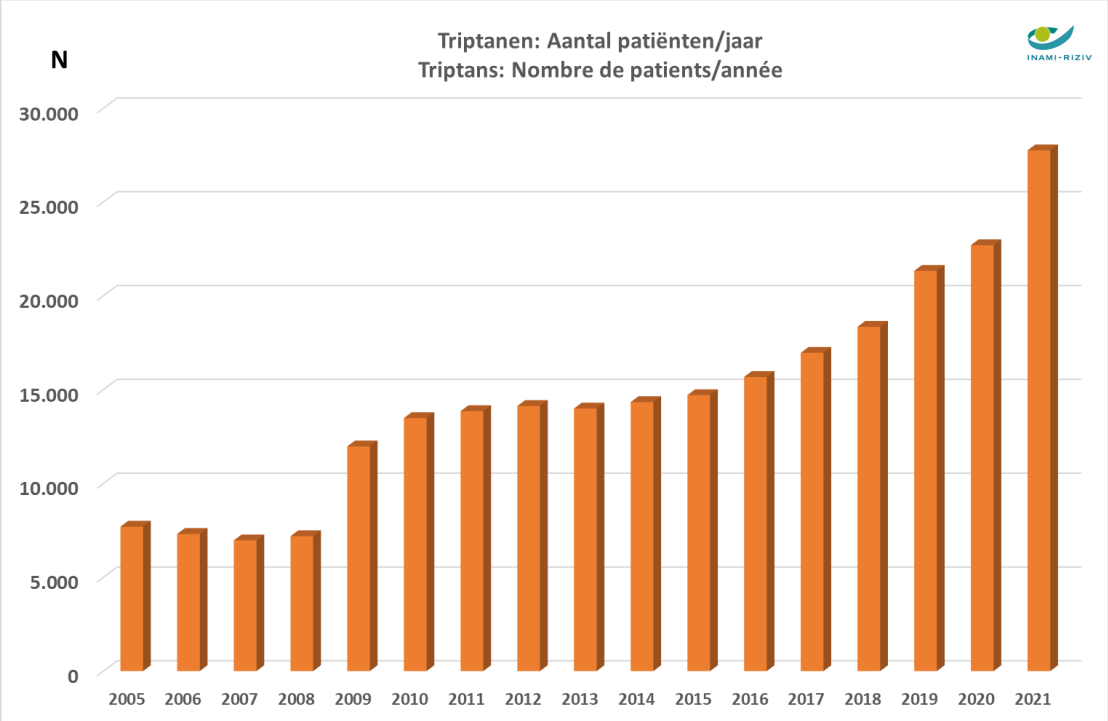
Données non-discutées

Pour des raisons de brièveté et en l'absence de connaissance de l'indication d'usage, plusieurs médicaments ne sont pas discutés. Il s'agit des antiphlogistiques non-stéroïdaux, du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique, de l'alizapride ou autre gastroprocinétique, de l'ergotamine plus caféine, du flunarizine, des bêta-bloquants et de la toxine botulique.

D'autres médicaments ont disparu du marché belge, tels que l'oxétorone NOCERTONE et le pizotifène SANDOMIGRAN. En 2005, n=4.091 patients prenaient de l'oxétorone et en 2012, dernière année, n=2.189 patients. En 2005, n=2.679 patients prenaient du pizotifène et en 2016, dernière année, n=164 patients.

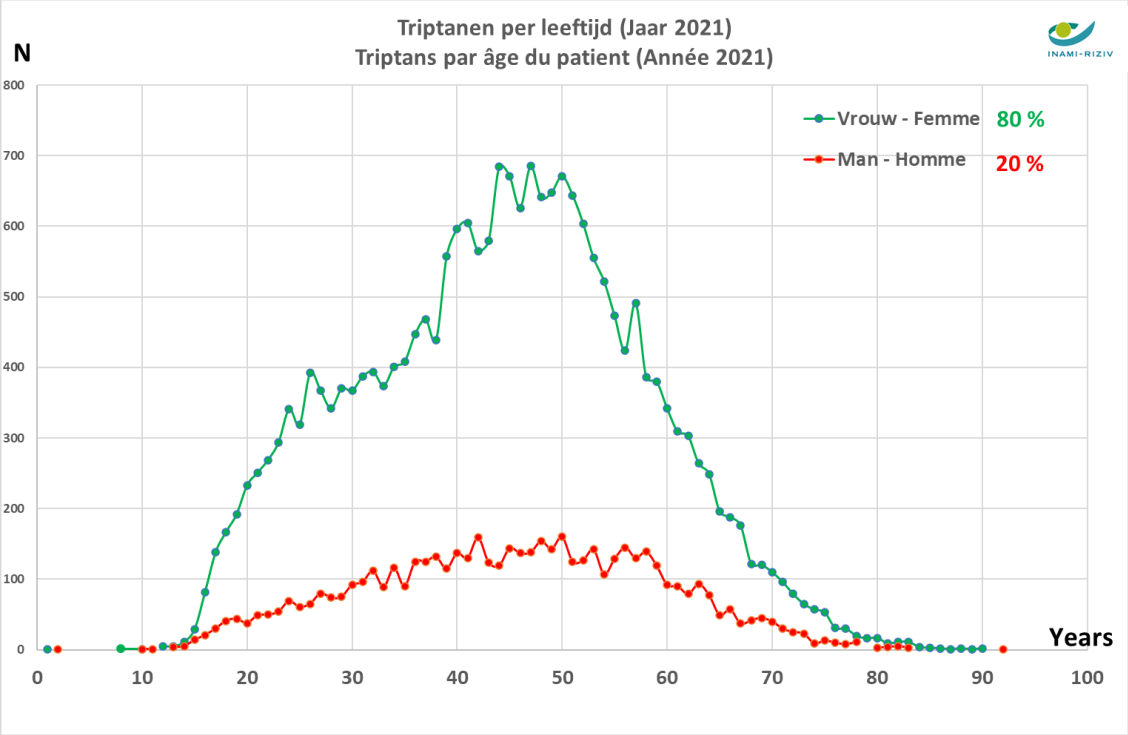
i.7.2. Triptans

Figure 1. Triptans : nombre de patients/année



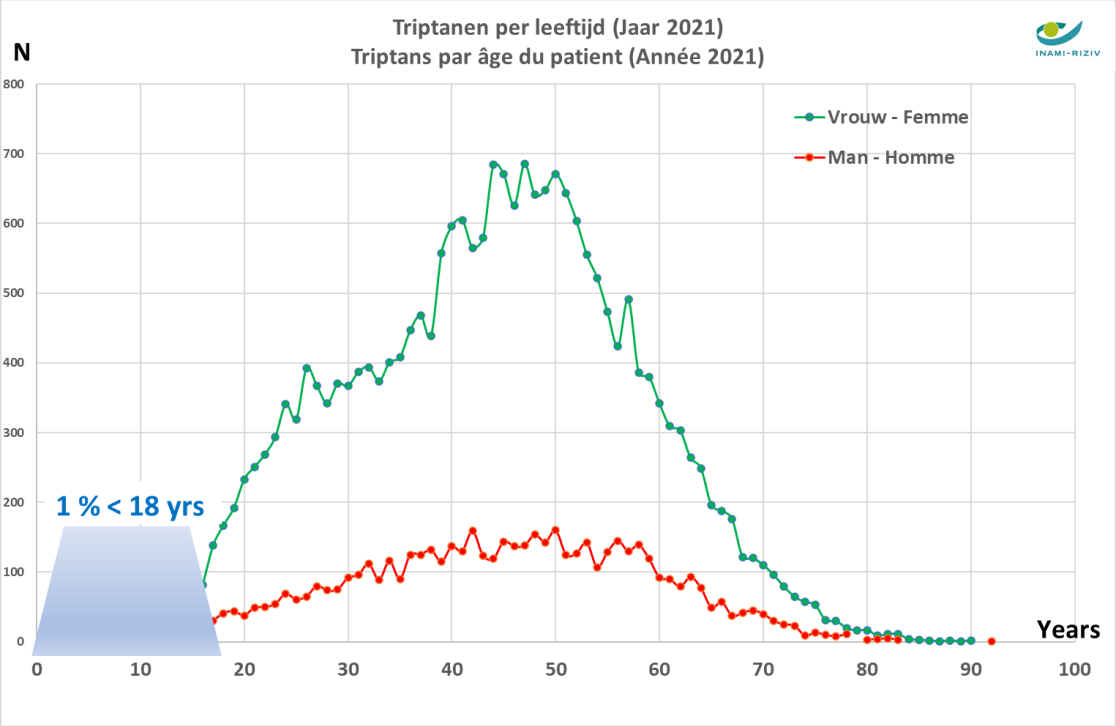
Le nombre de patients traités par un triptan remboursé, quelle qu'en soit la molécule, a augmenté de n=7.697 patients en 2005 à n=27.755 patients en 2021. L'année 2021 correspond à la première année de remboursement des antagonistes du CGRP et de son récepteur ; aucune diminution du nombre de patients total traités par un des triptans ne s'est cependant produite.

Figure 2. Triptans par âge (année 2021)



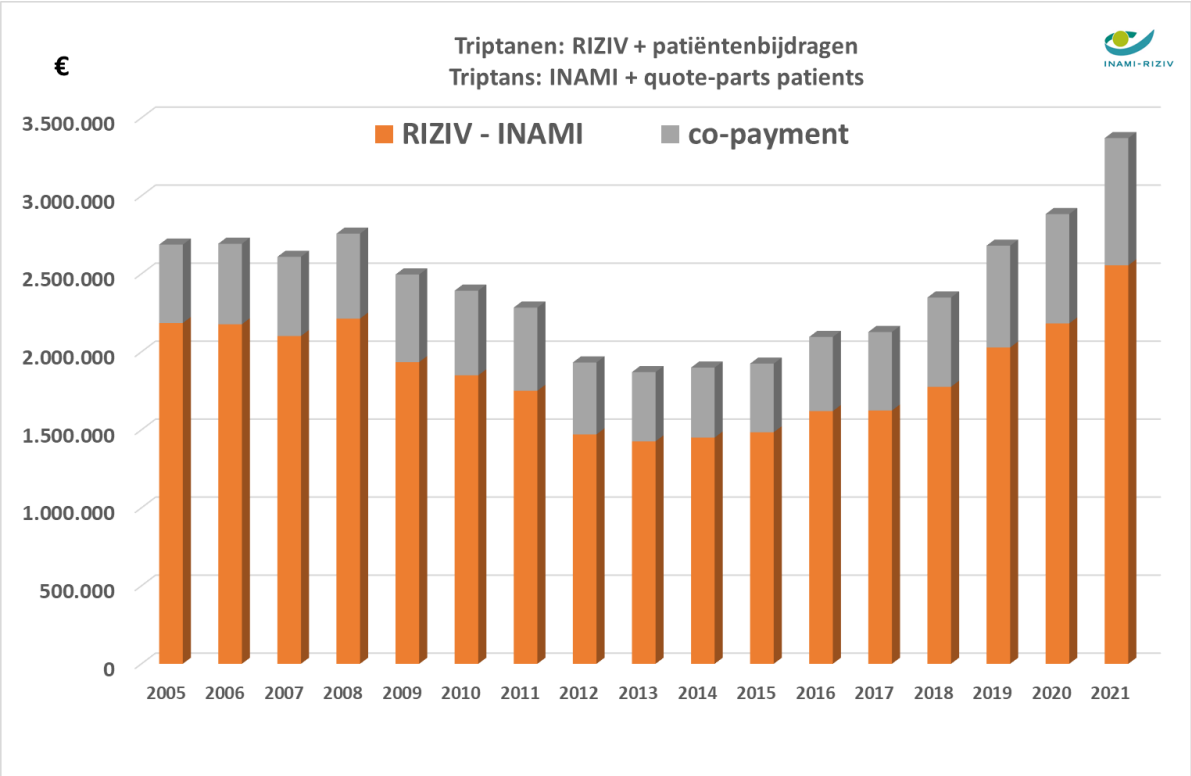
La majorité des patients qui prennent un triptan sont des femmes : 80%. Vingt % sont des hommes. Il s'agit de données pour l'année 2021.

Figure 3. Triptans par âge (année 2021)



Un % des patients qui prennent un triptan a moins de 18 ans. Il s'agit de données pour l'année 2021.

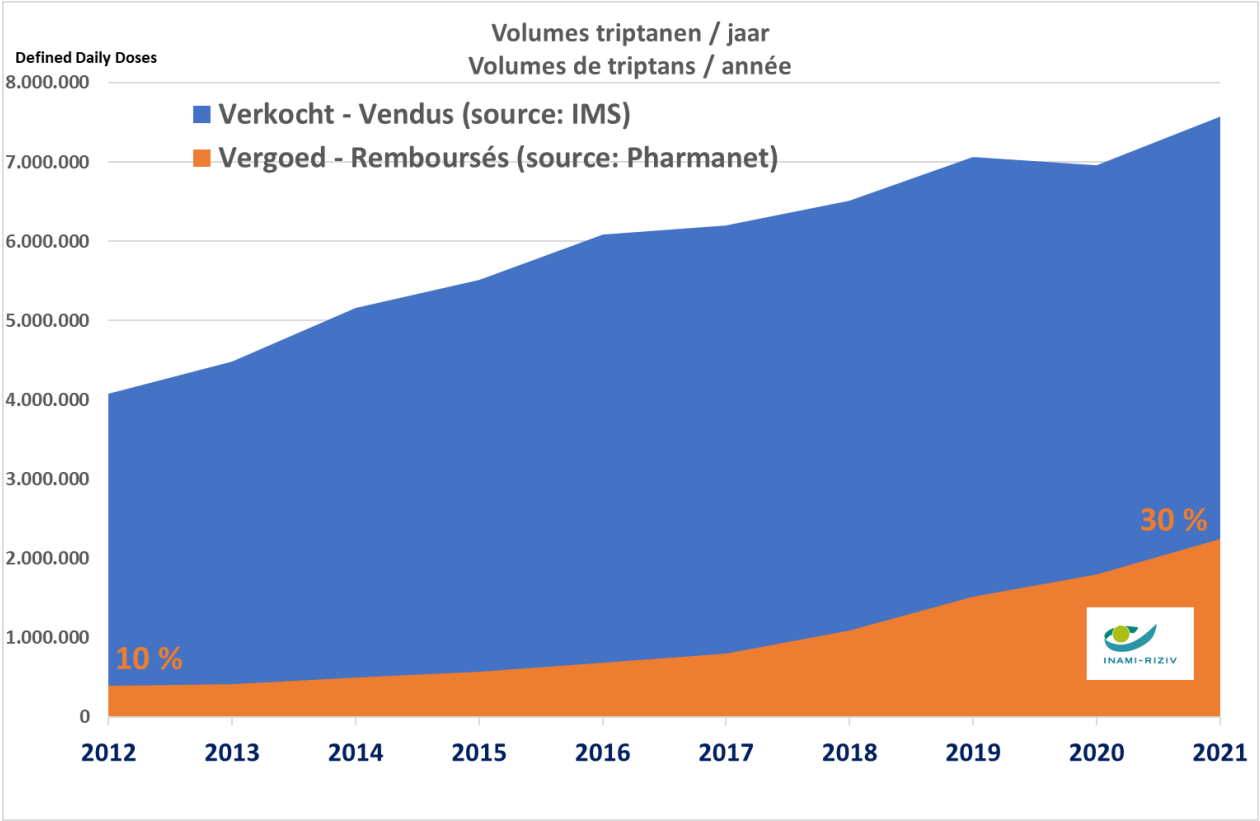
Figure 4. Triptans : Dépenses INAMI + quote-parts patients



Les dépenses INAMI pour la classe des triptans s'élevaient à 2,2 million € en 2005. Seize ans plus tard, en 2021, les triptans ont coûté 2,6 million € à l'INAMI. Entretemps une baisse des dépenses a pu être

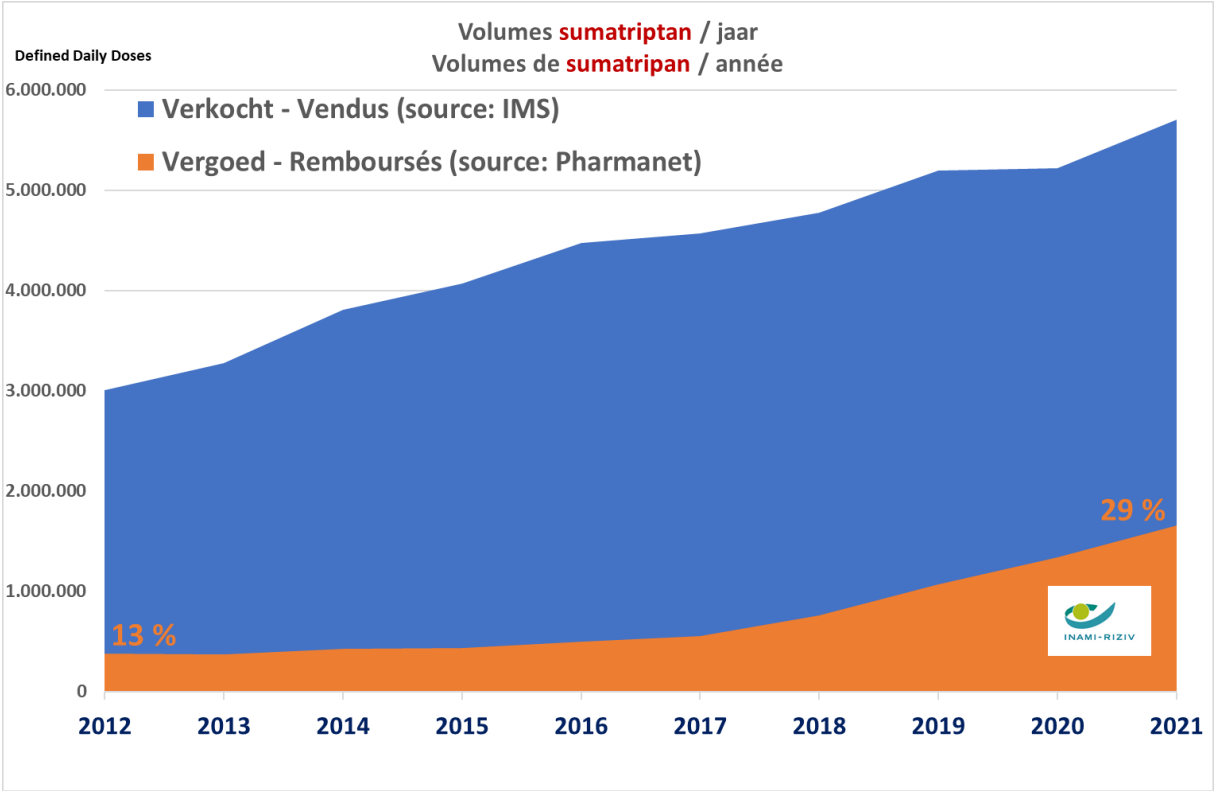
observée, et est expliquée par l'installation des prix de référence et par l'arrivée des génériques sur le marché belge. Suite à une augmentation du volume de consommation, voir aussi bien Fig. 1 que Fig. 5, cette baisse des dépenses a disparu. Veuillez noter que les dépenses ci-dessus portent sur les officines publiques. Le coût annuel d'approximativement 25.000 € pour les triptans dans les officines hospitalières n'a pas été inclus. Les quotes-parts payées par les patients dans les pharmacies, ont augmenté de 0,5 million € en 2005 à 0,8 million € en 2021.

Figure 5. Volumes de triptans/année



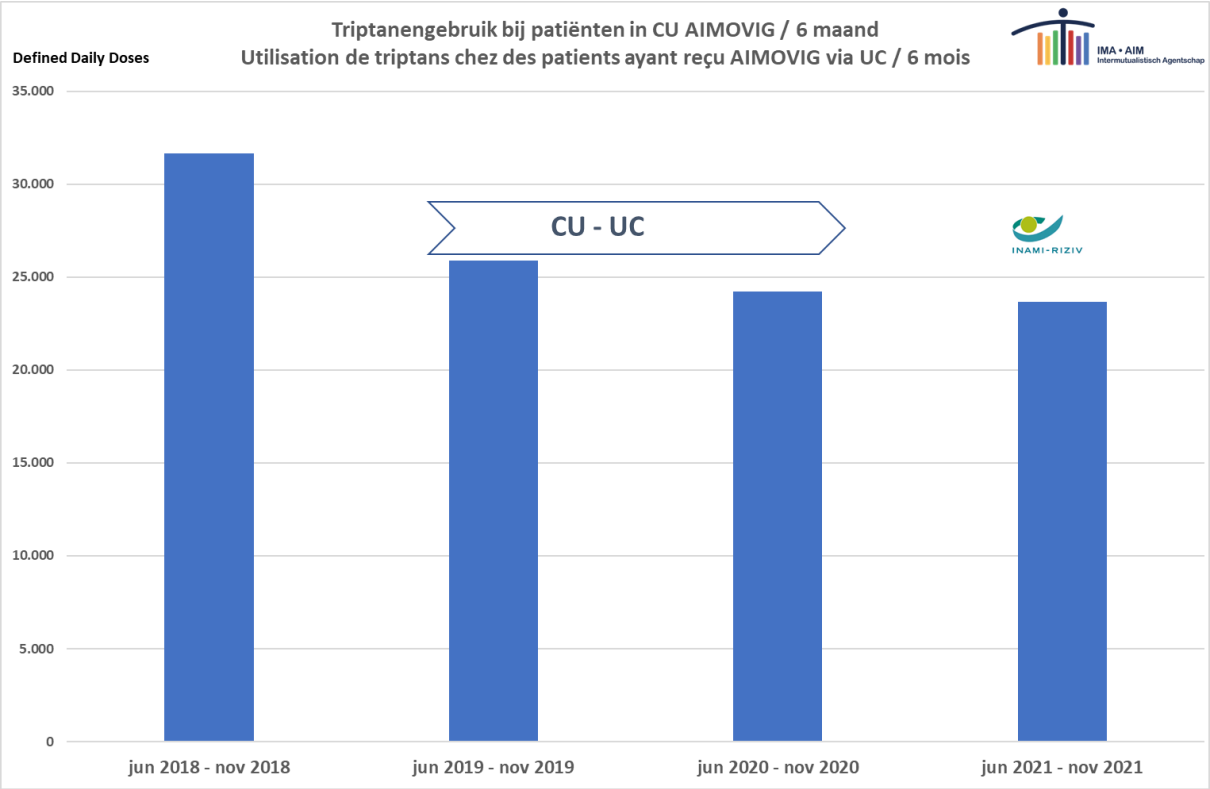
Les volumes de triptans vendus dans les officines belges sont représentés en bleu. Ces volumes sont en croissance. La proportion des triptans remboursés par l'INAMI ne représente qu'une fraction, symbolisée en orange. En 2012, les triptans remboursés représentaient 12% du volume total des triptans vendus dans les pharmacies. En 2021, le volume de triptans remboursés n'a pas seulement augmenté en nombres absolus mais également proportionnellement, à savoir qu'il représente en 2021 30% du total vendu. Les triptans non-remboursés comprennent p.ex. des sprays nasaux ou des comprimés à usage oral utilisés par des patients qui ne remplissent pas les critères de remboursement.

Figure 6. Volumes de sumatriptan/année



La Figure 6 est un gros plan de la Figure 5 à propos du sumatriptan. Les volumes de sumatriptan vendus dans les officines belges sont représentés en bleu ; le sumatriptan est le triptan le plus important en terme de volume. Les volumes sont en croissance. La proportion de sumatriptan remboursé par l'INAMI n'est également qu'une fraction du volume total et est représentée en orange. En 2012, le sumatriptan remboursé représentait 13% du volume total de sumatriptan vendu dans les pharmacies. En 2021, le volume de sumatriptan remboursé n'a pas seulement augmenté en nombres absolus mais également proportionnellement, à savoir 29% du total vendu.

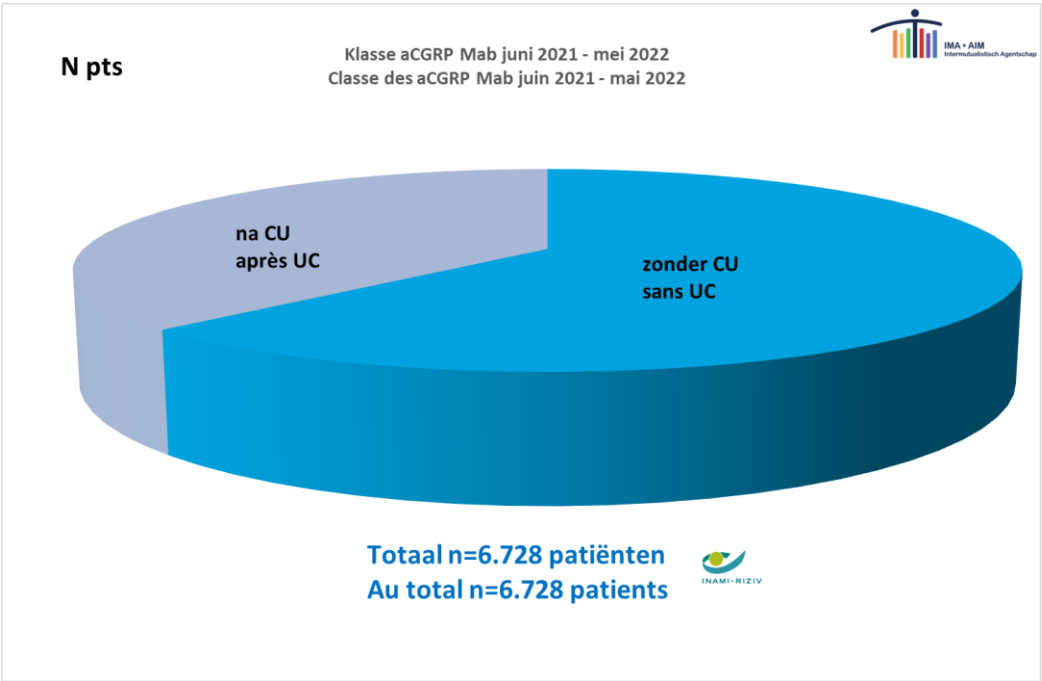
Figure 7. Utilisation de triptans chez des patients ayant reçu AIMOVIG via UC / 6 mois



La Figure 7 ci-dessus représente l'utilisation en volume de triptans par période de 6 mois. Les données concernent seulement les patients ayant reçu érénumab (AIMOVIG) grâce au programme d'usage compassionnel en 2019 et 2020. Les données montrent une diminution d'utilisation des triptans d'approximativement un cinquième.

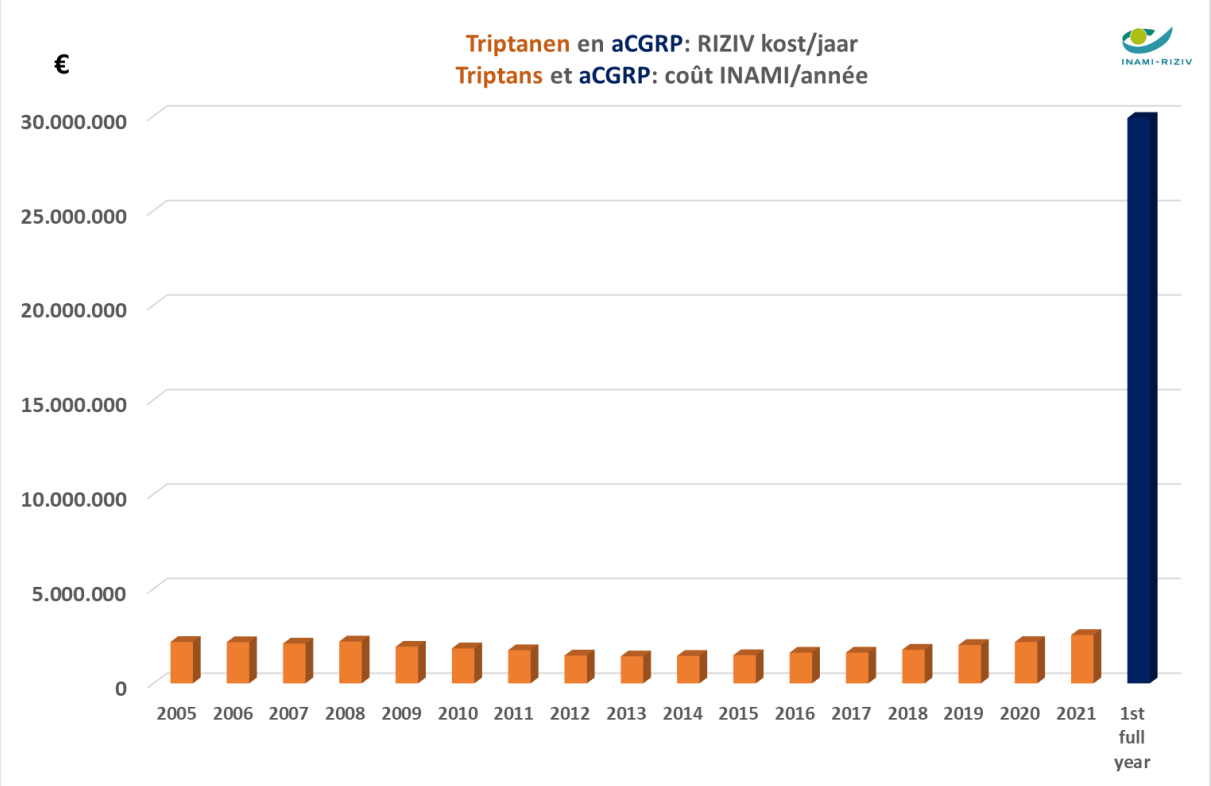
i.7.3. Anti-CGRP

Figure 8. Classe des aCGRP Mab juin 2021 – mai 2022



Erénumab AIMOVIG est remboursable depuis le 1.6.2021; galcanézumab EMGALITY et frémanézumab AJOVY sont remboursables depuis le 1.7.2021. Afin de pouvoir donner des chiffres annuels, il convient de prendre en considération la période de 12 mois de juin 2021 jusqu'au mois de mai 2022 inclus. En d'autres termes, cette période couvre les 12 premiers mois de AIMOVIG et les 11 premiers mois de EMGALITY et AJOVY. Ceci donne n=6.728 patients traités par un anti-CGRP dont n=3.947 ont reçu AIMOVIG, le premier médicament de la classe remboursé. Approximativement deux tiers des patients n'avaient pas reçu d'anti-CGRP dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, tandis qu'un tiers des patients avaient été précédemment traités.

Figure 9. Dépenses INAMI triptans et aCGRP



Afin de connaître les dépenses annuelles de la classe des anti-CGRP, le montant de 29,9 million € a été calculé sur base d'extrapolations de dépenses incomplètes à une période de 12 mois de AIMOVIG (juin 2021 – mai 2022) ainsi qu'à une période de 11 mois pour EMGALITY et AJOVY (juillet 2021 – mai 2022).

i.7.4. Conclusion

L'instauration du remboursement de la classe des anti-CGRP a attiré de nouveaux patients migraineux qui prenaient des triptans remboursés. Le coût des anti-CGRP est important et, bien que l'extrapolation soit sujette à des limitations, les dépenses liées à cette nouvelle classe sont beaucoup plus importantes que celles liées aux triptans et ce, pour un nombre de patients qui représente (aujourd'hui) un quart de ceux qui sont traités par des triptans.

Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 25 mai 2023, le jury est parvenu aux conclusions suivantes.

Partie 1. Introduction générale sur la migraine

Questions pour le jury :

1. Qu'est-ce que la migraine ? Comment la diagnostiquer ? Comment la différencier des autres céphalées ? Quels sont les différents types de migraines ?

2. Quelles sont les causes/déclencheurs possibles de (ces différentes formes de) migraines et des crises de migraine ?

1.1. Qu'est-ce que la migraine ? Comment la diagnostiquer ? Comment la différencier des autres céphalées ? Quels sont les différents types de migraines ?

1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Aucune question n'a été posée au groupe bibliographique sur ce point.

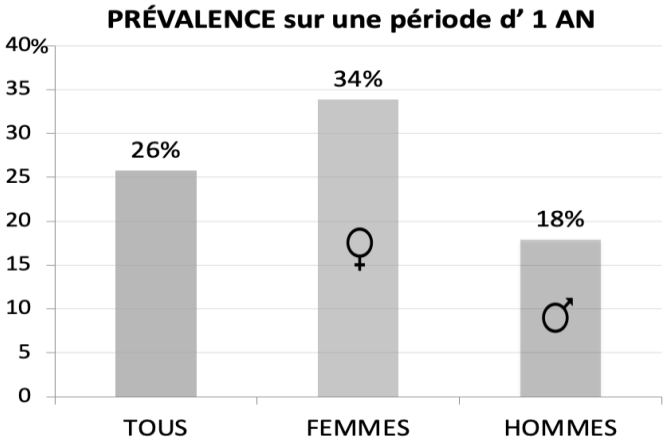
1.1.2. Avis de l'expert (Schoenen 2023) *(texte complet voir Brochure orateurs)*

1.1.2.1. Qu'est-ce la migraine ?

La migraine est connue de longue date. La première description d'une céphalée migraineuse se trouve dans un papyrus égyptien datant de 1500 av. J.-C. et l'aura visuelle a été décrite la première fois par Hippocrate en 200 av. J.-C. (Zanchin 2010).
La migraine est multiple et complexe aussi bien dans son expression clinique que dans ses causes et traitements. Cette complexité peut donner l'illusion que c'est une maladie sans caractéristiques ni causes précises, sans traitements efficaces et sans réel impact sur la vie. Ajoutez à cela qu'elle n'est visible ni à l'examen clinique ni au scanner cérébral et vous comprendrez pourquoi la migraine est considérée par certains comme une « non-maladie » et que les fausses informations ou « *fake news* » à son sujet foisonnent, mais aussi pourquoi les migraineux restent souvent stigmatisés dans la société.

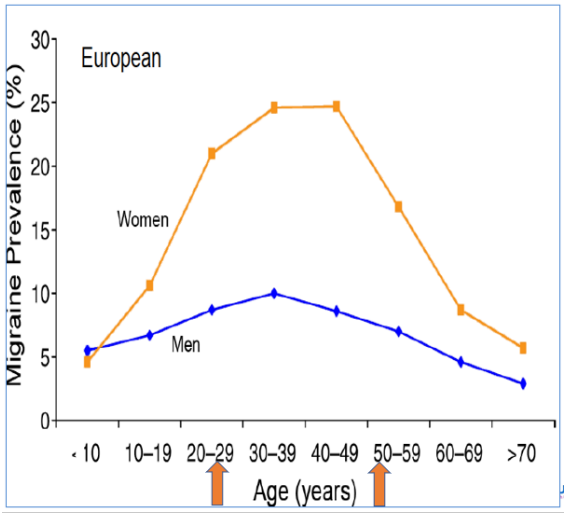
Les migraines sont *les maladies neurologiques les plus fréquentes*. Elles affectent en moyenne 15 % de la population mondiale avec un dimorphisme sexuel marqué : 20-25 % de femmes, 5-10 % d'hommes (Global Burden of Disease Study 2020). Elles semblent moins fréquentes en Afrique et en Asie. Dans une enquête récente menée en province de Liège sur un échantillon d'habitants choisis au hasard en utilisant un questionnaire validé (Streel 2015), 26 % des sujets avaient présenté des migraines durant l'année précédente : 34 % de femmes, 18 % d'hommes (Figure 10). En 2004, les migraines affectaient en Belgique 840.000 sujets adultes ; elles n'étaient dépassées en nombre parmi les maladies du cerveau que par les troubles anxio-dépressifs (Schoenen 2006). Vu la fréquence moyenne des crises, on estime que 15 crises de migraine se déclenchent à chaque minute, c'est-à-dire 900 par heure, 21.600 en 24 heures.

Figure 10. Prévalence sur 1 an de la migraine dans une sous-analyse de l'enquête NESCAV en Province de Liège (751 sujets de 20-69 ans) (Streel 2015)



La migraine est *la plus prévalente entre 25 et 50 ans* (Figure 11). Contrairement à une idée reçue, la prévalence n'augmente pas significativement au fil du temps. Par exemple, entre 1990 et 2017, elle n'a augmenté que de 1,4 % aux États-Unis (Burch 2021a), ce qui peut simplement s'expliquer par un meilleur diagnostic de la maladie. La migraine n'épargne pas les enfants dont 10% en souffre après l'âge de 6 ans, autant les garçons que les filles ; ce n'est qu'à partir de la puberté que la différence apparait entre les sexes aux dépens des femmes (Wijga 2021).

Figure 11. Prévalence de la migraine selon le genre en Europe (Jensen 2008).

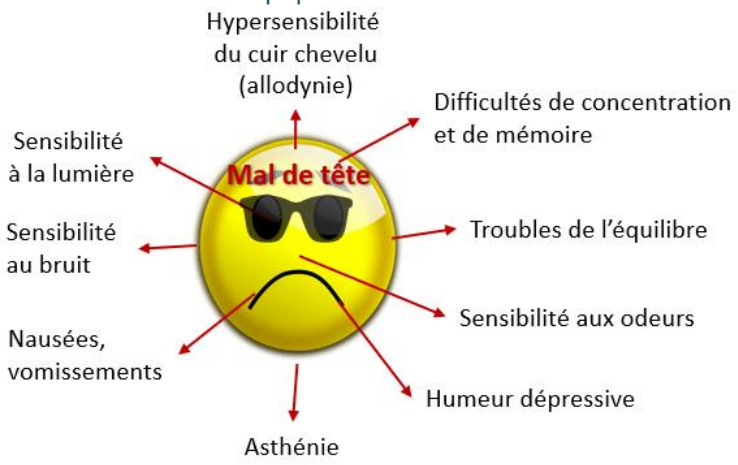


La *crise de migraine* est un processus séquentiel composé de plusieurs phases (voir Figure 24). On en distingue trois ou quatre selon les sujets :

1. La première est celle des **prodromes** et survient plusieurs heures, voire un jour avant le mal de tête. Elle se manifeste par des symptômes divers comme une fringale pour les sucreries (notamment pour le chocolat), une fatigue importante avec bâillements, un changement d'humeur, ou encore des nausées ou des douleurs dans la nuque. Tous les sujets ne sont pas conscients de ces symptômes prodromiques, mais 30 à 40 % s'en rendent compte et, pour eux, il s'agit souvent pour chaque crise du même symptôme.
2. Après les prodromes, 20% à 30% des migraineux ont en plus avant ou au début de la phase céphalalgique des manifestations neurologiques qu'on appelle **aura** (voir plus loin).
3. Dans la migraine sans aura (70% à 80% des sujets), les prodromes sont directement suivis par **la céphalée** dont l'intensité augmente progressivement en une ou quelques heures pour ensuite

diminuer progressivement, ou plus rapidement si le traitement de crise est efficace. La migraine ne se limite pas au seul mal de tête (Figure 12). Le sujet a aussi d'autres symptômes qui peuvent être aussi ou plus invalidants que la céphalée elle-même : nausées et éventuellement vomissements, intolérance à la lumière (photophobie), au bruit (phonophobie), aux odeurs (osmophobie), au mouvement (kinésiophobie), au simple toucher du cuir chevelu (allodynie), et souvent troubles de l'équilibre. Il s'y ajoute des difficultés de concentration et de mémoire ainsi qu'une humeur dépressive. L'ensemble de ces symptômes entraine un état de malaise profond qui rend toute activité professionnelle ou sociale difficile, voire impossible, obligeant souvent le migraineux à se retirer ou se coucher dans l'obscurité.

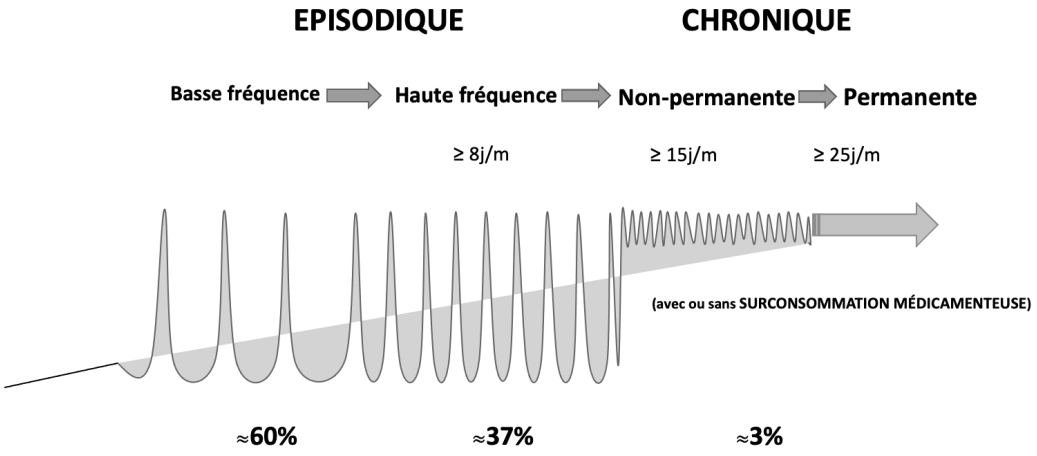
Figure 12. La crise de migraine n'est pas seulement un mal de tête ; plusieurs autres symptômes contribuent au handicap qu'elle entraîne.



4. Après la disparition des céphalées, il peut persister pendant un temps variable, parfois pendant 24 heures ou plus, un **état postdromique** marqué par une fatigue profonde, des nausées ou des difficultés de concentration.

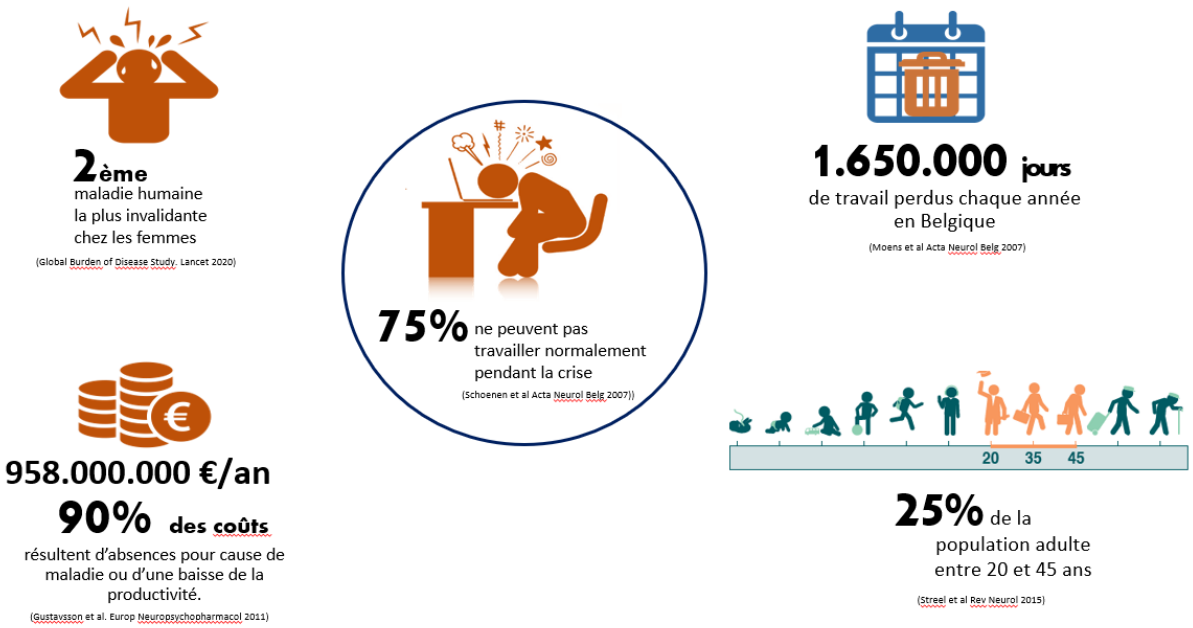
La *migraine* devient *maladie migraineuse* quand les crises se répètent. Leur fréquence et leur sévérité varient d'un migraineux à l'autre, et même chez le même individu au cours de sa vie. L'invalidité entraînée par la migraine dépend en grande partie de la fréquence de crises (Figure 13) : selon une règle internationalement acceptée, la migraine est considérée comme sévère s'il y a au moins huit jours de migraine par mois, nécessitant un arrêt des activités dans au moins 50 % des crises et si le score à l'échelle d'impact *HIT-6* est d'au moins 60 sur 78 (Kosinski 2003).

Figure 13. Le spectre de sévérité des migraines et les proportions estimées de migraineux dans chaque groupe.



La migraine est une *maladie invalidante.* L'étude de l'impact global des maladies pilotée par l'Organisation mondial de la santé (Global Burden of Disease Study 2020) montre que les migraines sont, entre 10 et 14 ans, la 2e cause, et, entre 25 et 49 ans, la 5e cause la plus prévalente d'années de vie perdues à cause d'une mauvaise santé (*Disability-adjusted life years – DALYs*). Parmi les affections neurologiques, la migraine est la 2e maladie la plus invalidante, après les accidents cérébro-vasculaires (AVC). Elle est responsable de 700 années de vie perdues à cause d'une mauvaise santé (DALYs) par 100.000 personnes par an et, malheureusement, ce chiffre n'a pas diminué entre 1990 et 2017, contrairement à celui des AVC. *L'impact sociétal* est aussi considérable. Contrairement aux coûts directs dus à la maladie (soins médicaux, médicaments…), les coûts indirects, générés par l'absentéisme ou la diminution de productivité au travail (« présentéisme ») sont énormes. Pour l'année 2004 (Schoenen 2006), les coûts totaux (directs et indirects) des céphalées ont été évalués à près d'un milliard d'euros en Belgique, ce qui les classe au 3e rang parmi les maladies neurologiques, après les démences et les AVC. Une étude belge de 2007 a évalué à 1.650.000 le nombre de jours de travail perdus par an à cause de la migraine (Moens 2007). Les principaux chiffres illustrant l'impact individuel et sociétal de la migraine sont rassemblés dans la figure 14. Contrastant avec le fait que la migraine est un réel problème de santé publique, elle reste une maladie stigmatisée pour des raisons diverses (Shapiro 2020) et mal financée par les pouvoirs publics, que ce soit pour le remboursement des traitements ou la recherche. A titre d'exemple, dans l'étude socio-économique de Sobocki 2006, la Belgique dépensait moins d'1 € par habitant de fonds publiques à la recherche pour la migraine, se classant au 16ème rang des pays européens loin derrière ses pays voisins.

Figure 14. L'impact individuel et sociétal de la migraine en quelques chiffres. (Schoenen 2023)

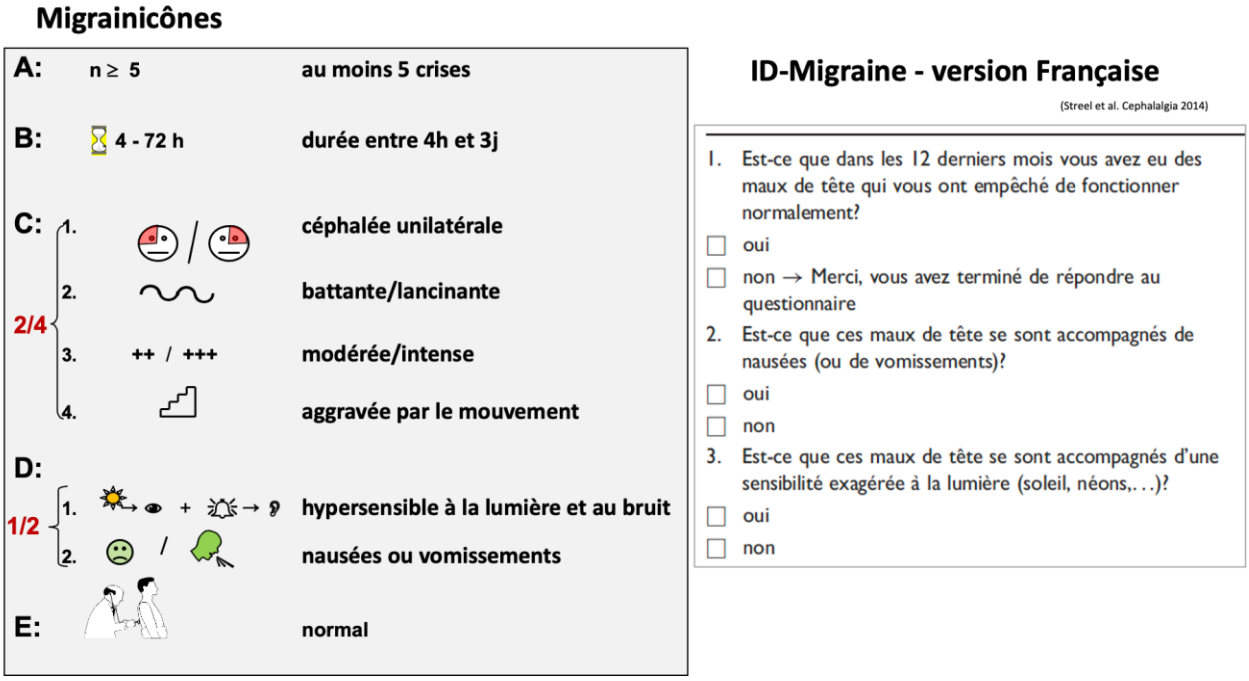


1.1.2.2. Comment diagnostiquer la migraine ?

Le *diagnostic de migraine* est clinique et basé sur des critères définis dans la Classification Internationale des Céphalées (International Classification of Headache Disorders- 3ème édition- ICHD-3 (Headache Classification Committee 2018)). Les caractéristiques qui distinguent la migraine des autres céphalées sont : la survenue par crises durant 4 à 72 heures ; la douleur doit avoir au moins deux des caractères suivants : 1) elle est unilatérale (« hémicrânie ») ; 2) elle est battante ou lancinante ; 3) elle est modérée ou sévère au point de réduire ou d'empêcher les activités habituelles (alitement, absentéisme…) ; 4) elle est plus intense lorsqu'on fait un effort physique même léger ; en plus, la crise

de migraine s'accompagne soit de nausées et de vomissements, soit de photo- et phonophobie; finalement, l'examen clinique, en particulier neurologique, doit être normal. Ces critères sont représentés visuellement par les « migrainicônes » de la Figure 15 (Schoenen et Sándor 2003). Un moyen de diagnostic rapide est le questionnaire de dépistage « ID-Migraine » : si vous répondez « oui » aux trois questions, il y a plus de 90 % de (mal)chance que vous souffriez d'une migraine sans aura (ICHD-3 1.1), la forme de migraine la plus fréquente (Figure 15 droite).

Figure 15. Critères de diagnostic de la migraine sans aura – à gauche les critères de la Classification Internationale des Céphalées, à droite le diagnostic de dépistage par ID-Migraine.



Pour pouvoir affirmer le diagnostic de migraine, il faut du recul (p. ex., il faut avoir eu au moins cinq crises) et il est souvent utile de demander au patient de remplir prospectivement un *calendrier de migraine,* qui existe sous forme papier ou en application électronique pour smartphone. Le calendrier permet au patient de mieux percevoir le degré de gravité de sa maladie, à son médecin de confirmer ou non le diagnostic initial, et aux deux de suivre les effets d'un traitement. Une céphalée qui remplit tous les critères typiques d'une migraine avec un recul suffisant ne nécessite aucun examen complémentaire. Mais il faut savoir que des céphalées secondaires peuvent mimer une migraine et devant toute céphalée un tant soit peu atypique, des explorations complémentaires sont nécessaires (voir plus loin) (Demarquay 2021b).

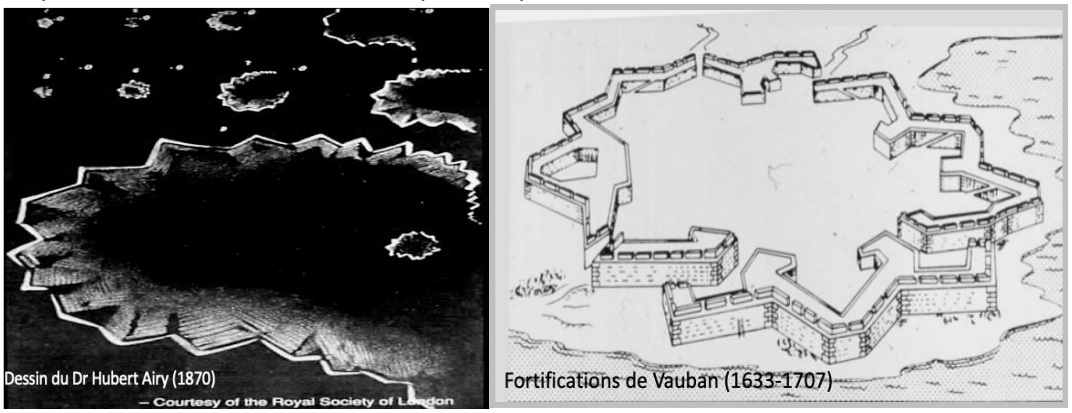
1.1.2.3. Quels sont les différents types de migraine?

A côté de la migraine sans aura décrite ci-dessus, il y a d'autres phénotypes cliniques de la maladie migraineuse. Comme signalé, la *migraine avec aura* (ICHD-3 1.2.1) affecte 20 à 30 % des migraineux (Lipton 2002a), bien que la majorité d'entre eux peuvent aussi avoir des crises sans aura. Diagnostiquer une migraine avec aura est crucial pour plusieurs raisons. Alors que la migraine sans aura tend à s'améliorer avec l'âge, voire à disparaître notamment chez les femmes après la ménopause, la migraine avec aura souvent ne suit pas cette règle ; il n'est pas rare que des auras dites « acéphalalgiques » (sans céphalée) persistent jusqu'à l'âge de 80 ou 90 ans (Wijman 1998). Plusieurs études, dont la célèbre *Women's Health Study* américaine, ont montré que la migraine avec aura est le **facteur de risque autonome de thrombose cérébrale** le plus fréquent chez les femmes avant l'âge de 50 ans, alors que la migraine sans aura et la migraine avec aura chez les hommes (*Physician's Health Study*) ne l'augmentent pas. Ce risque relatif est multiplié par 2 chez les femmes qui ont une migraine

avec aura par comparaison à des non-migraineuses, par 4 si elles prennent une pilule contraceptive contenant des œstrogènes, par 10 si elles fument et par 17 si elles fument et prennent la pilule, scénario qui entraine un supplément absolu de 68 AVC supplémentaires pour 100.000 femmes par an (Schürks 2009 ; Kurth et Diener 2006 ; Kurth 2020). Le risque vasculaire associé à la migraine avec aura mérite d'autant plus notre attention que ces patients présentent plus fréquemment un syndrome métabolique (Streel 2017). Finalement l'approche thérapeutique de la migraine avec aura a des spécificités qui la distingue de celle de la migraine sans aura.

Dans 90 % des cas, l'aura migraineuse est visuelle et se manifeste comme une illusion (déformation de ce que l'on voit) ou une hallucination visuelle (on voit quelque chose qui n'existe pas). L'aura visuelle la plus typique est le **scotome scintillant**. Il est constitué d'une tache sombre centrale (symptôme « négatif »de perte de vue) entourée de scintillations (symptôme « positif » de stimulation visuelle), rappelant la disposition des fortifications de Vauban. Typiquement, le scotome commence par une tache sombre qui grandit au fil des minutes, repoussant vers l'extérieur les scintillations (Figure 16). Le scotome scintillant occupe en règle générale un hémichamp visuel. Si en fermant l'œil du côté de l'aura, on ne voit plus le scotome scintillant, il s'agit peut-être d'une aura d'origine rétinienne (*migraine rétinienne*), ce qui est très rare. L'aura visuelle peut prendre d'autres formes moins typiques : vision de lignes zigzag, taches sombres ou brillantes, serpentins lumineux, ou plus rarement déformation ou fission des images (métamorphopsies), ou vision kaléidoscopique dans les nuances de gris. Contrairement à ce que l'on pensait jadis et qui est suggéré par le terme « aura », étymologiquement « souffle ou brise » précédant l'orage, ce trouble neurologique ne précède pas toujours la céphalée, mais peut aussi apparaître pendant celle-ci, généralement à son début.

Figure 16. Dessin de la progression spatio-temporelle de son scotome scintillant par le Dr Hubert Airy (à gauche) et de fortifications de Vauban (à droite)



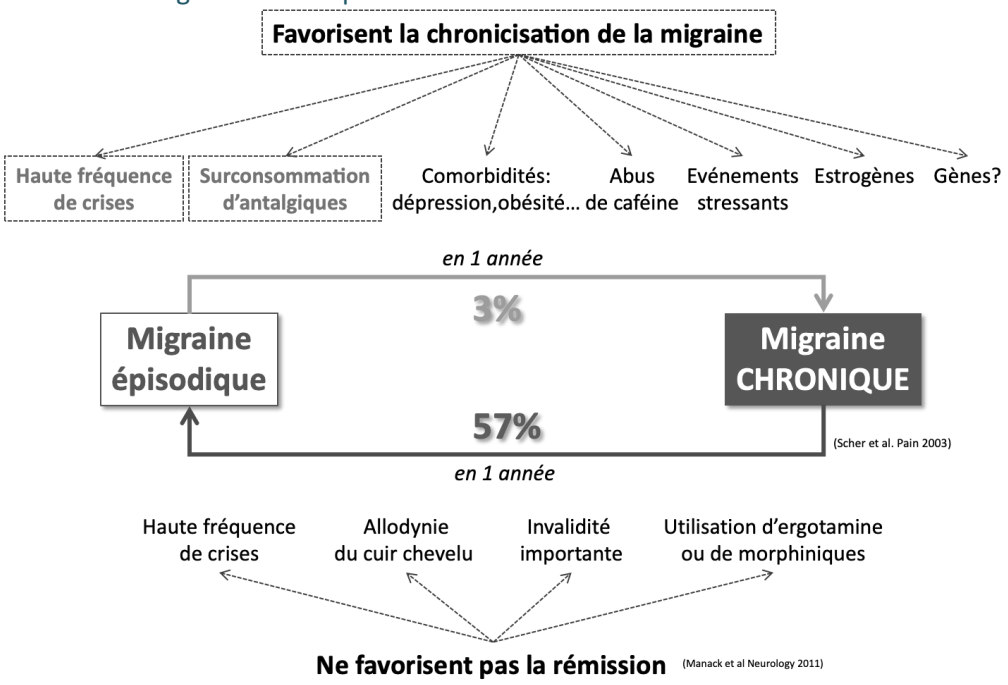
Chez certains patients, l'aura visuelle est suivie (ou accompagnée) par des troubles sensitifs, c'est-à-dire des **hémiparesthésies cheiro-orales** atteignant la main et la bouche d'un côté du corps, et parfois par des **troubles de la parole** avec manque de mot. Dans tous ces scénarios, les symptômes de l'aura sont réversibles et ne durent pas plus de 60 minutes.

L'aura peut aussi s'exprimer par des vertiges et troubles de l'équilibre, des acouphènes, une hypoacousie, une diplopie, ou un état subconfusionnel : on parle alors de migraine avec **aura du tronc cérébral** (ICHD-3 1.2.2). Lorsque les troubles de l'équilibre avec instabilité sont les seules manifestations de l'aura ou accompagnent la crise de migraine sans aura, il s'agit d'une **migraine vestibulaire**, (ICHD-3 A1.6.6), qui est la cause la plus fréquente de vertiges chez l'adulte jeune et souvent confondue avec la maladie de Ménière (Lempert 2012). Exceptionnellement, l'aura se complique d'une hémiplégie, qui peut durer plusieurs heures, voire plusieurs jours. C'est le cas des **migraines hémiplégiques** qui peuvent être familiales (migraine hémiplégique familiale) (ICHD-3 1.2.3.1) se transmettant de parents à enfants ou survenir chez un individu qui n'a pas d'antécédents familiaux (migraine hémiplégique sporadique) (ICHD-3 1.2.3.2).

Chez les enfants, et rarement chez l'adulte, les troubles visuo-sensitifs de l'aura peuvent entraîner une perception visuelle anormale des objets et de certaines parties du corps (dysmorphopsies) qui sont ressenties comme exagérément grandes (macropsies) ou petites (micropsies), réalisant le **syndrome d'Alice au Pays des Merveilles**, d'après le célèbre roman de Lewis Caroll qui, pense-t-on, était lui-même migraineux (Todd 1955). D'autres caractéristiques distinguent la migraine de l'enfant de celle de l'adulte : une durée moins longue des crises (2h ou moins), l'importance des troubles digestifs qui peuvent supplanter la céphalée et le fait qu'il peut exister dans l'enfance des syndromes épisodiques associés à la migraine (ou « équivalents migraineux ») tels que vomissements cycliques, migraine abdominale, vertige ou torticolis paroxystique bénin (ICHD-3 1.6), parfois le mal de transport.

La *migraine chronique* (3% des migraineux) (ICHD-3 1.3) est la forme la plus invalidante. Elle est définie par la survenue d'au moins 15 jours de céphalées par mois dont au moins 8 jours de migraine typique. Elle évolue à partir d'une migraine épisodique à cause d'une série de facteurs externes ou internes, agissant souvent de concert : fréquence élevée de crises sans traitement préventif efficace, surconsommation des médicaments de crises (antalgiques, AINS, triptans, ...), prise de certaines hormones féminines ou mauvaises habitudes hygiéno-diététiques (vie sédentaire, excès de caféine, ...) et comorbidité fréquente avec des troubles anxio-dépressifs. La migraine chronique n'est pas irréversible ; elle peut repasser en mode épisodique avec le temps surtout si les éléments aggravants sont traités (Schoenen 2011) (Figure 17).

Figure 17. Relation réciproque entre migraine épisodique et migraine chronique ; facteurs favorisant l'évolution vers une migraine chronique.



1.1.2.4. Comment distinguer la migraine d'autres céphalées et maladies ?

L'aura migraineuse doit être distinguée de l'*accident ischémique transitoire* (AIT), un déficit neurologique fugace d'origine thrombo-embolique, et d'une *crise d'épilepsie partielle*. Dans ces deux cas, les symptômes neurologiques sont plus brutaux et plus brefs que ceux de l'aura, parmi d'autres différences indiquées dans la figure 18. L'AIT et l'épilepsie nécessitent une exploration neurologique urgente pour déterminer leurs causes et les traiter.

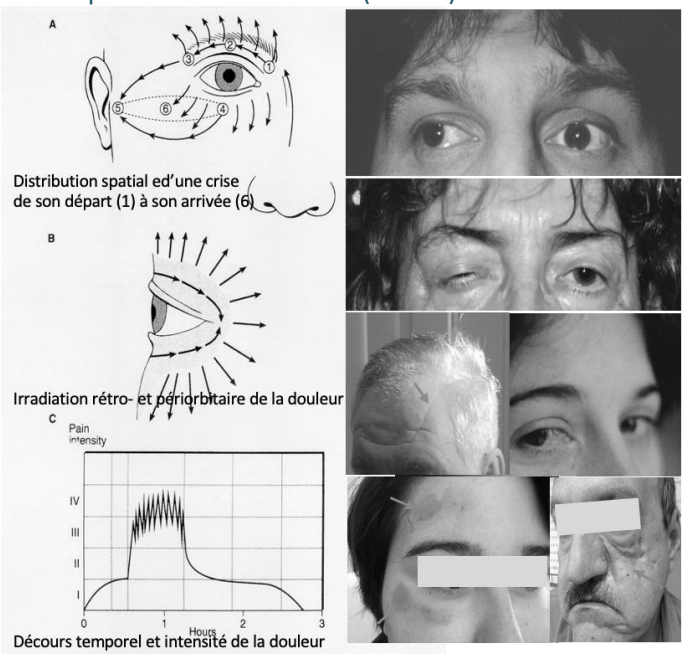
Figure 18. Diagnostic différentiel entre accident ischémique transitoire (AIT), crise d'épilepsie partielle postérieure et aura migraineuse.

	AIT	EPILEPSIE	AURA MIGRAINEUSE
Début	brusque	brusque	lent
Progressif	non	oui, rapide	oui, lent
Differents symptômes	en même temps	l'un après l'autre	l'un après l'autre
Types de symptômes si visuels	négatifs	positifs, en couleur	négatifs + positifs en noir et blanc/gris
Territoire cérébral	vasculaire	cortical	cortical
Durée	brève (10-15 min.)	brève (min.)	plus longue (45-60 min.)

Les principales autres céphalées dites primaires, auxquelles appartient la migraine, sont les céphalées de tension et les céphalées trigémino-autonomiques.

La *céphalée de tension* se distingue de la migraine par l'absence de symptômes distinctifs et par la seule présence d'une céphalée le plus souvent constrictives et peu intense. Elle peut occasionnellement survenir chez la plupart des humains (ICHD-3 2.1), par exemple après un travail éreintant, une mauvaise position de travail, ou la conduite prolongée d'un véhicule. Elle ne devient invalidante que lorsqu'elle est fréquente voire quotidienne (ICHD-3 2.3). Vu qu'elle n'a pas de caractère typique, la céphalée de tension peut être confondue avec une céphalée secondaire, surtout si elle est d'apparition récente. Elle peut aussi mimer une migraine sans aura peu intense ou se transformer en migraine. Chez 30 % des enfants, par exemple, des céphalées de tension se transforment en migraines typiques entre 6 et 13 ans, mais la transformation en sens inverse est aussi possible. Dans une étude américaine (Lipton 2002b), la plupart des adultes diagnostiqués au départ comme souffrant de céphalées de tension ont reçu un diagnostic de migraine après avoir rempli pendant quelques semaines un calendrier de céphalées.

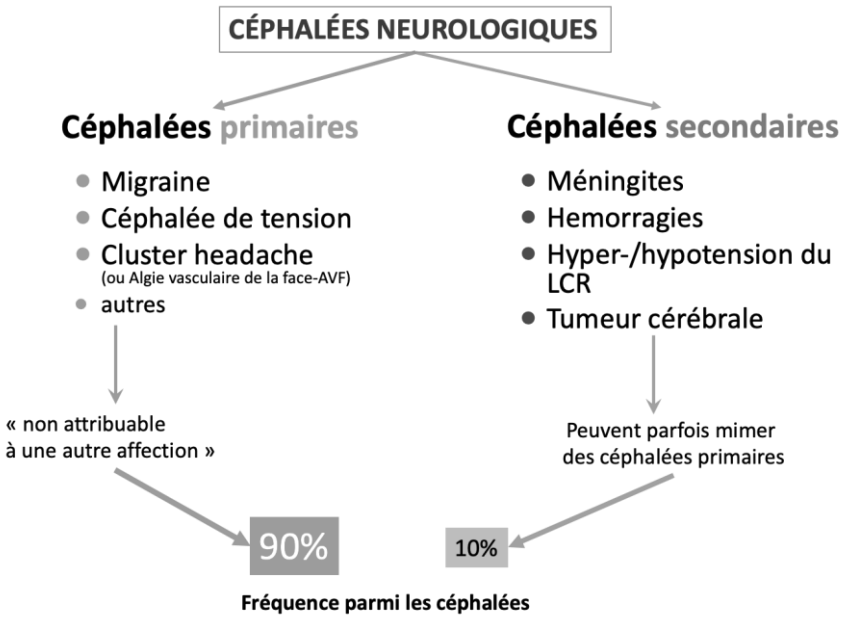
Figure 19. Schéma, dessiné par un patient, de la distribution anatomique et du décours temporel de sa crise de cluster headache (à gauche) ; photographies des signes autonomes ipsilatéraux au cours d'une crise (à droite) et exemples d'automutilations (en bas).



Les céphalées trigémino-autonomiques ont en commun la localisation de la douleur d'un côté dans le territoire d'innervation du trijumeau et l'association de signes autonomes ipsilatéraux au niveau de la face (œdème palpébral, ptosis, injection conjonctivale, larmoiement, obstruction nasale ou rhinorrhée). Le type le plus fréquent est le *cluster headache* (ou algie vasculaire de la face - AVF) (ICHD-3.1) où la douleur est insupportable, dure en moyenne 45 minutes mais peut se répéter plusieurs fois sur 24 heures y compris pendant la nuit et s'accompagne parfois d'automutilation (Figure 19). Le cluster headache est nettement moins fréquent que la migraine et n'atteint que 0,1% de la population, surtout des hommes. Dans sa forme épisodique (ICHD-3 3.1.1) (80% des cas), il évolue souvent de façon saisonnière avec des périodes de crises de plusieurs semaines ou mois alternant avec des périodes de rémission prolongées et il répond bien aux traitements. Dans la forme chronique (ICHD-3 3.1.2) (20% des cas) il n'y a plus de rémissions et la maladie devient réfractaire aux traitements préventifs ; la répercussion sur la qualité de vie est dramatique, raison pour laquelle on l'appelle souvent « céphalée suicidaire » (Pohl 2020). Les crises de migraine peuvent aussi s'accompagner dans 30 à 40% des cas de signes autonomes crâniens ipsilatéraux, mais ceux-ci sont plus discrets que dans le cluster headache et la durée des crises est nettement plus longue.

Le cluster headache est souvent confondu avec la *névralgie du trijumeau*, bien que les douleurs soient très différentes et typiques dans cette dernière (Schoenen 2001) : douleurs paroxystiques, « comme des décharges électriques » d'une hémiface, atteignant le plus souvent la joue, l'aile du nez, la lèvre ou la gencive, et pouvant être déclenchées par le simple attouchement (« zones gâchettes »).

Figure 20. Principale dichotomie diagnostique des céphalées neurologiques



En pratique clinique, la première démarche diagnostique est la distinction entre une céphalée primaire et une *céphalée secondaire* (ou symptomatique), qui est causée par une lésion du cerveau ou des méninges, ou par une pathologie ophtalmologique, otorhinolaryngologique, stomatologique ou ostéo-articulaire. Il y a 8 grands groupes de céphalées secondaires dans la classification internationale (ICHD-3 5 à 12). Les céphalées secondaires d'origine neurologique sont plus rares (± 10%) que les céphalées primaires (± 90%), mais il est indispensable de les identifier par des examens complémentaires adéquats, car elles peuvent mimer une céphalée primaire, sont potentiellement de mauvais pronostic, mais aussi curables (Figure 20). *A priori*, une céphalée qui dure depuis un an ou plus (chronique) est primaire et donc non dangereuse, alors qu'une céphalée qui est récente (aiguë) requiert de la prudence et souvent des examens complémentaires. Des signes d'alarme anamnestiques et cliniques orientant vers une céphalée secondaire peuvent être classés dans l'ordre suivant pour que leurs premières lettres forment le mot « scanner » comme aide mnémotechnique : **S**ignes anormaux à l'examen clinique, **C**hangement d'une céphalée préexistante, **A**ggravation progressive, **N**ouvelle apparition d'une céphalée, aggravation **N**octurne, **E**xplosivité d'une céphalée, **R**ésistance au traitement habituellement efficace.

Parmi les céphalées secondaires les plus fréquentes, il faut retenir les *céphalées chronicisées par la surconsommation d'antalgiques* combinés (avec caféine ou/et codéine), d'antalgiques simples, d'anti-inflammatoires, de triptans ou de tartrate d'ergotamine (ICHD-3 8.2). Cette complication est plus fréquente dans les migraines, mais survient aussi dans les céphalées de tension ou même dans certaines céphalées secondaires comme les céphalées post-traumatiques. Dans l'ICHD-3, on considère que le médicament est responsable de la chronification d'une céphalée à partir d'une consommation de 10 jours par mois pour les triptans, l'ergotamine ou les antalgiques combinés et à partir de 15 jours pour les antalgiques simples et anti-inflammatoires, mais en pratique le seuil d'entrée dans le cercle vicieux est bien plus bas chez certaines personnes et le risque d'induire des céphalées par surconsommation médicamenteuse est le plus faible avec les anti-inflammatoires (Diener 2019).

1.1.2.5. Conclusions

1. La migraine est la maladie neurologique la plus fréquente. Elle touche une femme sur trois, un homme sur six, surtout entre 25 et 50 ans. Elle peut se manifester dès l'âge de 6 ans. Elle est la 5e maladie humaine et la 2e maladie neurologique la plus invalidante. Son coût sociétal annuel en Belgique approche le milliard d'euros, surtout par perte de journées de travail ou de productivité. Malgré cela, elle reste une maladie stigmatisée et mal financée par les pouvoirs publics. La crise de migraine est un phénomène séquentiel qui comporte plusieurs phases caractéristiques : des prodromes, une aura (chez 20-30 % des migraineux), des céphalées avec symptômes associés, et des post-dromes.
2. Le diagnostic de migraine est clinique et basé sur des critères opérationnels définis dans la Classification Internationale des Céphalées (International Classification of Headache Disorders-3ème édition- ICHD-3 (Headache Classification Committee 2018)).
3. L'aura migraineuse se manifeste, avant ou au début de la céphalée, par un trouble visuel typique, parfois suivi par des troubles de sensibilité ou de parole, et plus rarement par une perte de force d'un hémicorps. La migraine avec aura augmente légèrement le risque de thrombose cérébrale, mais ce risque est nettement majoré par la prise d'une pilule contraceptive contenant des œstrogènes, et plus encore par l'association d'un tabagisme. Dans la migraine avec aura, les facteurs de risque vasculaire doivent donc être pistés et traités. Contrairement à la migraine épisodique, la migraine chronique provoque des céphalées quasi quotidiennes. Elle est la forme la plus invalidante de migraine et souvent favorisée par la surconsommation d'antidouleurs.
4. Toute migraine est une céphalée, mais toute céphalée n'est pas une migraine. En pratique clinique, la première démarche diagnostique est la distinction entre une céphalée primaire et une céphalée secondaire (ou symptomatique), qui est causée par une lésion du cerveau ou des méninges, ou par une pathologie ophtalmologique, otorhinolaryngologique, stomatologique ou ostéo-articulaire. La migraine est une céphalée dite primaire. Elle doit notamment être distinguée de la céphalée de tension, des algies vasculaires de la face (cluster headache), de la névralgie du trijumeau et de l'artérite temporale. La plupart des prétendues « Arnoldites » sont des migraines. Les céphalées primaires ne nécessitent pas d'examens complémentaires, si elles sont typiques. Des examens sont nécessaires en cas d'atypies, ou s'il s'agit d'une céphalée suspecte d'être secondaire.

1.1.3. Conclusion du jury

Selon l'expert les migraines sont *les maladies neurologiques les plus fréquentes*. Elles affectent en moyenne 15 % de la population mondiale avec une différence marquée de prévalence selon le sexe : 20-25 % de femmes, 5-10 % d'hommes (Global Burden of Disease Study 2020).

La prévalence des migraines est la plus élevée entre 25 et 50 ans.

La migraine peut être une maladie invalidante : au-delà des problèmes médicaux, elle peut avoir un impact psychologique et socioéconomique : les crises sont invalidantes, créant parfois des conditions de travail pénibles temporaires, avec une incompréhension du milieu professionnel.

Les migraines ont des retombées économiques importantes : Les coûts médicamenteux sont majeurs et le nombre d'investigations par imagerie destinées à rassurer est excessif. Même en cas de migraines traitées, l'impact professionnel en terme d'absentéisme au travail reste important (1.650.000 jours de maladie en 2007, en Belgique).

La migraine avec aura est associée à un risque accru de phénomènes thromboemboliques, en particulier chez les femmes de moins de 50 ans.

Malgré sa grande prévalence, la migraine reste sous-diagnostiquée, ce qui constitue un réel problème. La diffusion d'un outil tel que l'ID-Migraine auprès de différents acteurs des soins de santé, dont certainement les patients eux-mêmes, peut contribuer à une meilleure détection précoce et donc à une meilleure prise en charge de la migraine.

Figure 21. Exemple d'outil de dépistage des céphalées d'origine migraineuse : questionnaire ID-Migraine (Streel 2014)

ID-Migraine - version Française

(Streel et al. Cephalalgia 2014)

1. Est-ce que dans les 12 derniers mois vous avez eu des maux de tête qui vous ont empêché de fonctionner normalement?
   - ☐ oui
   - ☐ non → Merci, vous avez terminé de répondre au questionnaire
2. Est-ce que ces maux de tête se sont accompagnés de nausées (ou de vomissements)?
   - ☐ oui
   - ☐ non
3. Est-ce que ces maux de tête se sont accompagnés d'une sensibilité exagérée à la lumière (soleil, néons,...)?
   - ☐ oui
   - ☐ non

Si vous répondez « oui » aux 3 questions, votre risque de souffrir d'une migraine est de 93% !

Vu que les céphalées sont une plainte très fréquente, un diagnostic différentiel correct est d'une grande importance. Il s'agit ici de faire la distinction entre les causes graves, souvent secondaires et moins prévalentes des céphalées qu'il ne faut jamais manquer, et les formes primaires de céphalées, plus courantes.

La migraine est une céphalée primaire, la première étape est de faire la différence avec un AIT, une crise d'épilepsie partielle, et exclure une autre céphalée secondaire.
Pour 10 % des plaintes de céphalées, il s'agit de céphalées secondaires mais ce taux peut augmenter à 30 % pour la population plus âgée :
A priori, une céphalée qui dure depuis un an ou plus (chronique) est primaire et donc non dangereuse, alors qu'une céphalée qui est récente (aiguë) requiert de la prudence et souvent des examens complémentaires.
Des signes d'alarme anamnestiques et cliniques orientant vers une céphalée secondaire peuvent être classés dans l'ordre suivant pour que leurs premières lettres forment le mot « scanner » comme aide mnémotechnique **:**

- **S**ignes anormaux à l'examen clinique,
- **C**hangement d'une céphalée préexistante,
- **A**ggravation progressive,
- **N**ouvelle apparition d'une céphalée,
- aggravation **N**octurne,
- caractère **E**xplosif d'une céphalée,
- **R**ésistance au traitement habituellement efficace.

Si l'examen neurologique clinique est normal, on peut

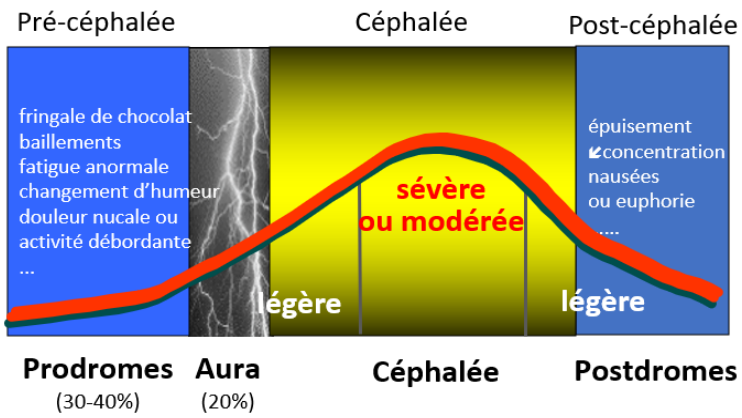
- distinguer d'autres céphalées primaires :
  - Céphalées de tension (tension headache - voir définitions)
  - Névralgies du trijumeau (voir définitions)
  - Algies vasculaires de la face (cluster headache)
- aller plus loin pour les caractéristiques typiques de la migraine.

Parmi les céphalées secondaires les plus fréquentes, il faut retenir les *céphalées chronicisées par la surconsommation d'antalgiques* combinés (avec caféine ou/et codéine), d'antalgiques simples, d'anti inflammatoires, de triptans ou de tartrate d'ergotamine. (CSM)

Il y a tout d'abord la crise de migraine (dysfonctionnement cérébral transitoire):
Elle se compose de 3 ou 4 phases, selon le <u>type de migraine</u> (avec ou sans aura).

1. Des prodromes
   Peuvent commencer 24 heures avant la céphalée, caractérisés par une fringale de chocolat, des bâillements, une fatigue anormale (intense), un changement d'humeur, une douleur nucale, une activité débordante, entre autres.
2. Aura
3. Céphalée
   a. Durée : 4-72 heures
   b. Doit présenter au moins 2 des 4 caractéristiques suivantes
      i. elle est unilatérale (« hémicrânienne ») ;
      ii. elle est battante ou lancinante ;
      iii. elle est modérée ou sévère au point de réduire ou d'empêcher les activités habituelles (alitement, absentéisme…) ;
      iv. elle est aggravée par le mouvement.
   c. Doit présenter au moins 1 des caractéristiques suivantes
      i. Hypersensibilité a la lumière et/ou au bruit
      ii. Nausées ou vomissements
4. Phase postdromale, caractérisée par un épuisement, une baisse de concentration, des nausées, mais aussi une euphorie.

Figure 22. Schéma de synthèse des phases d'une crise de migraine (extrait de la présentation du Prof. Schoenen 2023)

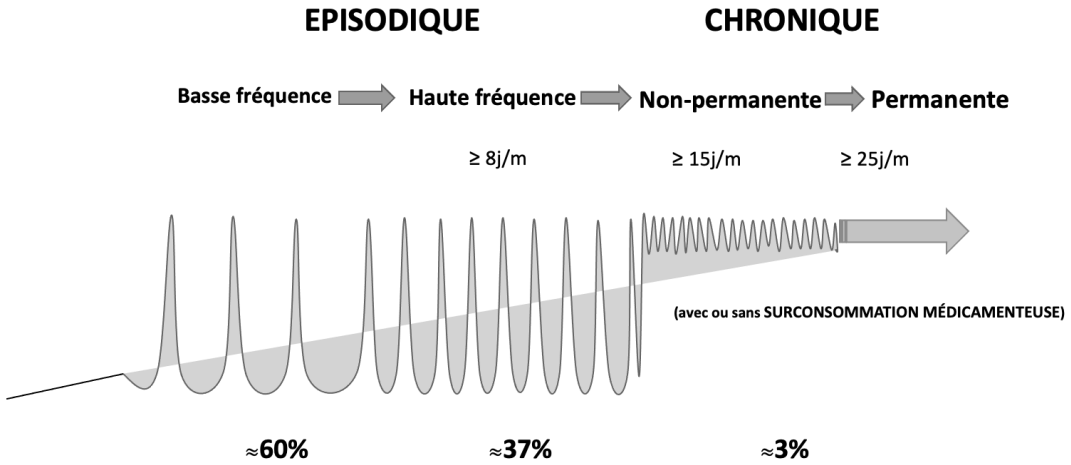


En dehors de la migraine avec aura, le diagnostic de migraine (comme pathologie neurologique) est confirmé à partir d'au moins 5 crises de migraine.

La fréquence et la gravité de ces crises sont différentes d'une personne à l'autre et peuvent changer au cours d'une vie.

60 % des migraines sont épisodiques avec une faible fréquence
35 % sont épisodiques avec une fréquence élevée (à partir de 8 jours par mois)
5 % sont chroniques : si > 15 jours, elles sont appelées chroniques non permanentes, si > 25 jours, elles sont appelées chroniques permanentes. Il est important de savoir que cela peut être réversible.

Figure 13. Le spectre de sévérité des migraines et les proportions estimées de migraineux dans chaque groupe.



Les différents types de migraines :
- Migraine sans aura (la plus fréquente)
- Migraine avec aura (20 à 30 %)
    - Une aura ne dure généralement pas plus de 60 minutes et est réversible
    - Types d'aura
        - o La plus fréquente : aura visuelle et/ou sensitive
        - o Formes moins fréquentes
            - Aura du tronc cérébral (peut aussi s'exprimer par des vertiges et des troubles de l'équilibre, des acouphènes, une hypoacousie, une diplopie, ou un état subconfusionnel)
            - Migraine hémiplégique : est génétique
            - Migraine vestibulaire : si uniquement des troubles de l'équilibre

Les enfants présentent souvent des symptômes plus spécifiques, voir question 3.2.

1.2. Quelles sont les causes/déclencheurs possibles de (ces différentes formes de) migraines et des crises de migraine ?

1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Aucune question n'a été posée au groupe bibliographique sur ce point.

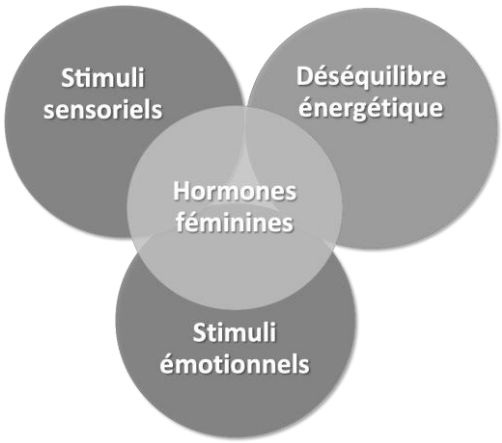
1.2.2. Avis de l'expert (Schoenen 2023) *(texte complet voir Brochure orateurs)*

1.2.2.1. Quels sont les facteurs déclencheurs et aggravants de la migraine ?

En théorie, un *facteur déclencheur* survient peu avant la crise de migraine et met pour ainsi dire le feu aux poudres, alors qu'un *facteur aggravant* agit sur un plus long terme en augmentant la fréquence des crises : il charge en quelque sorte le baril de poudre. En pratique, la frontière entre facteurs déclencheurs et aggravants peut être floue. Parmi les facteurs déclencheurs les plus fréquents (Van den Bergh 1987, Kelman 2007) on trouve la consommation, même modérée, d'alcool (surtout de vin), le manque de sommeil ou au contraire la grasse matinée, un repas manqué, la période péri-menstruelle à cause de la chute des œstrogènes sanguins juste avant les règles ou de leur augmentation à la fin des règles (voir Figure 25), une forte odeur ou une intense lumière capable de déclencher une aura visuelle, l'ingestion de glutamate monosodique (rehausseur de goût utilisé notamment dans la cuisine chinoise) ou de donneurs d'oxyde nitrique (NO) (nitrates ajoutés comme conservateurs aux aliments ou dérivés nitrés utilisés pour traiter l'angine de poitrine), une hydratation insuffisante. Des conditions météorologiques particulières, comme une dépression atmosphérique avec vent du sud et/ou temps orageux, l'hypoxie relative due à un séjour en altitude, des traitements par œstrogènes ou une mauvaise hygiène de vie sont plutôt des facteurs aggravants qui abaissent le seuil migraineux de façon prolongée.

Un *stress* physique (exercice intense) ou plus souvent psychique (contrariété, émotion forte, …) peut induire une crise migraineuse. Le rôle du stress dans la migraine est toutefois complexe. En effet, lorsqu'il est intense, le stress peut protéger de la crise, par exemple pendant un examen pour un étudiant ou un entretien d'embauche pour un travailleur, mais dans ces situations, la crise peut survenir après le stress. La décompression socio-professionnelle de la fin de semaine est aussi tenue pour responsable de la migraine dite « du week-end ». Une accumulation de petits ennuis stressants quotidiens dans le milieu familial ou professionnel joue par contre un rôle aggravant en abaissant le seuil migraineux.

Figure 23. Principales catégories de facteurs déclencheurs et/ou aggravants de la migraine



C'est aussi le cas pour certaines *habitudes hygiéno-diététiques*, comme consommer de la caféine en excès (café, *Cola*, *boissons énergisantes*…) alors qu'au moment de la crise de migraine, la caféine a un effet bénéfique ; chez certains sujets, l'aspartame, l'édulcorant contenu dans les boissons édulcorées, peut aggraver la migraine. Cela mis à part, nous manquons de preuve que d'autres aliments ou une intolérance au lactose ou au gluten ont un effet spécifique sur la migraine. Le *chocolat*, par exemple, est habituellement mentionné comme déclencheur de crise, le plus souvent à tort, car une étude prospective des habitudes alimentaires montre que la fringale pour le chocolat est en réalité un prodrome migraineux, c'est-à-dire le premier symptôme de la crise (voir §1 ci-dessus) (Lisicki et Schoenen 2021).

Il est d'autant plus facile de déclencher une crise de migraine que le seuil migraineux est bas, par exemple en période périmenstruelle. Quand ce seuil est plus élevé, un facteur déclencheur fréquent de migraine, comme la consommation de vin, peut très bien rester sans effet et la combinaison de plusieurs facteurs est alors nécessaire pour déclencher une crise.
De façon schématique les facteurs déclencheurs et/ou aggravants de migraine se répartissent en 4 grands groupes qui illustrent les différentes facettes physiopathologiques de la migraine (Figure 23).

1.2.2.2. Quelles sont les causes des migraines ?

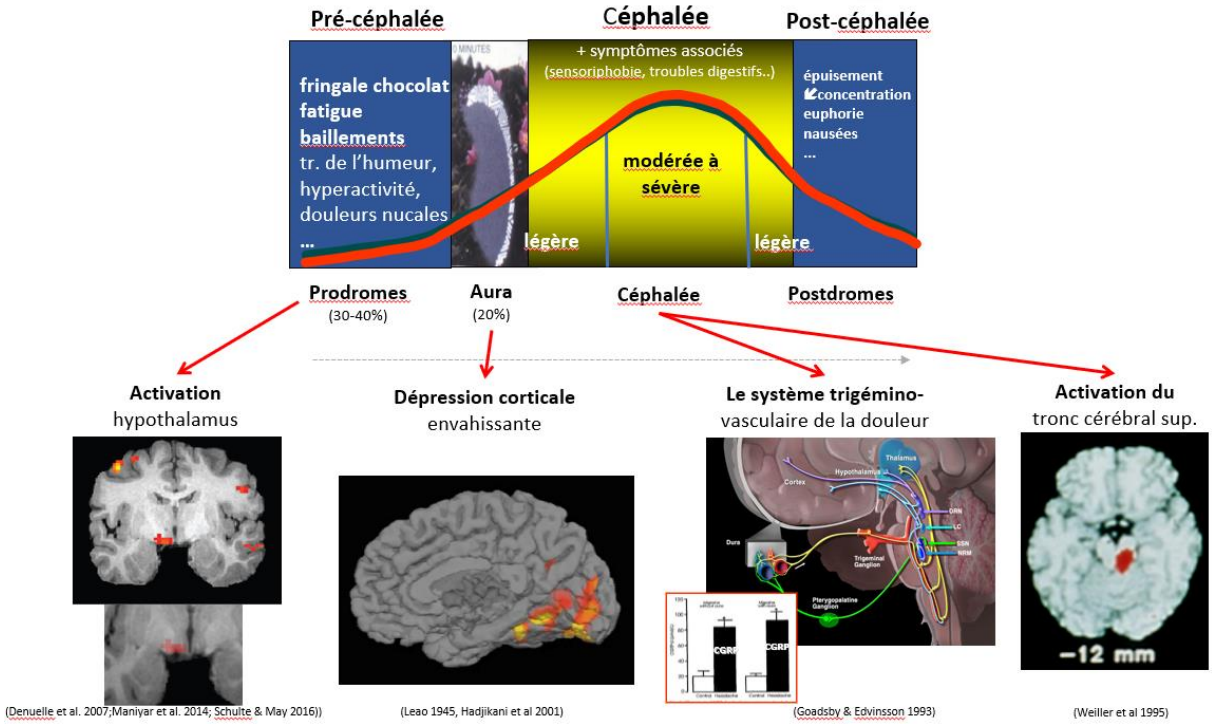
L'étiopathogénie de la migraine est complexe et peut varier entre individus. Elle est de mieux en mieux appréhendée depuis quelques décennies grâce à la recherche scientifique qui ne cesse de progresser. On peut distinguer schématiquement les causes de la crise de migraine et celles responsables de la répétition des crises. Les premières sont identifiées par des études réalisées pendant une crise et permettent en principe de mieux cibler les traitements de crise. Les secondes sont révélées par des études de migraineux dans l'intervalle intercritique et devraient aboutir à des traitements préventifs plus performants. Cette dichotomie classique est cependant malmenée par l'avènement de nouveaux traitements, comme les inhibiteurs de la transmission CGRP, permettant de bloquer la crise durablement par des administrations répétées ou grâce à une durée d'action prolongée (Schoenen 2020).

Causes de la crise migraineuse

Les techniques modernes d'imagerie cérébrale (IRM fonctionnelle, tomographie par émission de positons – TEP) ont permis d'identifier les aires du cerveau qui sont responsables des symptômes de la crise de migraine. La figure 24 montre les principales données physiopathologiques associées aux différentes phases de la crise de migraine.

Les *prodromes* sont associés à une activation de l'hypothalamus (Denuelle 2007, Maniyar 2014, Schulte et May 2016), centre de contrôle du système végétatif et de l'horloge biologique. Il est possible, mais non encore prouvé, que l'activation hypothalamique soit secondaire à celle du système limbique, en particulier du noyau amygdalien, ce qui expliquerait les modifications émotionnelles de la phase prodromique, et leur rôle dans le déclenchement des crises. L'hypothalamus active ensuite le noyau spinal du trijumeau, mais aussi la portion dorsale du pont où sont situés notamment des centres de contrôle de la douleur.

Figure 24. Principales données physiopathologiques dans les différentes phases séquentielles de la crise migraineuse (commentaires dans le texte)



L'*aura migraineuse* est provoquée par la dépression corticale envahissante (DCE) dans les aires visuelles d'un hémisphère cérébral, ce qui engendre un scotome scintillant localisé dans la moitié opposée du champ visuel. La DCE est bien connue chez l'animal depuis les études de Leào (1944). Elle correspond à une brève dépolarisation neuronale suivie par un blocage fonctionnel dû à un bloc de dépolarisation et se propage d'arrière en avant sur le cortex cérébral ce qui se traduit chez le migraineux par des modifications spatio-temporelles caractéristiques du débit circulatoire cérébral et de la consommation d'oxygène (Hadjikhani 2001, Charles et Hansen 2015).

La *céphalée migraineuse* naît dans les méninges par l'activation de fibres nociceptives du système trigéminovasculaire (Moskowitz 1984), un réseau nerveux périvasculaire qui dépend de la portion viscérale de la 1ère branche du trijumeau, le nerf ophtalmique, et qui permet au viscère cerveau de produire une douleur en réponse à un danger potentiel. Le câblage de ces fibres avec notamment convergence d'afférences somatiques et viscérales sur le même noyau-relais dans le tronc cérébral, le noyau spinal du trijumeau, et la somatotopie cérébrale dans l'homunculus sensitif nettement dominée par les informations provenant de la surface du corps expliquent pourquoi la douleur migraineuse est perçue dans le front, le visage et/ou la nuque, càd une douleur viscérale projetée à la surface corporelle. Les neurotransmetteurs et récepteurs présents dans le système trigéminovasculaire sont les cibles des traitements de la crise migraineuse (Goadsby 2002), comme le sous-type 5-HT1B/D de récepteur de la sérotonine pour les triptans ou le sous-type 5-HT1F pour les ditans. La découverte d'une forte augmentation du CGRP dans le sang de la veine jugulaire pendant une crise de migraine (Goadsby 1990) a conduit au développement des antagonistes du récepteur du CGRP (les gépants) et

des anticorps monoclonaux bloquant le CGRP ou son récepteur comme traitements anti-migraineux (Schoenen 2020). De nouveaux médicaments ciblant d'autres acteurs du système trigéminovasculaire sont à l'étude, comme le récepteur du PACAP (« pituitary adenylate cyclase-activating peptide »), les récepteurs-canaux TRP (« transient receptor potential »), les canaux potassiques BK_{ca} (activés par le calcium à grande conductance) ou K_{ATP} (sensibles à l'ATP), ou l'oxyde nitrique (NO) (Ashina 2020).

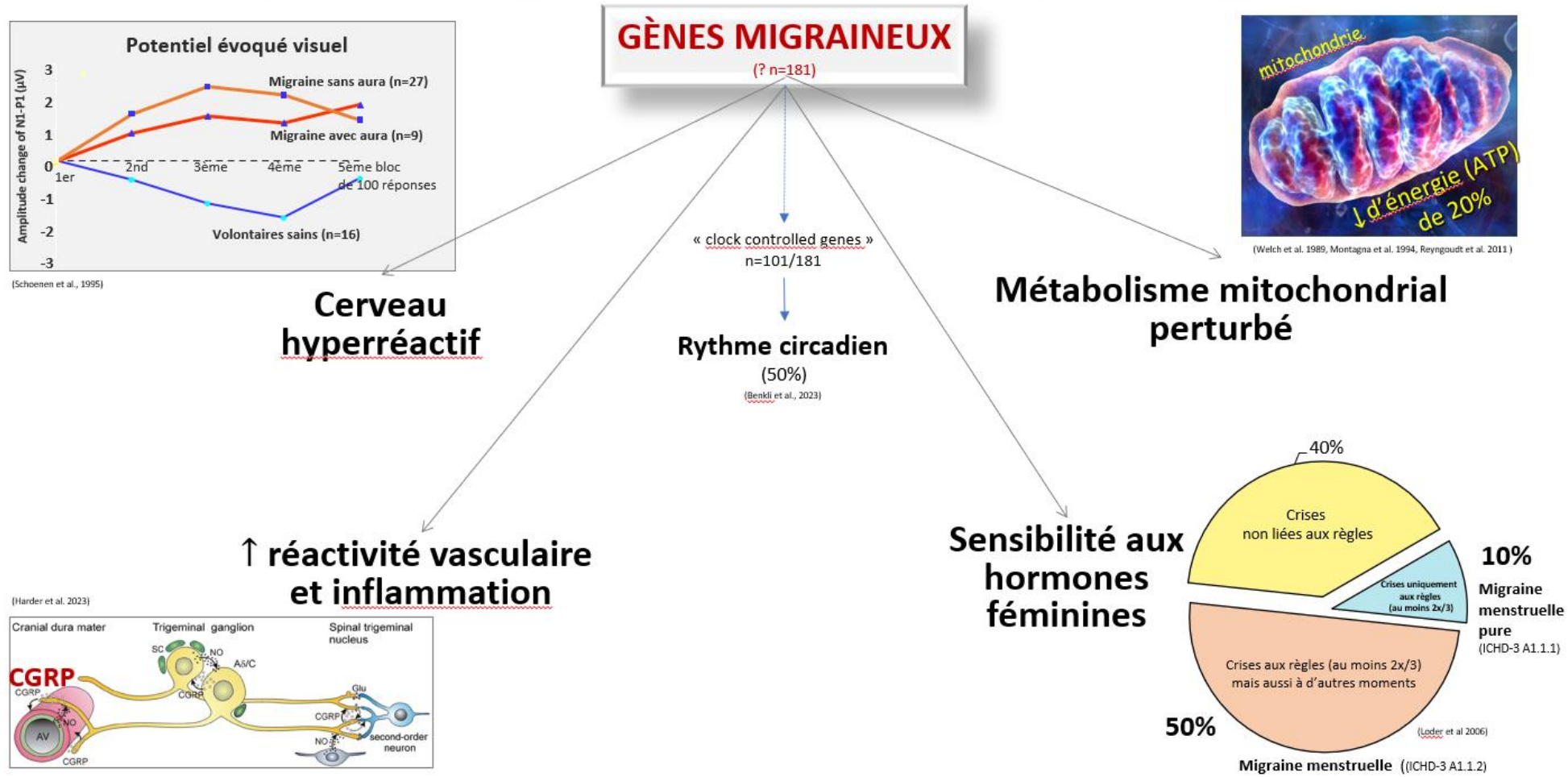
Les *troubles digestifs* qui accompagnent la céphalée s'expliquent par le fait que le centre du vomissement et le noyau du nerf vague dans le bulbe rachidien reçoivent des collatérales des axones ascendants du noyau spinal du trijumeau. Ces collatérales peuvent atteindre aussi le noyau lacrymal, expliquant que certains migraineux ont, du côté de la céphalée, l'*œil rouge et larmoyant*. Cette forme de migraine dite « rouge » ne doit pas être confondue avec une algie vasculaire de la face (voir ci-dessus) (Obermann 2007).

La *photophobie* pourrait s'expliquer par la convergence d'influx visuels et d'influx nociceptifs provenant des méninges sur le même noyau du thalamus qui relaie les informations douloureuses vers le cortex cérébral (Burstein 2019).

Causes de la répétition des crises

Les migraines sont avant tout favorisées par une *prédisposition génétique* et donc héréditaires. Seule **la migraine hémiplégique familiale** (MHF) (voir § 3) toutefois est **monogénique**, càd causée par une mutation dans un seul gène. Trois sous-types de MHF sont connus, chacun lié à une mutation d'un gène situé sur un chromosome différent : MHF 1 – gène CACNA1A sur le chromosome 19 ; MHF 2 – gène ATP1A2 sur le chromosome 2 ; MHF 3 – gène SCN1A sur le chromosome 1 (Harder 2023). Un 4ème gène situé sur le chromosome 16, PRRT2, est suspecté d'être associé à la MHF parmi d'autres syndromes neurologiques. Chaque gène permet la synthèse d'une protéine spécifique qui sera anormale en cas de mutation, ce qui se traduit dans les MHF par une excitabilité exagérée du cerveau favorisant la survenue et de la *dépression corticale envahissante* (DCE) (voir ci-dessus) et sa propagation jusqu'à des régions impliquées dans la motricité comme le cortex frontal et/ou les noyaux gris profonds (Ferrari 2015).

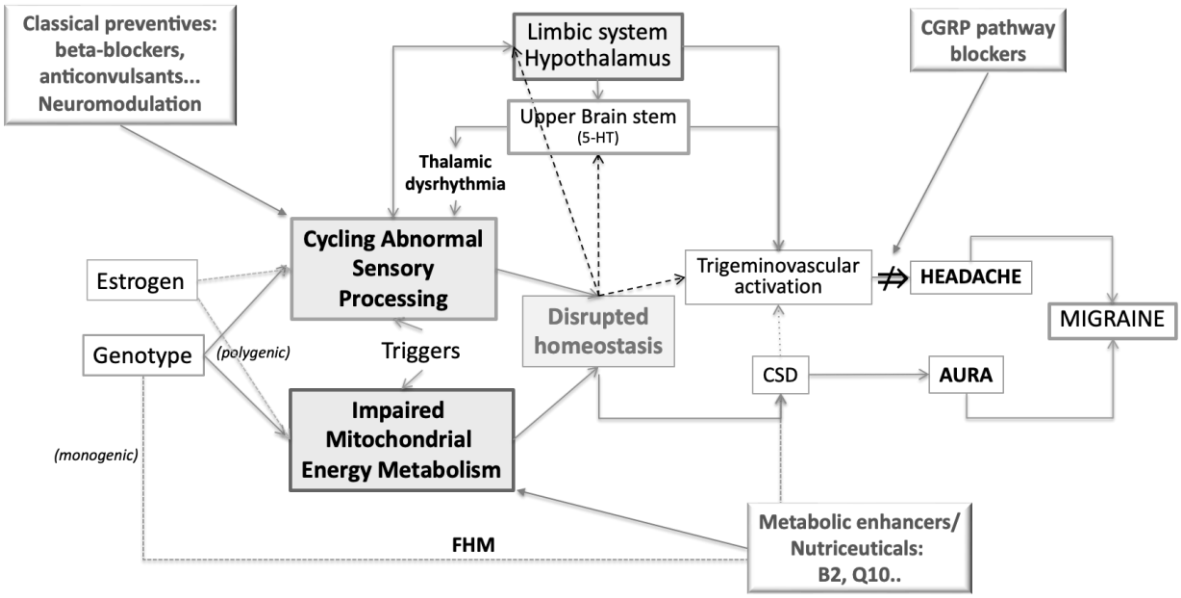
Figure 25. Facettes physiopathologiques de la migraine qui pourraient en partie être contrôlés par la modulation des « gènes migraineux »



Les **migraines communes avec ou sans aura** sont favorisées par un ensemble de particularités génétiques qui varient entre migraineux : ce sont des maladies **polygéniques**. Ces particularités appelées « polymorphismes de nucléotide simple » sont des variants dans le génome, le plus souvent dans ses portions non codantes, qui sont fréquents chez tous les êtres humains, au contraire des mutations génétiques des MHF qui sont très rares. A ce stade, on en a identifié 181 associées à la migraine (Harder 2023). Pris isolément, chaque polymorphisme intervient pour tout au plus 10 % de la prédisposition génétique. Il faut un ensemble de polymorphismes génétiques pour que la maladie se déclare. Les types et le nombre des polymorphismes, c'est-à-dire *le score de risque polygénique* (Chalmer 2018) varie entre (famille de) migraineux et détermine *le seuil migraineux* au-delà duquel les crises apparaissent et se répètent (Sándor 2001). Le seuil migraineux dont on hérite n'est pas stable, mais fluctue spontanément et est modulé par les facteurs qui aggravent ou améliorent la migraine ainsi par des facteurs épigénétiques (voir § 5). Les polymorphismes génétiques modifient l'activité de gènes voisins dont les fonctions sont en partie seulement connues. On sait que les protéines codées par ces gènes sont impliquées dans le fonctionnement et le métabolisme du cerveau, mais aussi la sensibilité aux hormones féminines, la réactivité vasculaire et inflammatoire, ainsi que les rythmes circadiens (Figure 25). Entre 2018 et 2022, le nombre de publications sur la migraine référencées dans PubMed a doublé pour dépasser 1.500 par an. Les recherches multidisciplinaires sur la migraine font appel aux technologies de pointe appliquées au génome, à l'épigénétique, au transcriptome, au métabolome, à l'anatomie et au connectome cérébraux, et au microbiome intestinal entr'autres. Il m'est impossible ici d'en énumérer les derniers développements.

Deux des anomalies cérébrales fonctionnelles détectables chez certains migraineux permettent de proposer un *modèle neuro-énergétique* de la pathogénie migraineuse (Schoenen 1994, Gross 2019) (Figure 26). D'une part, le cerveau du migraineux se caractérise entre les crises par un manque d'habituation dans traitement des informations sensorielles répétées, qui est par conséquent plus énergivore (Schoenen 1995, Ambrosini 2003). Cette particularité n'est pas stable, mais fluctue au cours du cycle migraineux, étant le plus marquée à distance d'une crise et tendant à s'effacer juste avant la crise pour disparaître pendant la crise (Àfra 2000). D'autre part, la réserve énergétique mitochondriale reflétée notamment par le taux cérébral d'adénosine triphosphate (ATP) est diminuée de $\pm$ 20% chez des migraineux en intercritique (Reyngoudt 2011). En mesurant chez le même sujet l'activité neuronale dans les aires visuelles pendant une stimulation lumineuse et la captation de glucose dans ces aires comme indice de la réserve énergétique, on constate en effet que la plupart des migraineux ont un déséquilibre manifeste entre le travail cérébral qui est maximal et la réserve énergétique qui est faible, à l'inverse des sujets contrôles chez qui les deux sont équilibrés (Lisicki 2018). L'instabilité neuro-énergétique pourrait occasionner dans certaines circonstances une rupture de l'homéostasie cérébrale, càd un stress oxydatif et un signal d'alarme, capable d'induire une dépression corticale envahissante ou activation du système trigéminovasculaire directement ou via le système limbique et l'hypothalamus (Figure 26). Ce modèle permet de comprendre le rôle déclencheur et/ou aggravant de stimuli sensoriels et émotionnels, d'un déséquilibre énergétique, et des hormones féminines (voir § 5), mais il montre aussi les points d'impact différents et complémentaires des traitements préventifs classiques et des traitements métaboliques. Quant aux nouveaux médicaments bloquant la transmission CGRP, ils agissent à la fin de la cascade physiopathologique au niveau du système trigéminovasculaire responsable de la crise comme des traitements de crise (voir plus haut). Ils s'en distinguent avant tout par une durée d'action très longue (pour les anticorps monoclonaux) ou par la possibilité d'une administration quotidienne, ou pluri-hebdomadaire, sans l'effet pervers de chronicisation des céphalées (pour les antagonistes du récepteur du CGRP, les gépants).

Figure 26. Modèle neuro-énergétique de la pathogénie migraineuse et cibles des traitements anti-migraineux



1.2.2.3. Conclusions

1. Les facteurs capables de déclencher une crise migraineuse sont multiples ; les plus fréquents sont les boissons alcoolisées, les règles et un événement stressant. Les facteurs aggravants augmentent la sensibilité aux déclencheurs : les dépressions météorologiques, les œstrogènes, une accumulation de stress ou de fatigue, une mauvaise hygiène de vie.
2. La crise de migraine débute dans l'hypothalamus et le système limbique, responsables des prodromes. L'aura migraineuse est due à la dépression corticale envahissante qui naît dans le cortex visuel. La céphalée naît dans les méninges par l'activation de fibres nociceptives du système trigéminovasculaire. Le câblage de ces fibres et la prédilection du cerveau pour les informations somatotopiques provenant de la surface du corps expliquent la localisation de la céphalée migraineuse. Les neurotransmetteurs qu'elles utilisent sont les cibles des traitements de la crise migraineuse.
   La répétition des crises migraineuses est favorisée prédisposition génétique, et donc héréditaires. Les migraines hémiplégiques familiales sont monogéniques, càd causées par une mutation dans un seul gène. Les migraines sans et avec aura communes sont polygéniques, càd dues à un ensemble d'empreintes génétiques (polymorphismes de nucléotide simple) qui détermine un seuil migraineux. Les gènes associés aux migraines jouent un rôle dans l'excitabilité, le métabolisme, la vascularisation ou l'inflammation cérébrales, ainsi que dans la sensibilité aux hormones féminines.
   Entre les crises, le cerveau migraineux se caractérise par un traitement énergivore des informations sensorielles et par une diminution de sa réserve d'énergie, l'ATP. Le modèle neuro-énergétique de la pathogénie migraineuse postule qu'un déséquilibre entre le travail cérébral et les ressources énergétiques dont il dispose peut conduire à la crise via l'induction d'un stress oxydatif et l'activation de centres nerveux sensibles aux variations métaboliques. Ce modèle illustre les points d'impact différents et complémentaires des traitements préventifs classiques et des traitements métaboliques et le fait que les nouveaux médicaments bloquant le transmission CGRP agissent comme des traitements de crise durables.

1.2.3. Conclusion du jury

Les causes de la crise migraineuse

Pour comprendre les causes/déclencheurs possibles des crises de migraine, il est important de comprendre la physiopathologie de la migraine. Le jury renvoie le lecteur intéressé au texte de l'expert. Une crise de migraine survient lorsque le seuil de la migraine est atteint. Chacun a son propre seuil de migraine. Il existe des facteurs qui peuvent déclencher une crise et des facteurs aggravants qui peuvent abaisser le seuil de crises.

En pratique, la distinction entre facteurs déclenchants et aggravants est parfois floue.
Les facteurs à prendre en compte sont nombreux et peuvent être divisés en 4 grandes catégories : les stimuli émotionnels, les stimuli sensoriels, le déséquilibre énergétique et les hormones féminines.
Ils diffèrent d'un individu à l'autre, tout comme le seuil de la migraine (seuil qui déclenche une crise si 1 ou plusieurs facteurs sont présents) est différent pour chaque patient migraineux. Il est donc difficile de faire un pronostic au niveau individuel.

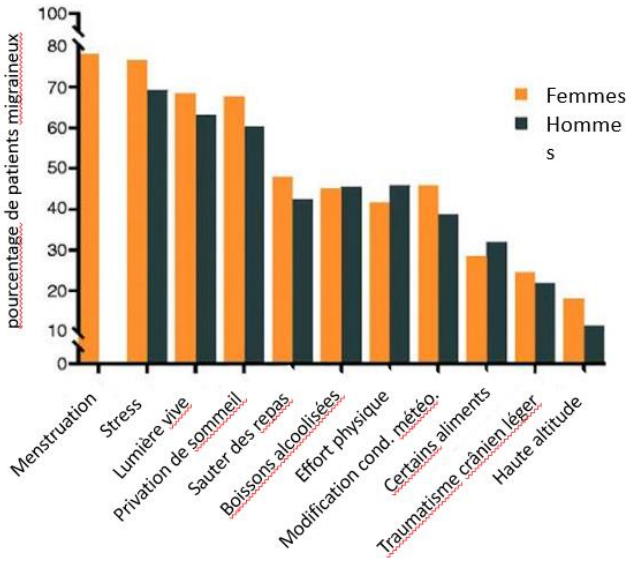
Les facteurs pouvant déclencher une crise de migraine sont multiples (non exhaustifs) : stress, facteurs menstruels/hormonaux, jeûne, conditions climatiques, troubles du sommeil, lumière intense, alcool, ….

Les facteurs aggravants qui augmentent la sensibilité à ces déclencheurs sont également très variables (également non exhaustifs) : oestrogènes, accumulation de stress ou décompression et fatigue, surconsommation de café, mode de vie irrégulier (voir questions 4 et 5).

Le jury note également que le chocolat en soi n'est pas un déclencheur d'une crise de migraine. Par contre, une fringale de chocolat est un prodrome bien connu.

Le jury estime que l'étude suivante "Cross-sectional questionnaire study in migraine patients : ♀ 5725 ♂ 1061" (van Casteren 2021a), citée par l'expert Terwindt (Terwindt 2023), reflète fidèlement ces facteurs.

Figure 27. Facteurs déclencheurs de migraines les plus courants selon les personnes interrogées



Causes et physiopathologie

L'étiopathogénie de la migraine est complexe. La récurrence des crises de migraine est génétiquement déterminée, dans la plupart des cas par une interaction complexe de facteurs polygénétiques. Seule la forme hémiplégique de la migraine est monogénétiquement déterminée (une seule mutation)

Physiopathologiquement, l'hypothalamus est activé dans la phase prodromique. Ensuite, pendant l'aura, une dépression corticale se produit. Cette phase est suivie de céphalées dues à une activation du système trigémino-vasculaire et du tronc cérébral.

Partie 2. Traitement préventif et aigu

Questions pour le jury :

1. Quels traitements et/ou quelles classes pharmaceutiques ont un effet prouvé sur les crises de migraine ?

2. Quels traitements et/ou quelles classes pharmaceutiques ont un effet prouvé dans la prévention de la migraine (crises) ?

3. Quels sont leurs éventuels effets indésirables (y compris après utilisation à long terme) ?

4. Quelles sont leurs éventuelles contre-indications ?

2.1. Quels traitements et/ou quelles classes pharmaceutiques ont un effet prouvé sur les crises de migraine ?

2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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.

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.

2.1.1.2. Que disent les études ?

2.1.1.2.1. Paracétamol

2.1.1.2.1.1. Paracétamol versus placebo

Paracetamol vs placebo for the acute treatment of migraine in adults
Bibliography: SR VanderPluym 2021 Including Lipton 2000a, Prior 2010

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 aux critères d'inclusion ont été trouvées.

Le paracétamol 1.000 mg a été comparé au placebo.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique 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**, par rapport au placebo, a permis :

- **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- **davantage de suppression durable de la douleur pendant 24 heures**. *(GRADE B)*
- un **soulagement de la douleur après 2 heures** chez un plus grand nombre de patients. *(GRADE B)*
- un **soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** chez un plus grand nombre de patients. *(GRADE B)*
- de **rétablir la fonction après 2 heures** chez un plus grand nombre de patients. *(GRADE B)*
- de **rétablir durablement la fonction pendant 24 heures** chez un plus grand nombre de patients. *(GRADE B)*
- une **amélioration** plus importante **sur l'échelle de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- une **amélioration durable** plus importante **sur l'échelle de la douleur pendant 24 heures**. *(GRADE C)*
- une **amélioration** plus importante **sur l'échelle de fonctionnement après 2 heures**. *(GRADE B)*

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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- **l'ensemble des effets indésirables** chez les adultes souffrant de migraine. *(GRADE B)*

2.1.1.2.2. Acide acétylsalicylique

2.1.1.2.2.1. Acide acétylsalicylique versus placebo

ASA vs placebo for the acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Kirthi 2013 Including Boureau 1994, Diener 2004a, Diener 2004b, Lange 2000, Lipton 2005, MacGregor 2002

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 aux 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 la confiance du groupe bibliographique 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**, par rapport au placebo **:**

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné un **soulagement de la douleur après 1 heure** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné un **soulagement de la douleur après 2 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné un **soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné un **soulagement de la nausée après 2 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE C)*
- a entraîné un **soulagement de la photophobie** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE C)*
- a entraîné un **soulagement de la phonophobie** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné une **amélioration de l'incapacité fonctionnelle** chez plus de patients. *(GRADE C)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours**. *(GRADE B)*

Il n'y a **pas de différence** entre l'AAS et le placebo :

- pour le soulagement des **vomissements après 2 heures** chez les adultes souffrant d'une **crise de migraine d'intensité douloureuse modérée à sévère**. *(GRADE B)*
- en ce qui concerne **les effets indésirables sur 24 heures** chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.2.2. Acide acétylsalicylique versus ibuprofène

ASA vs ibuprofen for the acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Kirthi 2013 Including Diener 2004b

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 aux 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 1.000 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.

2.1.1.2.2.3. Acide acétylsalicylique versus sumatriptan

ASA vs sumatriptan for the acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Kirthi 2013 Including Diener 2004a, Diener 2004b

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 aux 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.

Tous 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 1.000 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 la confiance du groupe bibliographique 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.

Chez **les adultes** souffrant d'une **crise de migraine d'intensité modérée à sévère**, il n'y a **pas de différence** entre l'AAS et le sumatriptan

- pour la **suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- en ce qui concerne le **soulagement de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- en ce qui concerne le **soulagement de la photophobie après 2 heures**. *(GRADE B)*
- en ce qui concerne le **soulagement de la phonophobie après 2 heures**. *(GRADE B)*
- pour le **recours aux médicaments de secours**. *(GRADE B)*
- en ce qui concerne **les effets indésirables**. *(GRADE B)*

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 1 heures** chez un nombre de patients plus important par rapport au sumatriptan. *(GRADE B)*

2.1.1.2.3. AINS

2.1.1.2.3.1. Diclofénac versus placebo

Diclofenac vs placebo for the acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: Derry 2013 Including DKSMSG 1999, Diener 2006, Lipton 2010, Vecsei 2007

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. Le groupe bibliographique ne rapporte pas cette étude car il s'agit d'un schéma posologique différent qui ne répond pas aux 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 la confiance du groupe bibliographique 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**, par rapport au placebo :

- **a permis davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur après 2 heures chez un nombre de patients plus important**. *(GRADE B)*
- a permis **davantage de suppression durable de la douleur pendant 24 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **une amélioration de l'incapacité fonctionnelle** chez plus de patients. *(GRADE B)*

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 B)*

2.1.1.2.3.2. Ibuprofène versus placebo

Ibuprofen 200 mg vs placebo for the acute treatment of migraine of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Rabbie 2013 Including Codispoti 2001, Kellstein 2001

Ibuprofen 400 mg vs placebo for the acute treatment of migraine of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Rabbie 2013 Including Codispoti 2001, Diener 2004c, Goldstein 2006a, Misra 2004, Misra 2007, Saper 2006, Kellstein 2001, Sandrini 1998

Ibuprofen 600 mg vs placebo for the acute treatment of migraine of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Rabbie 2013 Including Kellstein 2001

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 la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : 2 des études ne répondaient pas aux critères d'inclusion en ce qui concerne la taille de l'échantillon ; parmi les études restantes, 4 présentaient un risque de biais peu clair en ce qui concerne la dissimulation de l'attribution, 2 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**, par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné un **soulagement de la douleur après 2 heures** chez un nombre de patients plus important. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur après 1 heure** chez un nombre de patients plus important. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement des nausées après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la photophobie après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la phonophobie après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE B)*
- a entraîné **une amélioration de l'incapacité fonctionnelle** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours**. *(GRADE B)*

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 24 heures**.

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

Ibuprofen 400 mg

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, **l'ibuprofène 400 mg**, par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE C)*
- a entraîné un **soulagement de la douleur après 2 heures chez un nombre de patients plus important**. *(GRADE C)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur après 1 heure** chez un nombre de patients plus important. *(GRADE C)*
- a entraîné un **soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE C)*
- a entraîné **un soulagement des nausées après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement des vomissements après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE C)*
- a entraîné **un soulagement de la photophobie après 2 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la phonophobie après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **une amélioration de l'incapacité fonctionnelle** chez plus de patients. *(GRADE C)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours**. *(GRADE B)*

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 24 heures**.

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

Ibuprofen 600 mg

Chez les **adultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, **l'ibuprofène 600 mg**, par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE C)*
- a entraîné un **soulagement de la douleur après 2 heures** chez un nombre de patients plus important. *(GRADE C)*

2.1.1.2.3.3. Naproxène versus placebo

Naproxen vs placebo for the acute treatment of migraine attacks of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: Law 2013 Including Brandes 2007 (study 1 and 2), Smith 2005, Wentz 2008

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 3 études utilisant le naproxène 500 mg avec ceux de l'étude utilisant le naproxène 825 mg.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique 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**, par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné un **soulagement de la douleur après 2 heures** chez un nombre de patients plus important. *(GRADE B)*
- a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement des nausées après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE C)*
- a entraîné **soulagement de la photophobie après 2 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné un **soulagement de la phonophobie après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de l'incapacité fonctionnelle après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **plus d'effets indésirables**. *(GRADE B)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.3.4. Diclofénac versus sumatriptan

Diclofenac vs sumatriptan for the acute treatment of migraine in adults
Bibliography: SR Xu 2016 Including DKSMSG 1999

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 réseau » a été réalisée pour chaque critère d'évaluation. Dans l'étude de la littérature (complet (anglais), résumé), le groupe bibliographique n'a 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 la confiance du groupe bibliographique 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.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine,** il n'y a **pas de différence** entre le diclofénac et le sumatriptan pour :

- **l'absence de douleur à 1 heure**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- **l'absence de nausées à 2 heures**. *(GRADE C)*

- **la récidive de la crise**. *(GRADE C)*

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

2.1.1.2.3.5. Ibuprofène versus rizatriptan

Ibuprofen vs rizatriptan for the acute treatment of migraine in adults
Bibliography: SR Xu 2016 Including Misra 2007

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 réseau » a été réalisée pour chaque critère d'évaluation. Dans l'étude de la littérature (complet (anglais), résumé), le groupe bibliographique n'a 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 la confiance du groupe bibliographique 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 2 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.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le rizatriptan pour :

- **l'absence de douleur à 2 heures**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- pour le **soulagement de la douleur après 2 heures**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- le **recours à des médicaments de secours**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- **les effets indésirables**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

2.1.1.2.3.6. Ibuprofène versus sumatriptan

Ibuprofen vs sumatriptan for the acute treatment of migraine in adults
Bibliography: SR Xu 2016 Including Diener 2004c

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 réseau » a été réalisée pour chaque critère d'évaluation. Dans l'étude de la littérature (complet (anglais), résumé), le groupe bibliographique n'a 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 la confiance du groupe bibliographique 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.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le sumatriptan pour

- **l'absence de douleur à 1 heure**. *(GRADE B)*
- **le soulagement de la douleur à 1 heure**. *(GRADE B)*
- **l'absence de douleur à 2 heures**. *(GRADE B)*
- **le soulagement de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- **le recours à des médicaments de secours**. *(GRADE B)*
- **la récidive de la crise**. *(GRADE B)*
- **les effets indésirables**. *(GRADE C)*

2.1.1.2.3.7. Naproxène versus sumatriptan

Naproxen vs sumatriptan for the acute treatment of migraine of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: Law 2013 Including Smith 2005

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 la confiance du groupe bibliographique 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.

Chez les a**dultes** souffrant d'une **crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, il n'y a **pas de différence** entre le naproxène et le sumatriptan pour :

- **l'absence de douleur à 2 heures**. *(GRADE C)*
- le **soulagement de la douleur après 2 heures**. *(GRADE C)*
- **l'absence durable de douleur pendant 24 heures**. *(GRADE C)*
- **le soulagement durable de la douleur pendant 24 heures**. *(GRADE C)*
- **le recours à un médicament de secours**. *(GRADE C)*
- **pour les effets indésirables sur 24 heures**. *(GRADE C)*

2.1.1.2.3.8. Naproxène versus 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 aux critères d'inclusion (elles ne rapportaient aucun de nos critères d'évaluation préspécifiés, et n'avaient pas de données utilisables- seulement des données combinées pour toutes les crises sur 12 semaines).

2.1.1.2.4. Associations avec la caféine

2.1.1.2.4.1. Paracétamol + AAS + caféine versus placebo

APC vs placebo for the treatment of a migraine attack in adults
Bibliography: Diener 2022 Including Lipton 1998 (study 1, 2 and 3), Goldstein 2005a, Diener 2005, Goldstein 2006b, Novartis 2012

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.

7 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**, par rapport au placebo **:**

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné un **soulagement de la douleur après 2 heures chez un nombre de patients plus important**. *(GRADE A)*
- a permis **davantage de suppression de la douleur après 1 heure**. *(GRADE A)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur après 1 heure** chez un nombre de patients plus important. *(GRADE A)*
- a permis **d'augmenter le nombre de participants ne présentant aucun/peu de handicap fonctionnel**. *(GRADE A)*
- a permis **d'augmenter le nombre de participants n'ayant pas de nausées à 2 heures**. *(GRADE A)*
- a permis **d'augmenter le nombre de participants ne présentant pas de photophobie à 2 heures**. *(GRADE B)*
- a permis **d'augmenter le nombre de participants ne souffrant pas de phonophobie à 2 heures**. *(GRADE B)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours**. *(GRADE A)*
- a entraîné **plus d'effets indésirables**. *(GRADE A)*

2.1.1.2.4.2. Paracétamol + AAS + caféine versus paracétamol + AAS

APC vs paracetamol + ASA for the treatment of a migraine attack in adults
Bibliography: RCT Diener 2005a

Le groupe bibliographique a trouvé une RCT (Diener 2005a) 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 la confiance du groupe bibliographique 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- a entraîné une **différence d'intensité de la douleur plus importante à 2 heures par rapport à la situation de départ, en comparaison avec la combinaison paracétamol + AAS**. *(GRADE C (Qualité de preuve 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 2 heures,** chez **les adultes présentant une crise de migraine**. *(GRADE C (Qualité de preuve 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.**

2.1.1.2.4.3. Paracétamol + AAS + caféine versus paracétamol

APC vs paracetamol for the treatment of a migraine attack in adults
Bibliography: RCT Diener 2005a

Le groupe bibliographique a trouvé une RCT (Diener 2005a) 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 1.000 mg.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

- 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- a entraîné **une différence d'intensité de la douleur plus importante à 2 heures** par rapport à la ligne de base **en comparaison avec le paracétamol**. *(GRADE C (Qualité de preuve 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 2 heures** chez les **adultes présentant une crise de migraine**. *(GRADE C (Qualité de preuve 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 effet indésirable**.

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

2.1.1.2.4.4. Paracétamol + AAS + caféine versus AAS

APC vs ASA for the treatment of a migraine attack in adults
Bibliography: RCT Diener 2005a

Le groupe bibliographique a trouvé une RCT (Diener 2005a) 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 1.000 mg.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique 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 C)*
- 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- a entraîné une **plus grande différence d'intensité de la douleur à 2 heures** par rapport à la ligne de base, **en comparaison avec l'AAS**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- a permis de **réduire le pourcentage de patients présentant une altération des activités quotidiennes à 2 heures par rapport à l'AAS**. *(GRADE C (Qualité de preuve 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**.

2.1.1.2.4.5. Paracétamol + AAS + caféine versus ibuprofène

APC vs ibuprofen for the treatment of a migraine attack in adults
Bibliography: RCT Goldstein 2006b

Le groupe bibliographique a trouvé une RCT de Goldstein 2006b 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 la confiance du groupe bibliographique 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 2 heures par rapport à l'ibuprofène**. *(GRADE C)*
- a permis de **réduire le délai de soulagement de la douleur par rapport à l'ibuprofène**. *(GRADE C)*
- a entraîné **une plus grande différence d'intensité de la douleur** par rapport à **la ligne de base à 2 heures, en comparaison avec l'ibuprofène**. *(GRADE C)*
- a permis d'obtenir **un pourcentage plus élevé de patients ayant une douleur réduite à légère ou nulle après 2 heures, par rapport à l'ibuprofène**. *(GRADE C)*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, Il n'y a **pas de différence** entre la combinaison APC et l'ibuprofène pour :

- **l'incapacité fonctionnelle**. *(GRADE C)*
- **les nausées associées**. *(GRADE C)*
- **les vomissements associés**. *(GRADE C)*
- la **photophobie associée**. *(GRADE C)*
- la **phonophobie associée**. *(GRADE C)*

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**.
- le **% de patients avec palpitations ou tachycardie**.

2.1.1.2.4.6. Paracétamol + AAS + caféine versus sumatriptan

APC vs sumatriptan for the treatment of a migraine attack in adults
Bibliography: RCT Goldstein 2005a

Le groupe bibliographique a 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 la confiance du groupe bibliographique 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 2 heures, en comparaison avec le sumatriptan**. *(GRADE C)*
- a entraîné un **meilleur score de soulagement de la douleur après 2 heures en comparaison au sumatriptan**. *(GRADE C)*
- a entraîné un pourcentage **plus faible** de patients ayant **une douleur réduite à légère ou nulle après 30 minutes, par rapport au sumatriptan**. *(GRADE C)*
- 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 C)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours à 4 heures comparé au sumatriptan**. *(GRADE C)*
- a permis d'obtenir un **pourcentage plus élevé de patients sans incapacité fonctionnelle à 4 heures par rapport au sumatriptan**. *(GRADE C)*
- a entraîné **moins de photophobie associée à 90 minutes que le sumatriptan**. *(GRADE C)*
- a entraîné **moins de phonophobie associée à 90 minutes que le sumatriptan**. *(GRADE C)*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre la combinaison APC et le sumatriptan pour :

- la **récidive de la douleur après 2 heures**. *(GRADE C)*
- les **nausées associées**. *(GRADE C)*
- les v**omissements associés**. *(GRADE C)*

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

2.1.1.2.4.7. Paracétamol + caféine versus sumatriptan

Paracetamol + caffeine vs sumatriptan for the treatment of a migraine attack in adults
Bibliography: RCT Pini 2012

Le groupe bibliographique a 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 la confiance du groupe bibliographique 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.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre le paracétamol + caféine et le sumatriptan pour :

- la **différence d'intensité de la douleur à 4 heures**. *(GRADE C)*
- **un soulagement total de la douleur à 4 heures**. *(GRADE C)*
- le **% de patients ayant un soulagement complet à 4 heures**. *(GRADE C)*
- le **% de patients n'ayant pas eu d'effets indésirables**. *(GRADE C)*

- **pour les palpitations**. *(GRADE C)*

2.1.1.2.5. Antiémétiques

2.1.1.2.5.1. Métoclopramide versus placebo

Metoclopramide vs placebo for the acute treatment of migraine in adults
Bibliography: VanderPluym 2021 Including Coppola 1995, Dogan 2019, Jones 1996, Tek 1990

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 trouvées.

Certains problèmes méthodologiques limitent considérablement la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : les 4 RCT étaient toutes de très petite taille (la taille de l'échantillon ne répondait pas à nos critères d'inclusion), mais le groupe bibliographique a rapporté les résultats groupés si la taille de l'échantillon groupé répondait aux 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 **métoclopramide** a entraîné un **soulagement de la douleur après 2 heures chez un nombre de patients plus important** par rapport au placebo. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre le métoclopramide et le placebo :

- sur **l'échelle de la douleur**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- pour **l'ensemble des effets indésirables**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

2.1.1.2.5.2. Métoclopramide versus 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 aux critères d'inclusion.

2.1.1.2.6. Triptans

2.1.1.2.6.1. Almotriptan versus placebo

Almotriptan 12.5 mg versus placebo for acute migraine attacks of in adults
Bibliography: SR Chen 2007 Including Pascual 2000a, Dahlof 2001, Dowson 2002a, Diener 2005b, Mathew 2007

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 la confiance du groupe bibliographique 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, le groupe bibliographique a basé son évaluation sur l'ensemble des 5 études.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, **l'almotriptan**, par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 2 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a permis **davantage de suppression de la douleur après 1 heure**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 1 heure** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*

Il n'y a **pas de différence** entre l'almotriptan 12,5 mg et le placebo pour **les effets indésirables sur 24 heures** chez les **adultes présentant une crise de migraine**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.2. Elétriptan versus placebo

Eletriptan 40 mg versus placebo for acute migraine attacks of in adults
Bibliography: SR Pascual 2007 Including Diener 2002a, Garcia-Ramos 2003, Goadsby 2000, Mathew 2003, Sakai 2004, Sandrini 2002, Sheftell 2003, Stark 2002, Steiner 2003

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 la confiance du groupe bibliographique 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**, par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 2 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a **permis davantage de suppression de la douleur après 1 heure**. *(GRADE A)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 1 heure** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a permis de **réduire la récidive de la crise de migraine**. *(GRADE A)*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre l'élétriptan 40 mg et le placebo pour :

- **le soulagement de la douleur après 30 minutes**. *(GRADE C)*
- **les effets indésirables**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.3. Frovatriptan versus placebo

Frovatriptan 2.5 mg versus placebo for acute migraine attacks of in adults
Bibliography: SR Poolsup 2005 Including Goldstein 2002, Rapoport 2002, Ryan 2002 (Study1, Study2, and Study3)

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).

2 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.

2 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 la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : 2 études ont un score de qualité Jadad de 3. La troisième étude résume les résultats de 3 essais. Bien que les auteurs l'aient traitée comme 3 études distinctes dans la MA, ils ont indiqué que les détails décrits de ces 3 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 2 autres publications.

Chez les **adultes** présentant une **crise de migraine**, le **frovatriptan 2,5 mg**, par rapport au placebo :

- a permis davantage de **suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **une réponse à la douleur à 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a permis **une suppression durable de la douleur à 4 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **une réponse à la douleur à 4 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a permis de **réduire la récidive des céphalées après 4 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **une diminution des nausées associées** à la migraine **à 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **une diminution de la photophobie associée** à la migraine **à 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **une diminution de la phonophobie associée** à la migraine **à 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*

- a entraîné **plus d'effets indésirables**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.4. Naratriptan versus placebo

Naratriptan 2.5 mg versus placebo for acute migraine attacks in adults
Bibliography: SR Ashcroft 2004 Including Klassen 1997, Mathew 1997, Bates 1998, Bomhof 1999, Schoenen 1999, Havanka 2000

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. Le groupe bibliographique a 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**, par rapport au placebo :

- a permis davantage de **suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE A)*
- a entraîné un **soulagement de la douleur à 2 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE A)*
- a permis **davantage de suppression de la douleur après 4 heures**. *(GRADE A)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 4 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE A)*
- a entraîné un **soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE A)*

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 A)*

2.1.1.2.6.5. Rizatriptan versus placebo

Rizatriptan 10 mg versus placebo for acute migraine attacks of in adults
Bibliography: Ferrari 2001 Including Teall 1998, Kramer 1998, Tfelt-Hansen 1998, Merk and Co. 1999, Goldstein 1998, Ahrens 1999, study 52 (unpublished)

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 la confiance du groupe bibliographique 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, le groupe bibliographique a 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. Le groupe bibliographique ne dispose pas de suffisamment d'informations pour déterminer le niveau de preuve de ces données.

Chez **les adultes présentant une crise de migraine**, **rizatriptan 10 mg,** par rapport au placebo :

- a permis davantage de **suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE: Impossible à évaluer)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 2 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE: Impossible à évaluer)*
- a permis une **suppression durable de la douleur pendant 24 heures** chez plus de patients. *(GRADE: Impossible à évaluer)*
- a entraîné un **soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE: Impossible à évaluer)*
- a permis **davantage de suppression de la douleur après 1 heure**. *(GRADE: Impossible à évaluer)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 1 heure** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE: Impossible à évaluer)*
- a entraîné un **soulagement plus important de l'incapacité à 2 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE: Impossible à évaluer)*
- a permis de **soulager davantage de nausées à 2 heures**. *(GRADE: Impossible à évaluer)*
- a permis de **soulager davantage de photophobie à 2 heures**. *(GRADE: Impossible à évaluer)*
- a permis de **soulager davantage de phonophobie à 2 heures**. *(GRADE: Impossible à évaluer)*

Le groupe bibliographique ne dispose **pas** de **suffisamment de données** concernant les e**ffets indésirables** pour la comparaison entre le rizatriptan 10 mg et le placebo chez les adultes présentant une crise de migraine.

2.1.1.2.6.6. Sumatriptan (oral) versus placebo

2.1.1.2.6.6.1. Sumatriptan 50 mg versus placebo pour les crises de migraine aiguë dont la douleur atteint une intensité modérée ou sévère chez les adultes

Sumatriptan 50 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including 160-104, Bussone 2000, Carpay 2004, Cutler 1995, Dahlof 2009, Diener 2004a, Diener 2004b, Goldstein 1998, Goldstein 2005b, Ishkanian 2007, Jelinski 2006, Kolodny 2004, Kudrow 2005, Lines 2001, Lipton 2000b, Nett 2003, Pfaffenrath 1998, Pini 1999, Sandrini 2002, Sargent 1995, Savani 1999, Sheftell 2005a, Sheftell 2005b, Smith 2005, Tfelt-Hansen 2006, Winner 2003a, Winner 2003b

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 la confiance du groupe bibliographique 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,** par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a permis **davantage de suppression de la douleur après 1 heure**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur après 1 heure** chez un nombre de patients plus important. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement des nausées après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE B)*
- a entraîné un **soulagement de la photophobie** chez un nombre plus important de patients **après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la phonophobie après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **une amélioration de l'incapacité fonctionnelle** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours jusuqu'à 24 heures**. *(GRADE B)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours jusqu'à 4 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **plus d'effets indésirables sur 24 heures**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.6.2. Sumatriptan 50 mg versus placebo pour les crises de migraine aiguës chez les adultes dont l'intensité de la douleur de départ est légère

Sumatriptan 50 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of mild baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including 160-104, Bussone 2000, Carpay 2004, Cutler 1995, Dahlof 2009, Diener 2004a, Diener 2004b, Goldstein 1998, Goldstein 2005b, Ishkanian 2007, Jelinski 2006, Kolodny 2004, Kudrow 2005, Lines 2001, Lipton 2000b, Nett 2003, Pfaffenrath 1998, Pini 1999, Sandrini 2002, Sargent 1995, Savani 1999, Sheftell 2005a, Sheftell 2005b, Smith 2005, Tfelt-Hansen 2006, Winner 2003a, Winner 2003b

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 la confiance du groupe bibliographique 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**, par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a permis **davantage de suppression de la douleur après 1 heure**. *(GRADE A)*
- a entraîné **un soulagement des nausées après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE C)*
- a entraîné **un soulagement de la photophobie après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE C)*
- a entraîné **soulagement de la phonophobie après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE C)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours jusqu'à 24 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **plus d'effets indésirables sur 24 heures**. *(GRADE A)*

2.1.1.2.6.6.3. Sumatriptan 100 mg versus placebo chez les adultes présentant une crise de migraine aiguë dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère

Sumatriptan 100 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including: Carpay 2004, Cutler 1995, Dahlof 1991, DKSMSG 1999, Dodick 2002, Dowson 2002a, Ensink 1991, Geraud 2000, Goadsby 1991, Goadsby 2000, Havanka 2000, Jelinski 2006, Kaniecki 2006, Mathew 2003, Myllyla 1998, Nappi 1994, Nett 2003, Patten 1991, Pfaffenrath 1998, Pini 1995, Sandrini 2002, Sargent 1995, Sheftell 2005a, Sheftell 2005b, Tfelt-Hansen 1995, Tfelt-Hansen 1998, Visser 1996a, Winner 2003a, Winner 2003b

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 la confiance du groupe bibliographique 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**, par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné un **soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a permis **davantage de suppression de la douleur après 1 heure**. *(GRADE B)*
- à entraîné **un soulagement de la douleur après 1 heure** chez un nombre de patients plus important. *(GRADE B)*

- à entraîné **un soulagement des nausées après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE B)*
- à entraîné **un soulagement de la photophobie après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la phonophobie après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **une amélioration de l'incapacité fonctionnelle** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours jusqu'à 24 heures**. *(GRADE C)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours jusqu'à 4 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **plus d'effets indésirables sur 24 heures.** *(GRADE B)*

Il n'y a **pas de différenc**e 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 C)*

2.1.1.2.6.6.4. Sumatriptan 100 mg versus placebo pour les crises de migraine aiguë chez les adultes, dont l'intensité de la douleur de départ est légère

Sumatriptan 100 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of mild baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including: Carpay 2004, Cutler 1995, Dahlof 1991, DKSMSG 1999, Dodick 2002, Dowson 2002a, Ensink 1991, Geraud 2000, Goadsby 1991, Goadsby 2000, Havanka 2000, Jelinski 2006, Kaniecki 2006, Mathew 2003, Myllyla 1998, Nappi 1994, Nett 2003, Patten 1991, Pfaffenrath 1998, Pini 1995, Sandrini 2002, Sargent 1995, Sheftell 2005a, Sheftell 2005b, Tfelt-Hansen 1995, Tfelt-Hansen 1998, Visser 1996a, Winner 2003a

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 la confiance du groupe bibliographique 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**, par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE A)*
- a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24 heures** chez plus de patients. *(GRADE A)*
- a permis **davantage de suppression de la douleur après 1 heure**. *(GRADE A)*
- a entraîné **un soulagement des nausées après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la photophobie après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **soulagement de la phonophobie après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE A)*
- a entraîné **plus d'effets indésirables.** *(GRADE A)*

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer le risque de palpitations/tachycardie pour le sumatriptan 100 mg par rapport placebo.

2.1.1.2.6.7. Sumatriptan (sc) versus 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 Including: Akpunonu 1995, Bates 1994, Bousser 1993, Cady 1991 (study 1 and 2), Cady 1993, Cady 1998, Dahlof 1998, Diener 1999, Diener 2001, Facchinetti 1995, Ferrari 1991, Gross 1994, Henry 1993, Jensen 1995, Mathew 1992, Mushet 1996 (study 1 and 2), Pfaffenrath 1991, Russell 1994, S2BM03, Sang 2004, Schulman 2000, SUM40286, SUM40287, Winner 2006a (study 1 and 2)

Cette revue systématique réalisée par Derry en 2012sc 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. 5 des études fournissant des données sur le soulagement des symptômes associés (Cady 1993 ; Facchinetti 1995 ; Pfaffenrath 1991 ; Wendt 2006 ; Winner 2006a Étude 1) incluaient un petit nombre (< 10 %) de participants dont l'intensité initiale de la douleur était faible.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique 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**, par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 2 heures chez plus de patients**. *(GRADE C)*
- a permis **davantage de suppression de la douleur après 1 heure**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur après 1 heure** chez un nombre de patients plus important. *(GRADE C)*
- a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement des nausée après 1 heure** chez un nombre de patients plus important. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement des nausées après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE C)*
- a entraîné **un soulagement de la photophobie après 1 heure** chez un nombre de patients plus important. *(GRADE B)*
- à entraîné **un soulagement de la photophobie après 2 heures**. *(GRADE A)*

- a entraîné **un soulagement de la phonophobie après 1 heure** chez un nombre de patients plus important. *(GRADE B)*
- a entraîné **soulagement de la phonophobie après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE A)*
- a entraîné **un soulagement partiel de l'incapacité fonctionnelle après 1 heure** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de l'incapacité fonctionnelle après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE C)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours jusqu'à 24 heures**. *(GRADE C)*
- a entraîné **plus d'effets indésirables**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.8. Sumatriptan (nasal) versus placebo

Nasal sumatriptan vs placebo for cute migraine attacks in adults
Bibliography: SR Menshawy 2018 Including: Rao 2016, Cady 2014, Djupesland 2010, Wang 2007, Winner 2006b, Ahonen 2004, S2B-340, Peikert 1999, Diamond 1998, Ryan 1997 (study 1 and study 2), Salonen 1994, Salonen 1991

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 la confiance du groupe bibliographique 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**, par rapport au placebo:
- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE C)*
- a permis **davantage de suppression de la douleur après 1 heure**. *(GRADE C)*
- a permis **davantage de suppression durable de la douleur pendant 24 heures**. *(GRADE B)*
- à entraîné un **soulagement de la douleur après 1 heure** chez un plus grand nombre de patients. *(GRADE C)*
- à entraîné un **soulagement de la douleur après 2 heures** chez un plus grand nombre de patients. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- a permis d'obtenir un **soulagement significatif** chez plus de patients. *(GRADE C)*
- a permis d'obtenir un **plus grand nombre de patients sans incapacité à 2 heures**. *(GRADE C)*

- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours à 2 heures.** *(GRADE C)*
- a entraîné **plus d'événements indésirables**. *(GRADE C)*

Il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan intranasal et le placebo pour **le nombre de patients sans incapacité à 1 heure** chez les adultes présentant une crise de migraine. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

2.1.1.2.6.9. Zolmitriptan (oral) versus placebo

2.1.1.2.6.9.1. Zolmitriptan 2.5 mg versus placebo pour les crises de migraine aiguë dont la douleur atteint une intensité modérée ou sévère chez les adultes

Zolmitriptan 2.5 mg (mainly oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Bird 2014 Including 311CIL/0099 2000, Charlesworth 2003, Dib 2002, Dowson 2002b, Klapper 2004, Loder 2005, Pascual 2000b, Rapoport 1997, Ryan 2000, Sakai 2002, Solomon 1997, Steiner 2003, Tuchman 2006, Visser 1996b

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 la confiance du groupe bibliographique 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**), par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné un **soulagement de la douleur à 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a permis une **suppression durable de la douleur pendant 24 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné un **soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement des nausées après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE B)*
- à entraîné un **soulagement de la photophobie après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE C)*

- a entraîné un **soulagement de la phonophobie après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE C)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours**. *(GRADE C)*
- a entraîné **plus d'effets indésirables**. *(GRADE C)*
- a entraîné **davantage de vasodilatation ou de sensation de chaleur**. *(GRADE C)*

2.1.1.2.6.9.2. Zolmitriptan 5mg versus placebo pour les crises de migraine aiguë chez les adultes dont l'intensité de la douleur de départ est légère

Zolmitriptan 5 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Bird 2014 Including Charlesworth 2003, Dahlof 1998, Geraud 2000, Ho 2008, Rapoport 1997, Ryan 2000, Sakai 2002, Spierings 2004, Visser 1996b

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 la confiance du groupe bibliographique 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**), par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 1 heure** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement des nausées après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la photophobie après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE C)*
- a entraîné s**oulagement de la phonophobie après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE C)*

- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours**. *(GRADE C)*
- a entraîné **plus d'effets indésirables**. *(GRADE B)*
- a entraîné **davantage de vasodilatation ou de sensation de chaleur**. *(GRADE C)*

2.1.1.2.6.10. Zolmitriptan (nasal) versus placebo

Zolmitriptan 5 mg (nasal route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Bird 2014 Including Charlesworth 2003, Dodick 2005, Gawel 2005

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 la confiance du groupe bibliographique 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 2 des 3 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**), par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE C)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE C)*
- a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24 heures** chez plus de patients. *(GRADE C)*
- a entraîné **un soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 1 heure** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE C)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours**. *(GRADE C)*
- a entraîné **plus d'effets indésirables**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.11. Almotriptan versus zolmitriptan

Almotriptan vs zolmitriptan for acute treatment of migraine attack in adults
Bibliography: SR Xu 2016 Including Goadsby 2007

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 réseau » a été réalisée pour chaque critère d'évaluation. Dans l'étude de la littérature (complet (anglais), résumé), le groupe bibliographique n'a 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 la confiance du groupe bibliographique 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.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre l'almotriptan et le zolmitriptan pour :

- une **absence de douleur à 2 heures**. *(GRADE B)*
- le **soulagement de la douleur** à **2 heures**. *(GRADE B)*
- **l'utilisation de médicaments de secours**. *(GRADE B)*
- la **récidive de la migraine**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.12. Elétriptan versus zolmitriptan

Eletriptan versus zolmitriptan for acute treatment of migraine attack in adults
Bibliography: SR Xu 2016 Including Steiner 2003

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 réseau » a été réalisée pour chaque critère d'évaluation. Dans l'étude de la littérature (complet (anglais), résumé), le groupe bibliographique n'a 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.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre l'élétriptan et le zolmitriptan pour :

- l'**absence de douleur à 1 heure**. *(GRADE A)*
- le **soulagement de la douleur à 2 heures**. *(GRADE A)*
- **l'absence de nausées à 2 heures**. *(GRADE A)*
- la **récidive de la migraine**. *(GRADE A)*
- **pour les effets indésirables**. *(GRADE A)*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, l'**élétriptan :**

- a entraîné **un soulagement de la douleur après 1 heure** chez un nombre de patients plus important en comparaison au zolmitriptan. *(GRADE A)*
- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures** en comparaison au zolmitriptan. *(GRADE A)*

2.1.1.2.6.13. Naratriptan versus rizatriptan

Naratriptan versus rizatriptan for acute treatment of migraine attack in adults
Bibliography: SR Xu 2016 Including Bomhof 1999

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 réseau » a été réalisée pour chaque critère d'évaluation. Dans l'étude de la littérature (complet (anglais), résumé), le groupe bibliographique n'a 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,** en comparaison au **naratriptan** :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 1 heure**. *(GRADE A)*
- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE A)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE A)*
- a entraîné **davantage de récidives de migraines**. *(GRADE A)*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre le rizatriptan et le naratriptan pour :

- le **soulagement de la douleur à 1 heure**. *(GRADE A)*
- **l'absence de nausées à 2 heures**. *(GRADE A)*
- les **événements indésirables**. *(GRADE A)*

2.1.1.2.6.14. Naratriptan versus sumatriptan

Naratriptan 2.5 mg versus sumatriptan 100 mg for acute treatment of migraine attack in adults
Bibliography: SR Ashcroft 2004 Including Bates 1998, Havanka 2000, Gobel 2000a

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.

3 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 l'étude de la littérature (complet (anglais), résumé) 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 3 études ont été jugées comme présentant un faible risque de biais.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **naratriptan 2,5 mg**, en comparaison au sumatriptan 100 mg :

- a permis **moins de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE A)*
- a permis **moins de suppression de la douleur à 4 heures**. *(GRADE A)*
- a permis un **soulagement des maux de tête à 4 heures chez moins de patients**. *(GRADE A)*
- a donné lieu à **moins d`effets indésirables.** *(GRADE A)*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, 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 2 heures**. *(GRADE A)*
- le **soulagement durable de la douleur jusqu'à 24 heures**. *(GRADE A)*

2.1.1.2.6.15. Naratriptan versus zolmitriptan

Naratriptan 2.5 mg versus zolmitriptan 2.5 mg for acute treatment of migraine attack in adults
Bibliography: SR Ashcroft 2004 Including Schoenen 1999

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.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, 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 4 heures**. *(GRADE B)*
- **le soulagement des maux de tête à 4 heures**. *(GRADE B)*
- **le soulagement durable de la douleur jusqu'à 24 heures**. *(GRADE B)*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, le **naratriptan** 2.5 mg a entraîné **moins d'effets indésirable**s en comparaison au zolmitriptan 2,5 mg. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.16. Rizatriptan versus zolmitriptan

Rizatriptan versus zolmitriptan for acute treatment of migraine attack in adults (
Bibliography: SR Xu 2016 Including Pascual 2000a

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 réseau » a été réalisée pour chaque critère d'évaluation. Dans l'étude de la littérature (complet (anglais), résumé), le groupe bibliographique n'a 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 la confiance du groupe bibliographique 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.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre le rizatriptan et le zolmitriptan pour :

- l'**absence de douleur à 1 heure**. *(GRADE C)*
- le **soulagement de la douleur à 1 heure**. *(GRADE C)*
- l'**absence de douleur à 2 heures**. *(GRADE C)*
- le **soulagement de la douleur à 2 heures**. *(GRADE C)*
- **l'absence de nausées à 2 heures**. *(GRADE C)*
- la **récidive de la migraine**. *(GRADE C)*
- **les effets indésirables**. *(GRADE C)*

2.1.1.2.6.17. Sumatriptan versus 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 Including Spierings 2001

Oral sumatriptan 100 mg versus almotriptan 12.5 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including Dodick 2002, Dowson 2002a

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.

3 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 la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : les 3 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.

<u>Sumatriptan 50 mg versus almotriptan 12,5 mg</u>

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 2 heures** en comparaison à l'almotriptan 12,5 mg. *(GRADE B)*

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.
- **l'utilisation de médicaments de secours jusqu'à 24h** pour le sumatriptan 50 mg en comparaison à l'almotriptan 12,5 mg.

- les palpitations pour le sumatriptan 50 mg versus almotriptan 12,5 mg.
- la **vasodilatation** pour le sumatriptan 50 mg versus 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 B)*

Sumatriptan 100 mg versus almotriptan 12,5 mg

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, il n'y **a pas de différence** entre le sumatriptan 100 mg et l'almotriptan 12,5 mg pour :
- l'**absence de douleur à 2 heures**. *(GRADE C)*
- la **suppression durable de la douleur pendant 24 heures**. *(GRADE C)*

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.

2.1.1.2.6.18. Sumatriptan versus élétriptan

Oral sumatriptan 50 mg versus eletriptan 40 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including 160-104, Sandrini 2002

Oral sumatriptan 100 mg versus eletriptan 40 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including Goadsby 2000, Mathew 2003, Sandrini 2002

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.

4 RCT comparant le sumatriptan à l'élétriptan ont été trouvées. 2 RCT ont utilisé le sumatriptan 50 mg, tandis que 3 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 la confiance du groupe bibliographique 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 versus 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, en comparaison à l'élétriptan 40 mg :
- **moins d'absence de douleur à 2 heures**. *(GRADE B)*
- **un soulagement de la douleur à 2 heures chez moins de personnes.** *(GRADE B)*
- **un soulagement des nausées chez moins de personnes**. *(GRADE B)*

- **un soulagement de l'incapacité fonctionnelle chez moins de personnes**. *(GRADE C)*

Chez les adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère, il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan 50 mg et l'élétriptan 40 mg pour :
- **le soulagement de la douleur à 1 heure**. *(GRADE C)*
- **soulager la photophobi**e. *(GRADE B)*
- **soulager la phonophobie**. *(GRADE B)*

Sumatriptan 100 mg versus 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** a entraîné, en comparaison à l'élétriptan 40 mg :
- **moins d'absence de douleur à 2h**. *(GRADE B)*
- **un soulagement de la douleur à 2h chez moins de personnes**. *(GRADE B)*
- **un soulagement de la douleur à 1h chez moins de personnes**. *(GRADE B)*
- **moins de soulagement durable de la douleur sur 24 heures**. *(GRADE B)*
- **moins de soulagement des nausées**. *(GRADE C)*
- **moins de soulagement de la photophobie**. *(GRADE B)*
- **moins de soulagement de la phonophobie**. *(GRADE B)*
- **un soulagement de l'incapacité fonctionnelle à 2h chez moins de personnes**. *(GRADE B)*
- **un recours accru aux médicaments de secours**. *(GRADE B)*

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 B)*

2.1.1.2.6.19. Sumatriptan versus rizatriptan

Oral sumatriptan 50 mg versus rizatriptan 10 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including Goldstein 1998, Kolodny 2004

Oral sumatriptan 100 mg versus rizatriptan 10 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including Tfelt-Hansen 1998; Visser 1996a

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.

4 RCT comparant le sumatriptan au rizatriptan ont été trouvées. 2 RCT ont utilisé le sumatriptan 50 mg, et deux RCT ont utilisé le sumatriptan 100 mg. Les 2 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 la confiance du groupe bibliographique 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 versus rizatriptan 10 mg

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère**, il n'y a **pas de différence** entre le sumatriptan 50 mg et le rizatriptan 10 mg pour :

- **l'absence de douleur à 2 heures**. *(GRADE B)*
- **l'utilisation de médicaments de secours jusqu'à 4 heures**. *(GRADE B)*
- la **présence de nausées à 2 heures h**. *(GRADE B)*
- la **présence de photophobie**. *(GRADE B)*
- **la présence de phonophobie**. *(GRADE B)*
- les **événements indésirables dans les 24 heures**. *(GRADE B)*

Chez les **adultes souffrant d'une crise de migraine dont la douleur atteint une intensité modérée à sévère,** le **sumatriptan 50 mg** a entraîné, en comparaison au rizatriptan 10 mg :

- **un soulagement de la douleur à 2 heures chez moins de personnes.** *(GRADE C)*
- **un soulagement de la douleur à 1 heure chez moins de personnes**. *(GRADE B)*

Sumatriptan 100 mg versus 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, en comparaison au rizatriptan 10 mg :

- **moins d'absence de douleur à 2 heures**. *(GRADE B)*
- **un soulagement de la douleur à 1 heure chez moins de personnes**. *(GRADE B)*

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 B)*

2.1.1.2.6.20. Zolmitriptan versus frovatriptan

Zolmitriptan 2.5 mg versus frovatriptan 2.5 mg for acute treatment of migraine attack in adults
Bibliography: SR Bird 2014 Including Tullo 2010

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 la confiance du groupe bibliographique 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.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre le zolmitriptan et le frovatriptan pour :

- **l'absence de douleur à 2 heures**. *(GRADE C)*
- **le soulagement de la douleur à 2 heures**. *(GRADE C)*

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.

2.1.1.2.6.21. Zolmitriptan versus sumatriptan

Zolmitriptan 2.5 mg versus sumatriptan 50 mg for acute treatment of migraine attack of moderate or severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Bird 2014 Including Gruffyd-Jones 2001, Gallagher 2000

Zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 50 mg for acute treatment of migraine attack of moderate or severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Bird 2014 Including Gruffyd-Jones 2001, Gallagher 2000

Zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 100 mg for acute treatment of migraine attack of moderate or severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Bird 2014 Including Geraud 2000

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.

3 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 la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : toutes les études présentaient un risque de biais peu clair concernant la dissimulation de l'attribution, 2 études présentaient un risque de biais peu clair concernant la randomisation, une RCT présentait un risque de biais peu clair concernant l`aveuglement, et 2 RCT présentaient un risque de biais peu clair concernant les données incomplètes sur certains critères d'évaluation.

<u>Zolmitriptan 2,5 mg versus sumatriptan 50 mg</u>

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer **:**

- **l'absence de douleur à 2 heures** pour le zolmitriptan 2,5 mg versus le sumatriptan 50 mg.
- **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.

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 :

- **le soulagement de la douleur à 2 heures**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- **la suppression durable de la douleur pendant 24 heures**. *(GRADE B)*
- **le soulagement durable de la douleur pendant 24 heures**. *(GRADE B)*

- **les événements indésirables**. *(GRADE B)*

Zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 50 mg

Il n'y a **pas suffisamment de données** permettant de comparer :
- **l'absence de douleur à 2 heures** zolmitriptan 5 mg et le sumatriptan 50 mg.
- **l'utilisation de médicaments de secours** avec le zolmitriptan 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 5 mg et le sumatriptan 50 mg pour :
- **le soulagement de la douleur à 2 heures**. *(GRADE B)*
- **la suppression durable de la douleur pendant 24 heures**. *(GRADE B)*
- **le soulagement durable de la douleur pendant 24 heures**. *(GRADE B)*
- les **effets indésirables**. *(GRADE C)*

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, en comparaison au sumatriptan 100 mg :
- **moins d'absence de douleur à 2 heures**. *(GRADE B)*
- **un soulagement de la douleur à 2 heures chez moins de personnes**. *(GRADE B)*

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.
- **l'utilisation de médicaments de secours** avec le zolmitriptan 5 mg versus le sumatriptan 100 mg.
- **les effets indésirables** pour le zolmitriptan 5 mg versus le sumatriptan 100 mg.

2.1.1.2.7. Les combinaisons avec des triptans

2.1.1.2.7.1. Sumatriptan + naproxène versus placebo

Sumatriptan + naproxen versus placebo for the acute treatment of a migraine attack of moderate to severe intensity in adults
Bibliography: SR Law 2016 Including Brandes 2007 (study 1 and 2), TRX109011/13, Smith 2005

Sumatriptan + naproxen versus placebo for the acute treatment of a migraine attack of mild intensity in adults
Bibliography: SR Law 2016 Including Lipton 2009 (study 1 and 2), Mannix 2009 (study 1 and 2), Mathew 2009 (study 1 and 2), Silberstein 2008 (study 1 and 2)

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. 4 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 2 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 la confiance du groupe bibliographique 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**, par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 2 heures chez plus de patients**. *(GRADE B)*
- a permis d'obtenir **davantage de suppression durable de la douleur pendant 24 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné un **soulagement durable de la douleur durant 24 heures** chez un nombre de patients plus important. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de l'incapacité fonctionnelle après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **plus d'effets indésirables sur 24 heures**. *(GRADE B)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours**. *(GRADE C)*

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**, par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE C)*
- a permis **davantage de suppression durable de la douleur pendant 24 heures**. *(GRADE C)*
- a entraîné **un soulagement de l'incapacité fonctionnelle après 2 heures**. *(GRADE C)*
- a entraîné **un soulagement des nausées après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- à entraîné **un soulagement de la photophobie après 2 heures**. *(GRADE C)*
- a entraîné **soulagement de la phonophobie après 2 heures**. *(GRADE C)*
- a entraîné **plus d'effets indésirables sur 24 heures**. *(GRADE C)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

2.1.1.2.7.2. Sumatriptan + naproxène versus sumatriptan

Sumatriptan + naproxen versus sumatriptan for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Law 2016 Including Brandes 2007 (study 1 and 2), Smith 2005

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.
2 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 la confiance du groupe bibliographique 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**, en comparaison au sumatriptan :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 2 heures**. *(GRADE B)*
- a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement des nausées après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE B)*
- à entraîné un **soulagement de la photophobie après 2 heures** chez un nombre de patient plus important. *(GRADE B)*
- a entraîné **soulagement de la phonophobie après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de l'incapacité fonctionnelle après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours**. *(GRADE B)*

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 B)*

2.1.1.2.7.3. Sumatriptan + naproxène versus naproxène

Sumatriptan + naproxen versus naproxen for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Law 2016 Including Brandes 2007 (study 1 and 2), Smith 2005

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.
2 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 la confiance du groupe bibliographique 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**, en comparaison au naproxène :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE B)*
- à entraîné **un soulagement de la photophobie après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **soulagement de la phonophobie après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné un s**oulagement de l'incapacité fonctionnelle après 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE B)*
- a entraîné **plus d'effets indésirables sur 24 heures**. *(GRADE B)*
- a permis de **réduire le recours aux médicaments de secours**. *(GRADE B)*

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 B)*

2.1.1.2.7.4. Naratriptan + naproxène versus naratriptan

Le groupe bibliographique a trouvé une revue systématique (Ashcroft 2004) 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 naproxène 500 mg chez 50 patients. Cet essai ne répond pas à nos critères d'inclusion et n'est pas mentionné dans le présent document (complet (anglais), résumé).

2.1.1.2.8. Gepants

2.1.1.2.8.1. Rimégépant versus placebo

Rimegepant versus placebo for acute treatment of migraine in adults
Bibliography: SR Gao 2019 Including Marcus 2014, Croop 2019, Lipton 2019, Lipton 2018

Cette revue systématique de Gao 2019 a recherché des RCT comparant le rimégépant à un placebo pour le traitement aigu de la migraine chez l'adulte.

4 RCT comparant le rimégépant au placebo ont été trouvées.

Une dose de 75 mg a été utilisée dans ces différentes études.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique 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 rimégépant**, par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE C)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE C)*
- a permis **davantage de suppression du symptôme le plus gênant après 2 heures**. *(GRADE C)*
- a permis **davantage de suppression des nausées après 2 heures**. *(GRADE C)*
- a permis **davantage de suppression des photophobies après 2 heures**. *(GRADE C)*
- a permis **davantage de suppression des phonophobies après 2 heures**. *(GRADE C)*
- a permis **davantage de suppression durable de la douleur (24 heures)**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- a permis **davantage de suppression durable de la douleur (48 heures)**. *(GRADE C)*
- a entraîné **un soulagement durable de la douleur (24 heures)** chez plus de patients. *(GRADE C)*
- a entraîné **un soulagement durable de la douleur (48 heures)** chez plus de patients. *(GRADE C)*

Il n'y a **pas de différence** entre le rimégépant et le placebo pour **l'ensemble des effets indésirables** chez les adultes présentant une crise de migraine. *(GRADE C)*

2.1.1.2.8.2. Ubrogépant versus placebo

Ubrogepant versus placebo for acute treatment of migraine in adults
Bibliography: SR VanderPluym 2021 Including Dodick 2019, Lipton 2019, Voss 2016

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'ubrogépant au placebo ont été trouvées.
2 doses différentes d'ubrogépant ont été étudiées dans 2 RCT, 5 doses différentes ont été comparées dans une RCT. Les données rapportées concernent l'ubrogépant en tant que groupe combiné.

Dans l'ensemble, les 3 RCT ont été jugées comme présentant un faible risque de biais.

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, **l'ubrogépant**, par rapport au placebo :

- a permis **davantage de suppression de la douleur après 2 heures**. *(GRADE A)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur à 2 heures** chez plus de patients. *(GRADE A)*
- a entraîné **un soulagement de la douleur sur 24 heures** chez plus de patients. *(GRADE A)*
- a permis **une suppression durable de la douleur pendant 24 heures** chez plus de patients. *(GRADE A)*
- a permis d'obtenir **davantage de suppression durable de la douleur sur une semaine**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un soulagement durable de la douleur pendant 24 heures** chez un nombre plus important de patients. *(GRADE A)*
- a permis de **restaurer davantage de fonctions à 24 heures**. *(GRADE A)*

Chez les **adultes présentant une crise de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre l'ubrogépant et le placebo pour :

- le **soulagement durable de la douleur pendant 1 semaine**. *(GRADE A)*
- les **effets indésirables cardiovasculaires**. *(GRADE B)*
- les **effets indésirables graves**. *(GRADE B)*
- **l'ensemble des effets indésirables**. *(GRADE A)*

2.1.2. Avis de l'expert (Versijpt 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Traitement non spécifique des crises de migraine

- Acide acétylsalicylique 1.000 mg
- Diclofénac 50-100 mg
- Ibuprofène 200-600 mg
- Naproxène 500 mg
- Paracétamol 1000 mg
- Combinaison de paracétamol, d'acide acétylsalicylique et de caféine (dose minimale efficace de 500/400/100 mg respectivement)

Traitement spécifique des crises de migraine

- Les TRIPTANS (globalement sous-utilisés en Belgique en raison, entre autres, d'un remboursement tardif par rapport à d'autres pays, d'un remboursement impossible en première intention et d'un étiquetage erroné en tant que médicaments « forts » par les dispensateurs de soins).
- Almotriptan 12,5 mg
- Élétriptan 40-80 mg
- Frovatriptan 2,5 mg
- Naratriptan 2,5 mg
- Rizatriptan 10 mg
- Sumatriptan 100 mg
- Sumatriptan spray nasal 20 mg/dose
- Sumatriptan 6 mg s.c. (biodisponibilité et efficacité significativement plus élevées avec une *réponse sans douleur à 2 h* de 59 %)
- Zolmitriptan 2,5-5 mg

Les PRÉPARATIONS À BASE D'ERGOTAMINE ne jouent plus de rôle en raison de leur biodisponibilité imprévisible, de leurs effets cliniques variables et du risque élevé d'effets secondaires (vasculaires).

Les GÉPANTS tels que le rimégépant et l'ubrogépant offrent une valeur ajoutée en tant qu'analgésiques en raison de leur bonne tolérance, de leur efficacité prouvée chez les patients présentant des contre-indications ou ne répondant pas aux triptans (analyses post hoc), de l'absence de risque de développer des céphalées par surconsommation de médicaments (jusqu'à présent), de leur effet préventif à une fréquence de prise plus élevée (rimégépant) et en raison de données préliminaires suggérant un effet thérapeutique lorsqu'ils sont pris pendant la phase prodromique (ubrogépant, Dodick et al. ; AAN meeting 2023). Actuellement, le rimégépant n'est pas une véritable option dans l'arsenal thérapeutique en raison de son coût, et l'ubrogépant n'est pas disponible en Belgique.

Les DITANS : lasmiditan (non disponible en Belgique)

Réflexions concernant l'étude de la littérature :

- Les données concernant le traitement aigu par le rimégépant reçoivent toutes un niveau de preuve « faible » ou « très faible », ce qui n'est pas conforme à l'analyse du risque de biais de la méta-analyse à laquelle l'étude de la littérature fait elle-même référence.
- La migraine avec aura prolongée, la migraine avec aura du tronc cérébral, la migraine hémiplégique et la neuropathie ophtalmoplégique douloureuse récurrente sont habituellement toutes listées comme des contre-indications aux triptans, bien qu'il n'y ait que peu ou pas de preuves à ce sujet et que cela contribue à la résistance des dispensateurs de soins à l'utilisation des triptans.

2.1.3. Conclusion du jury

Un certain nombre de traitements pharmacologiques ont un effet démontré dans le traitement des crises de migraine.

L'objectif principal 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).

Les études ont notamment observé :

1. l'absence ou la diminution de la douleur après 2 heures
2. l'absence ou la diminution de la douleur après 24 heures
3. l'absence ou la diminution de la phonophobie
4. l'absence ou la diminution de la photophobie
5. l'absence ou la diminution des nausées et vomissements

On distingue les traitements **spécifiques et non spécifiques** de la migraine.

Les **médicaments non spécifiques** ayant un effet démontré sur les crises de migraine sont :

- Paracétamol 1.000 mg *(GRADE B)*
- Acide acétylsalicylique 900 mg (disponible en 1.000 mg en Belgique) *(GRADE B)*
- AINS
    - ibuprofène 200 mg - 600 mg *(GRADE C pour 200 mg jusqu'à B pour 600 mg)*
    - diclofénac 50- 100 mg *(GRADE B)*
    - naproxène 500 mg *(GRADE B)*

En outre, il a été démontré que les combinaisons des médicaments susmentionnés, avec ou sans caféine, ont un effet sur les crises de migraine.

- Paracétamol - acide acétylsalicylique - caféine 500/500/130 mg *(GRADE B à A)*

Les combinaisons de triptans et AINS se sont aussi avérées efficaces *(GRADE C pour la migraine modérée et GRADE B pour la migraine modérée à sévère)*.

Pour l'usage du métoclopramide et de la dompéridone seuls, les preuves sont insuffisantes dans le traitement de la douleur, on peut les utiliser en association si la migraine s'accompagne de vomissements. *(GRADE A (pour les nausées/vomissements))*

Ni l'ergotamine ni les opioïdes n'ont de place dans le traitement de la migraine aiguë. Le jury est d'accord avec l'expert, qui indique que les préparations à base d'ergotamine ne jouent plus aucun rôle en raison de leur biodisponibilité imprévisible, de leurs effets cliniques variables et du risque élevé d'effets indésirables (vasculaires). Les opioïdes, en raison de leurs effets indésirables connus, ne sont recommandés dans aucun guide de pratique ni par aucun expert.

En ce qui concerne les traitements **spécifiques**, les molécules suivantes ont démontré leur efficacité sur les crises de migraine :

- Tous les triptans *(sauf indication contraire, GRADE B, ce qui signifie évidence moyenne de l'efficacité vis-à-vis d'un placebo pour la plupart des paramètres de résultats*). Le schéma de fonctionnement et les effets indésirables sont différents par molécule et par patient (NHG).
    - Almotriptan 12,5 mg
    - Élétriptan 40-80 mg : longue durée d'action *(GRADE A pour le soulagement de la douleur après 1h + récurrence de la migraine)*.
    - Frovatriptan 2,5 mg : longue durée d'action
    - Naratriptan 2,5 mg *(GRADE A pour le soulagement de la douleur après* 2 heures et après 4 heures – soulagement plus durable de la douleur après 24 heures)
    - Rizatriptan 10 mg : courte durée d'action *(évaluation GRADE impossible)*
    - Sumatriptan 50 mg *(GRADE A pour le soulagement de la douleur après 1 heure (en cas de crise de migraine de légère intensité) + pour 'plus d'effets indésirables pendant 24 heures')*
    - Sumatriptan - 100 mg *(GRADE A pour le soulagement de la douleur après 1 heure et après 2 heures (en cas de crise de migraine de légère intensité) + absence de douleurs persistantes pendant 24 heures + un soulagement de la phonophobie après 2 heures chez plus de patients + plus d'effets indésirables pendant 24 heures)*
    - Sumatriptan spray nasal 20 mg/dose *(GRADE C pour tous les paramètres de résultat, sauf GRADE B pour une absence de douleur persistante après 24 heures)*
    - Sumatriptan 6 mg s.c. *(GRADE A pour la photophobie et la phonophobie après 2 heures ; GRADE B ou C pour tous les autres paramètres)*
    - Zolmitriptan 2,5-5 mg *(GRADE C pour la photophobie et la phonophobie après 2 heures)*
    - Zolmitriptan spray nasal 5 mg *(GRADE C pour tous les paramètres, sauf GRADE B pour le soulagement de douleurs persistantes pendant 24 heures + plus d'effets indésirables)*

  Etudes comparatives disponibles entre les triptans
    - Élétriptan versus zolmitriptan *(GRADE A en faveur de l'élétriptan pour un plus grand soulagement de la douleur après 1 heure et une plus grande absence de douleur après 2 heures et aucune différence pour les autres paramètres étudiés)*
    - Naratriptan versus rizatriptan *(GRADE A en faveur du rizatriptan pour plus d'absence de douleur après 1 heure et après 2 heures, plus de soulagement de la douleur après 2 heures, pas de différence pour l'absence de nausées après 2 heures, GRADE A en défaveur du rizatriptan pour l'absence de récidive de la crise de migraine, GRADE A pour « aucune différence dans les effets indésirables »)*
    - Naratriptan versus sumatriptan *(GRADE A en faveur du naratriptan concernant la douleur après 2 heures et après 4 heures, soulagement de la douleur après 4 heures, moins d'effets indésirables. GRADE A pour « pas de différence » sur les autres paramètres)*
- Ditans (non disponible en Belgique)
- Gépants
    - Rimégépant 75 mg *(GRADE C pour tous les paramètres)*
    - Ubrogépant *(GRADE A pour tous les paramètres, sauf GRADE B pour « absence de douleur persistante pendant 1 semaine », pour « aucune différence » pour les « effets indésirables cardiovasculaires » et pour les « effets indésirables graves »)* ***mais non disponible en Belgique***

2.2. Quels traitements et/ou quelles classes pharmaceutiques ont un effet prouvé dans la prévention de la migraine (crises) ?

2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

2.2.1.1.1. Prévention pharmacologique

L'objectif du traitement préventif 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 préventif 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 préventifs 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 préventif 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 préventif.

NHG 2021 recommande les bêta-bloquants (métoprolol, propranolol) ou le candésartan comme première étape du traitement préventif 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 bêta-bloquants ou le candésartan après 6 à 12 mois.
NHG 2021 recommande dans un deuxième temps de passer des bêta-bloquants au candésartan en cas d'efficacité insuffisante.
L'amitriptyline est recommandée comme troisième étape après l'échec (ou la contre-indication) des bêta-bloquants 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 préventifs, 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 préventif 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 bêta-bloquants 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 bêta-bloquants (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 bêta-bloquants 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 préventifs 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 préventifs 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 préventif 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 préventifs 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 préventif oral.
En cas de migraine chronique avec céphalée par surconsommation de médicaments, un traitement préventif 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'érénumab, le frémanézumab et le galcanézumab sont recommandés. En outre, EUR 2022 recommande l'érénumab 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 préventifs. 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.

2.2.1.1.2. Maux de tête dus à la surconsommation de médicaments

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 préventif 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.

Eigenbrodt 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 préventive 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.

2.2.1.2. Que disent les études ?

2.2.1.2.1. Bêta-bloquants

2.2.1.2.1.1. Aténolol versus placebo

Atenolol vs placebo for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 Including Forssman 1983, Johannsson 1987

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 la confiance du groupe bibliographique 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**, **l'aténolol**, par rapport au placebo **:**

- a permis de **réduire le nombre de jours de céphalées par mois**. *(GRADE C)*
- a permis **une amélioration de ≥ 50% des maux de tête** chez un plus grand nombre de participants. *(GRADE C)*
- a entraîné **une diminution de l'indice de céphalée**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.1.2. Bisoprolol versus placebo

Bisoprolol vs placebo for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 including Van de Ven 1997

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 la confiance du groupe bibliographique 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 C)*

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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

2.2.1.2.1.3. Métoprolol versus placebo

Metoprolol vs placebo for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 Including Li 2006, Siniatchkin 2007, Yang 2006

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 la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : les 3 études incluses étaient très petites et ne répondaient pas aux critères d'inclusion pour la taille de l'échantillon. Les 3 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **métoprolol** a permis une **amélioration de ≥ 50% des maux de tête** chez un plus grand nombre de participants par rapport au placebo. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

2.2.1.2.1.4. Propranolol versus placebo

Propranolol vs placebo for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019(200) Including Borgesen 1974(207), Diener 2004d, Johnson 1986(209), Mikkelsen 1986(210), Pradalier 1989(211), Standnes 1982(212), Stovner 2014(213), Tfelt-Hansen 1984(214), Wideroe 1974(215)

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 la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : 6 RCT ne répondaient pas aux critères d'inclusion en ce qui concerne la taille de l'échantillon. 2 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- a permis de **réduire le nombre de jours de céphalées par mois** en comparaison au placebo (à la semaine **24**). *(GRADE C)*
- a entraîné **une amélioration de ≥ 50% des maux de tête** chez un plus grand nombre de participants par rapport au placebo. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- a permis **de réduire la consommation de médicaments analgésiques** par rapport au placebo. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- a entraîné une **baisse de l'indice de céphalée** par rapport au placebo. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- a permis de **réduire la durée des céphalées** par rapport au placebo. *(GRADE C (Qualité de preuve 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

2.2.1.2.1.5. Timolol versus placebo

Timolol vs placebo for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 including Standnes 1982, Tfelt-Hansen 1984

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 2 RCT comparant le timolol à un placebo.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : les 2 RCT sont de petite, voire de très petite taille. L'étude la plus importante présentait un risque de biais peu clair lié à la randomisation et la dissimulation de l'attribution, ainsi qu'un risque de biais élevé en ce qui concerne les rapports sélectifs.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **timolol**, par rapport au placebo :

- a permis de **réduire le nombre de jours de céphalées par mois**. *(GRADE C)*
- a entraîné **une amélioration de ≥ 50% des maux de tête** chez un plus grand nombre de participants. *(GRADE C)*

2.2.1.2.1.6. Métoprolol versus bisoprolol

Metoprolol vs bisoprolol for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 Including Worz 1992

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 la confiance du groupe bibliographique 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.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre le métoprolol et le bisoprolol pour :

- le **nombre de jours de migraine** par mois. *(GRADE C)*
- **l'utilisation aiguë de médicaments**. *(GRADE C)*
- la **gravité des céphalées**. *(GRADE C)*
- la **durée des céphalées**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.1.7. Propranolol versus 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, le groupe bibliographique pense 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 aux critères d'inclusion (pour la durée et la taille de l'échantillon), le groupe bibliographique n'a pas rapporté cette comparaison.

2.2.1.2.1.8. Timolol versus propranolol

Timolol vs propranolol for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 including Standnes 1982, Tfelt-Hansen 1984

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 la confiance du groupe bibliographique 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 C)*

2.2.1.2.1.9. Propranolol versus topiramaat

Propranolol vs topiramate for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 Including Diener 2004d, Yuan 2005

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 la confiance du groupe bibliographique 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).

Chez les **adultes souffrant de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre le propranolol et le topiramate pour :

- le **nombre de jours de migraine par mois**. *(GRADE C)*
- le **nombre de participants ayant une réduction de 50 % des céphalées**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.1.10. Propranolol versus riboflavine

propranolol vs riboflavin for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 Including Nambiar 2011

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 la confiance du groupe bibliographique 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.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre le propranolol et la riboflavine pour :

- **le nombre de jours de migraine par mois**. *(GRADE C)*
- **la sévérité des céphalées (après 24 semaines)**. *(GRADE C)*
- **la durée des céphalées (après 12 semaines)**. *(GRADE C)*
- **la durée des céphalées (après 24 semaines)**. *(GRADE C)*

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 C)*

2.2.1.2.2. Sartans

2.2.1.2.2.1. Candésartan versus placebo

Candesartan vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: SR Jackson 2015 Including Stovner 2014, Tronvik 2003

SR Jackson 2015 a recherché des RCT comparant des traitements actifs contre un placebo ou des contrôles actifs pour le traitement préventif de la migraine.

2 études comparant le candésartan à un placebo ont été trouvées.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique 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 B)*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **candésartan** a permis **d'améliorer la situation d'au moins 50 %** chez un plus grand nombre de participants par rapport au placebo. *(GRADE C)*

2.2.1.2.2.2. Telmisartan versus placebo

telmisartan vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Bibliography: SR Jackson 2015 Including Diener 2009

SR Jackson 2015 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **telmisartan** a permis de **réduire la fréquence des céphalées** par rapport au placebo. *(GRADE C)*

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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

2.2.1.2.3. Les antagonistes du calcium

2.2.1.2.3.1. Vérapamil versus contrôle

SR Jackson 2015 a recherché des RCT comparant des traitements actifs contre un placebo ou des contrôles actifs pour le traitement préventif de la migraine. 2 RCT comparant le vérapamil au placebo ont été trouvés. Aucune ne répondait aux 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.

2.2.1.2.3.2. Flunarizine versus placebo

Flunarizine vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Stubberud 2019 Including Diamond 1993, Frenken 1984, Louis 1981, Mentenopoulos 1985, Pini 1985, Sørensen 1986

Cette revue systématique décrite par Stubberud 2019 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 la confiance du groupe bibliographique 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, par rapport au placebo :

- **une plus grande réduction moyenne de la fréquence des migraines**. *(GRADE C)*
- **une plus grande proportion de participants avec une réduction ≥ 50% de la fréquence des migraines**. *(GRADE C)*

Il n'y a **pas de différence** entre la flunarizine et le placebo pour les **effets indésirables** chez les **adultes souffrant de migraine**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.3.3. Flunarizine versus métoprolol

Flunarizine vs metoprolol for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Stubberud 2019 Including Sørensen 1991

Cette revue systématique décrite par Stubberud 2019 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 la confiance du groupe bibliographique 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 C)*

2.2.1.2.3.4. Flunarizine versus propranolol

Flunarizine vs propranolol for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Stubberud 2019 Including Bordini 1997, Ludin 1989, Diener 2002b, Gawel 1992, Shimell 1990, Soyka 1987a, Soyka 1987b

Cette revue systématique décrite par Stubberud 2019 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 la confiance du groupe bibliographique 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.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre la flunarizine et le propranolol pour :

- la **réduction moyenne de la fréquence des migraines**. *(GRADE C)*
- **l'intensité de la migraine**. *(GRADE C)*
- **pour la durée de la migraine**. *(GRADE C)*
- **le nombre de doses d'un médicament en phase aiguë**. *(GRADE B)*
- les **effets indésirables**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.3.5. Flunarizine versus topiramate

Flunarizine vs topiramate for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Stubberud 2019 Including Luo 2012

Cette revue systématique décrite par Stubberud 2019 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 la confiance du groupe bibliographique 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 C)*

2.2.1.2.4. Antiépileptiques

2.2.1.2.4.1. Topiramate versus placebo

Topiramate vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cochrane Linde 2013a Including: Brandes 2004, de Tommaso 2007, Diener 2004d, Diener 2007, Edwards 2000, Gupta 2007, Lipton 2011, Mei 2004, Silberstein 2004, Silberstein 2006, Storey 2001

Topiramate 50 mg vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cochrane Linde 2013a Including: Brandes 2004, de Tommaso 2007, Diener 2004d, Diener 2007, Edwards 2000, Gupta 2007, Lipton 2011, Mei 2004, Silberstein 2004, Silberstein 2006, Storey 2001

Topiramate 100 mg vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cochrane Linde 2013a Including: Brandes 2004, de Tommaso 2007, Diener 2004d, Diener 2007, Edwards 2000, Gupta 2007, Lipton 2011, Mei 2004, Silberstein 2004, Silberstein 2006, Storey 2001

Topiramate 200 mg vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cochrane Linde 2013a Including: Brandes 2004, de Tommaso 2007, Diener 2004d, Diener 2007, Edwards 2000, Gupta 2007, Lipton 2011, Mei 2004, Silberstein 2004, Silberstein 2006, Storey 2001

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 la confiance du groupe bibliographique 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. 2 RCT présentaient un risque élevé de biais en ce qui concerne les rapports sélectifs.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **topiramate**, par rapport au placebo :
- **a permis de réduire la fréquence des céphalées**. *(GRADE C)*
- a entraîné un **plus grand nombre de patients avec une diminution ≥ 50% de la fréquence des céphalées**. *(GRADE C)*

<u>Topiramate 50 mg</u>

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **topiramate 50 mg** a entraîné, par rapport au placebo :
- 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). *(*Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien) (GRADE B)*
- un score plus élevé pour le domaine « **fonction émotionnelle*** » sur le questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine (MSQ).*(* Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien) (GRADE B)*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, 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). *(GRADE B)*
- le **score de santé générale « SF-36 »**. *(GRADE B)*

Topiramate 100 mg

Chez **les adultes souffrant de migraine**, le **topiramate 100 mg** a entraîné, par rapport au placebo :

- 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). *(*Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien) (GRADE B)*
- 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). *(*Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien) (GRADE B)*
- un score plus élevé pour le domaine « **fonction émotionnelle*** » sur le questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine (MSQ). *(*Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien) (GRADE B)*
- **plus d'effets indésirables**. *(GRADE C)*

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 B)*

Topiramate 200 mg

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **topiramate 200 mg mg** a entraîné, par rapport au placebo :

- 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). *(*Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien) (GRADE B)*
- 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). *(*Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien) (GRADE B)*
- un score plus élevé pour le domaine « **fonction émotionnelle*** » sur le questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine (MSQ). *(*Des scores plus élevés signifient un meilleur fonctionnement quotidien) (GRADE B)*
- **plus d'effets indésirables**. *(GRADE C)*

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 B)*

2.2.1.2.4.2. Topiramate versus amitriptyline

Topiramate vs amitriptyline for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cochrane Linde 2013a Including Dodick 2019

Cette revue systématique de Linde 2013 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 la confiance du groupe bibliographique 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.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, 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**. *(GRADE C)*
- le **score « MIDAS »**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

2.2.1.2.4.3. Valproate versus placebo

Valproate vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cui 2020 Including Jensen 1994, Sarchielli 2014, Sadeghian 2015

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 la confiance du groupe bibliographique 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 ≥ 50% de la fréquence des céphalées** par rapport au placebo. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

2.2.1.2.4.4. Valproate versus topiramate

Valproate vs topiramate for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cui 2020 Including Afshari 2012, Bartolini 2005, Krymchantowski 2011

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 la confiance du groupe bibliographique 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 l'étude de la littérature) et une étude utilisait le divalproex (intervention exclue de l'étude de la littérature).

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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

2.2.1.2.4.5. Valproate versus magnésium

Valproate vs magnesium for the prevention of migraine
Bibliography: RCT Khani 2021

Le groupe bibliographique a trouvé une seule RCT comparant le valproate au magnésium.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique 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**, en comparaison au magnésium :

- a entraîné **une diminution de la fréquence des migraines**. *(GRADE C)*
- a permis de **réduire la sévérité des migraines**. *(GRADE C)*
- a permis de **réduire la durée des crises**. *(GRADE C)*
- a permis de **réduire le nombre d'analgésiques consommés par mois**. *(GRADE C)*
- a entraîné une **diminution des incapacités liées à la migraine** (évaluées par le score MIDAS). *(GRADE C)*
- a entraîné une **diminution de la sévérité de l'impact des céphalées sur la vie quotidienne** (évaluée par le score HIT-6). *(GRADE C)*

2.2.1.2.4.6. Valproate versus riboflavine

Valproate vs riboflavin for the prevention of migraine
Bibliography: Rahimdel 2015

Le groupe bibliographique a trouvé une seule étude randomisée comparant le valproate à la riboflavine pour la prévention de la migraine.

Certains problèmes méthodologiques limitent fortement la confiance du groupe bibliographique 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.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre le valproate et la riboflavine pour :

- la **fréquence des céphalées**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- la **durée des céphalées**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- la **gravité des céphalées**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, le **valproate** a entraîné **plus d'effets indésirables** en comparaison à la riboflavine. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

2.2.1.2.4.7. Lamotrigine versus placebo

Lamotrigine vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cochrane Linde 2013b Including: Gupta 2007, Steiner 1997

Cette revue systématique de Linde 2013b 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 la confiance du groupe bibliographique 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

2.2.1.2.5. Antidépresseurs

2.2.1.2.5.1. Amitriptyline versus placebo

Amitriptyline vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: SR Xu 2017 Including Couch 1976, Gomersall 1973, Mathew 1981, Ziegler 1987 Additional RCT: Gonçalves 2016

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 cette étude de la littérature (complet (anglais), résumé).

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique 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 C)*

2.2.1.2.5.2. Amitriptyline versus mélatonine

Amitriptyline vs melatonin for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Gonçalves 2016

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 la confiance du groupe bibliographique 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 C)*

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 C)*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, l'**amitriptyline** a entraîné **plus d'effets indésirables** en comparaison à la mélatonine. *(GRADE C)*

2.2.1.2.5.3. Venlafaxine

SR Wang 2020 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 aux critères d'inclusion.

2.2.1.2.6. Gépants

2.2.1.2.6.1. Rimégépant versus placebo

Rimegepant vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Dos Santos 2022 Including Croop 2021

Dos Santos 2022 a effectué une recherche systématique d'essais sur le rimégépant. Une RCT achevée (Croop 2021), comparant le rimégépant au placebo, a été trouvée.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique 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**, par rapport au placebo :

- a permis de **réduire le nombre de jours de migraine** par mois. *(GRADE B)*
- 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**. *(GRADE B)*
- 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). *(GRADE B)*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, 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. *(GRADE B)*
- le **changement du score total « MIDAS** ». *(GRADE B)*
- les **participants uniques présentant des effets indésirables**. *(GRADE B)*
- les **participants uniques présentant des effets indésirables graves**. *(GRADE B)*

2.2.1.2.6.2. Atogépant 10 mg versus placebo

Atogepant vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: SR Tao 2022 Including Allergan 2021, Ailani 2021a, Goadsby 2020 Additional RCT: Lipton 2022

Cette revue systématique de Tao 2022 a recherché toutes les RCT comparant l'atogepant à un placebo pour la prévention de la migraine chez l'adulte. 3 RCT répondant aux critères d'inclusion ont été trouvées. Une RCT supplémentaire a été trouvée, qui rapportait des résultats d'efficacité secondaires préspécifiés de l'une des 3 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, la confiance du groupe bibliographique dans les résultats est moindre.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, **l'atogépant 10 mg**, par rapport au placebo :

- a permis de **réduire le nombre de jours de migraine par mois**. *(GRADE A)*
- a permis de **réduire le nombre de jours de céphalées par mois**. *(GRADE A)*
- a permis de **réduire le nombre de jours d'utilisation de médicaments de façon aiguë**. *(GRADE A)*
- a permis à **un plus grand nombre de participants de bénéficier d'une réduction de ≥50% du nombre de jours de migraine par mois**. *(GRADE A)*

- a entraîné **un score plus élevé au questionnaire spécifique à la migraine** (domaine RFR). *(GRADE B)*

Il n'y a **pas de différence** entre **l'atogépant 10 mg** et le placebo pour l'ensemble **des effets indésirables** chez les **adultes souffrant de migraine**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.6.3. Atogépant 30 mg versus placebo

Atogepant vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: SR Tao 2022 Including Allergan 2021, Ailani 2021a, Goadsby 2020

Cette revue systématique de Tao 2022 a recherché toutes les RCT comparant l'atogepant à un placebo pour la prévention de la migraine chez l'adulte. 3 RCT répondant aux critères d'inclusion ont été trouvées. Une RCT supplémentaire a été trouvée, qui rapportait des résultats d'efficacité secondaires préspécifiés de l'une des 3 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, la confiance du groupe bibliographique dans les résultats est moindre.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, **l'atogépant 30 mg**, par rapport au placebo :

- a permis de **réduire le nombre de jours de migraine par mois**. *(GRADE A)*
- a permis de **réduire le nombre de jours de céphalées par mois**. *(GRADE A)*
- a permis de **réduire le nombre de jours d'utilisation de médicaments de façon aiguë**. *(GRADE A)*
- a permis **à un plus grand nombre de participants de bénéficier d'une réduction de ≥50% du nombre de jours de migraine par mois**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un score plus élevé au questionnaire spécifique à la migraine** (domaine RFR). *(GRADE B)*

Il n'y a **pas de différence** entre **l'atogépant 30 mg** et le placebo pour l'ensemble **des effets indésirables** chez les **adultes souffrant de migraine**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.6.4. Atogépant 60 mg versus placebo

Atogepant vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: SR Tao 2022 Including Allergan 2021, Ailani 2021a, Goadsby 2020

Cette revue systématique de Tao 2022 a recherché toutes les RCT comparant l'atogepant à un placebo pour la prévention de la migraine chez l'adulte. 3 RCT répondant aux critères d'inclusion ont été trouvées. Une RCT supplémentaire a été trouvée, qui rapportait des résultats d'efficacité secondaires préspécifiés de l'une des 3 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, la confiance du groupe bibliographique dans les résultats est moindre.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, **l'atogépant 60 mg**, par rapport au placebo :

- a permis de **réduire le nombre de jours de migraine par mois**. *(GRADE B)*
- a permis **de réduire le nombre de jours de céphalées par mois**. *(GRADE B)*
- a permis de **réduire le nombre de jours d'utilisation de médicaments de façon aiguë**. *(GRADE B)*

- a permis à **un plus grand nombre de participants de bénéficier d'une réduction de ≥50% du nombre de jours de migraine par mois**. *(GRADE B)*
- a entraîné **un score plus élevé au questionnaire spécifique à la migraine** (domaine RFR). *(GRADE B)*

Il n'y a **pas de différence** entre **l'atogépant 60 mg** et le placebo pour l'ensemble des effets indésirables chez les **adultes souffrant de migraine**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.7. Compléments

Magnesium vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: SR Okoli 2019 Including Tarighat Esfanjani 2012, Mahdavi 2009, Koseoglu 2008, Peikert 1996

Cette revue systématique de SR Okoli 2019 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 la confiance du groupe bibliographique 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**, par rapport au placebo :
- a entraîné **une diminution de la fréquence des migraines**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- a permis de **réduire le nombre de jours de migraine**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

Chez les **adultes souffrant de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre le magnésium et le placebo pour :
- la **durée de la migraine**. *(GRADE C)*
- la **gravité de la migraine**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.7.2. Coenzyme Q10 versus placebo

Coenzyme Q10 vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: SR Okoli 2019 Including Khorvash 2016, Sandor 2005

Cette revue systématique de SR Okoli 2019 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 aux critères d'inclusion en ce qui concerne la taille de l'échantillon. L'une d'entre elles ne répondait pas aux critères d'inclusion en ce qui concerne la durée. Cela limite la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats.

Chez les **adultes souffrant de migraine**, il n'y a **pas de différence** entre le coenzyme Q10 et le placebo pour :

- la **fréquence des migraines**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- la **durée de la migraine**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- la **gravité de la migraine**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.7.3. Riboflavine versus 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 aux critères d'inclusion (taille de l'échantillon).

2.2.1.2.7.4. Acide folique (vitamine B9) versus placebo

SR Liampas 2020b 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 aux critères d'inclusion.

2.2.1.2.7.5. Mélatonine versus placebo

Melatonin vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: SR Liampas 2020a RCT Gonçalves 2016

Le groupe bibliographique a trouvé une revue systématique (Liampas 2020a) 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 aux critères d'inclusion, à l'exception d'une RCT comparant l'amitriptyline, la mélatonine et le placebo. Le groupe bibliographique a rapporté cette RCT individuellement (Gonçalves 2016).

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 la confiance du groupe bibliographique 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**, par rapport au placebo :

- a permis de **réduire le nombre de jours de migraine par mois**. *(GRADE C)*
- a permis de **réduire l'intensité moyenne des céphalées**. *(GRADE C)*
- a permis de **réduire la durée moyenne de l'attaque**. *(GRADE C)*
- a permis de **réduire le nombre d'analgésiques utilisés**. *(GRADE C)*
- a entraîné un **pourcentage plus élevé de patients présentant une réduction de plus de 50 % du nombre de jours de migraine**. *(GRADE C)*

Il n'y a **pas de différence** entre la mélatonine et le placebo pour les **effets indésirables** chez les **adultes souffrant de migraine**. *(GRADE C)*

2.2.2. Avis de l'expert (Paemeleire 2023) (***traduction** : texte original voir Brochure orateurs*)

Le texte complet de l'expert se trouve également sous la question 3.1.2.2.

2.2.2.1. Introduction

Il n'existe pas de critères universellement acceptés pour l'instauration d'un traitement préventif de la migraine. Dans la pratique, nous utilisons les critères suivants :

- Migraine épisodique : au moins 2 jours de migraine invalidante par mois malgré un traitement aigu optimisé
- Migraine chronique (définition : céphalées au moins 15 jours par mois, dont au moins 8 de migraines, et ce, depuis plus de 3 mois) : un traitement préventif est généralement proposé
- (Risque de) surconsommation du traitement aigu, la surconsommation étant définie ci-dessous, et ce, depuis au moins 3 mois successifs (Headache Classification Committee 2013) :
    - Utilisation d'ergotamine ou d'un triptan pendant ≥ 10 jours/mois
    - Utilisation d'opioïdes ou d'une combinaison d'analgésiques pendant ≥ 10 jours/mois
    - Utilisation d'analgésiques simples (paracétamol, AAS, AINS) pendant ≥ 15 jours/mois
    - Utilisation d'une combinaison d'ergotamine, de triptans, d'analgésiques simples et/ou d'opioïdes pendant ≥ 10 jours/mois
- Symptômes d'aura invalidants (en particulier dans le sous-groupe rare de la migraine hémiplégique)

L'objectif du traitement préventif est de réduire la fréquence des crises. Pour la migraine épisodique, on vise une réduction de 50 % des jours de migraine mensuels ; pour la migraine chronique, on peut déjà se satisfaire d'une réduction de 30 % (à noter que pour continuer à obtenir un remboursement de l'onabotulinetoxine A, il faut obtenir une réduction de 50 % du nombre de jours de céphalées après un traitement d'essai de 6 mois). La prévention de la migraine peut également avoir pour effet de réduire la gravité et la durée des crises aiguës, et l'impression clinique que les crises réagissent parfois mieux au traitement. Pour le patient, les principaux effets sont une amélioration de la qualité de vie et une meilleure capacité à fonctionner (y compris sur le plan familial, social et professionnel), mais, dans la pratique, les instruments validés sont peu utilisés en Belgique. Des études épidémiologiques menées aux États-Unis ont révélé que les traitements préventifs de la migraine sont trop peu utilisés (Lipton 2007). Une étude pharmaceutique belge à grande échelle est également parvenue à cette conclusion (Mehuys 2012). Je dispose de données non publiées provenant d'un échantillon limité de médecins généralistes belges datant de 2018, qui montrent que presque tous les médecins généralistes ont l'habitude de prescrire des bêta-bloquants, mais que moins de 30 % prescrivent du topiramate, de l'amitriptyline ou de la flunarizine dans le cadre de la prévention de la migraine. L'un des résultats de cette Réunion de consensus pourrait être que le médecin généraliste se familiarise avec plusieurs traitements préventifs et qu'il ne doive orienter le patient vers un neurologue qu'après l'échec d'au moins 3 options de traitement préventif.

Ce texte se limite au traitement médicamenteux préventif de la migraine. On peut distinguer 4 aspects à cet égard :

1. Les résultats d'études cliniques, qu'il s'agisse d'études contrôlées par placebo (comparant l'effet d'un médicament à celui d'un placebo) ou d'études comparatives (comparant l'effet d'un médicament à celui d'un autre médicament) ; ces résultats sont résumés aux pages 222 à 272 du Rapport de synthèse de l'Étude de la littérature (résumé)
2. Les guides de pratique (internationaux) basés sur ces résultats ; un aperçu est donné aux pages 40-43 du Rapport de synthèse de l'Étude de la littérature (résumé)
3. L'enregistrement et les critères de remboursement en Belgique

4. Le traitement individualisé du patient selon les principes du traitement fondé sur des preuves

Les deux premiers aspects sont examinés ci-dessous. Les autres aspects sont abordés à la section 3.1.2.2.

2.2.2.2. Commentaires sur les résultats des études cliniques

Le public cible de cette réunion de consensus est constitué de médecins généralistes, qui traitent la majorité des patients migraineux. C'est pourquoi le Comité d'organisation a décidé d'exclure les éléments suivants de l'étude de la littérature :

- La migraine chronique
- Les études sur l'onabotulinetoxine A
- Les études avec des anticorps monoclonaux anti-CGRP

En ce qui concerne ces 3 éléments, les guides de pratique sont inclus, et les conditions de remboursement (neurologue uniquement) ainsi que les informations relatives à la sécurité de l'onabotulinetoxine A et des anticorps anti-CGRP font l'objet d'une discussion, car le médecin généraliste est co-responsable du suivi du patient.

Aucune étude n'a été retenue pour la venlafaxine dans le Rapport de synthèse de l'Étude de la littérature (résumé). Néanmoins, la venlafaxine est incluse dans ce texte car ce médicament est repris dans les conditions de remboursement des anticorps monoclonaux anti-CGRP.

L'ajout le plus récent à l'arsenal thérapeutique de la migraine est le rimégépant, avec la double indication de traitement de crise et de prévention de la migraine épisodique chez les patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Aucun remboursement n'a encore été prévu pour ces deux indications, et le médicament est très cher (le prix public d'une boîte de 8 pilules de rimégépant 75 mg est de 230,68 euros ; un usage préventif nécessite de prendre 1 pilule tous les 2 jours ; source www.cbip.be). À l'heure actuelle, le rimégépant n'est pas inclus dans l'algorithme des traitements préventifs de la migraine. L'atogepant n'est pas encore disponible sur le marché belge et n'est pas discuté.

La qualité des études cliniques, telle qu'elle est décrite aux pages 222 à 281 du Rapport de synthèse de la Revue de la littérature (résumé), laisse souvent à désirer. Pour les études plus récentes avec les anticorps monoclonaux anti-CGRP, cette qualité est bien meilleure (pour une revue, consultez Sacco 2022).

2.2.2.3. Guides de pratique (internationaux) et informations de sécurité

Une sélection de guides de pratique nationaux (il n'y a d'ailleurs pas de guides de pratique national belge) et internationaux est présentée aux pages 40 à 43 du Rapport de synthèse de la Revue de la littérature (résumé), mais elle n'est cependant pas reprise ici. Le tableau 2 (voir chapitre 2.4.2.2.) est tiré du consensus européen le plus récent (Eigenbrodt 2021), et cette publication est la plus conforme à mon point de vue (conflit d'intérêts : je suis co-auteur de cette publication).

Les pages 302 à 323 du Rapport de synthèse de l'Étude de la littérature (résumé) traitent des informations relatives à la sécurité de certains traitements préventifs de la migraine. Les notices des médicaments contiennent évidemment de nombreuses informations qui ne sont pas reprises ici. Je

voudrais ajouter quelques remarques et citer quelques questions pratiques pour la pratique clinique (voir également le Tableau 2).

- Les bêta-bloquants et leurs effets indésirables sont bien connus des médecins généralistes. Il convient de noter que la prudence est de mise chez les patients souffrant de dépression (ou présentant des antécédents de dépression). La tension artérielle et le pouls sont faciles à suivre.
- En cas d'utilisation du candésartan, il est recommandé de vérifier la fonction rénale et la kaliémie avant le début du traitement et à nouveau 2 semaines après le début du traitement ou l'augmentation de la dose. Le candésartan a un excellent profil d'effets secondaires (la tension artérielle peut être contrôlée), ce qui explique, entre autres, qu'il ait été proposé comme traitement de première intention dans le document de consensus européen susmentionné, malgré son indication off-label et les preuves limitées en la matière.
- La dépression est une contre-indication à l'utilisation de la flunarizine, on évite de l'utiliser chez les personnes âgées en raison du risque accru d'effets indésirables extrapyramidaux, et on prévient le patient des effets indésirables potentiels tels que la prise de poids (à éviter chez les patients obèses) et la dépression.
- Les contre-indications et les effets indésirables de l'amitriptyline et de la venlafaxine sont suffisamment connus. Il convient de mentionner qu'un ECG est recommandé chez les patients âgés avant de commencer un traitement par amitriptyline et que ce médicament peut avoir un effet négatif sur la pression intraoculaire et le glaucome. En cas de prise de venlafaxine, une surveillance régulière de la tension artérielle est indiquée (risque d'augmentation de la tension artérielle). Chez les patients souffrant de comorbidités par dépression et obésité, la venlafaxine est souvent préférée à l'amitriptyline (en raison du risque de prise de poids), malgré les preuves limitées pour la venlafaxine dans le traitement préventif de la migraine (aucune étude retenue dans la revue de la littérature).
- En cas de prise de topiramate, il est nécessaire d'informer le patient des effets indésirables suivants : inhibition de l'anhydrase carbonique entraînant des paresthésies (inoffensives) et un risque accru de formation de calculs rénaux, réduction du poids/diminution de l'appétit, risque réel d'effets indésirables cognitifs et émotionnels. En Belgique, la notice du topiramate ne mentionne comme contre-indications que le risque de grossesse et d'hypersensibilité (on arrête progressivement le topiramate à temps pour une grossesse planifiée). Toutefois, dans la pratique, le topiramate sera évité chez les patients ayant des (antécédents de) calculs rénaux (il ne s'agit pas d'une contre-indication absolue, consultez un urologue/néphrologue pour connaître le type de calculs rénaux et les mesures préventives possibles), souffrant de dépression et d'anorexie mentale ou ayant des antécédents en la matière, ainsi que chez les patients souffrant d'un glaucome à angle fermé. La dose standard de topiramate dans la prévention de la migraine est de 2 fois 50 mg/jour, et des doses allant jusqu'à 2 fois 100 mg par jour sont utilisées (en particulier dans la migraine chronique ± la céphalée par surconsommation de médicaments). Il convient de noter qu'une dose quotidienne d'au moins 200 mg de topiramate est associée à une perte de fiabilité des contraceptifs hormonaux. Il n'est pas nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques de topiramate. La vitesse de titration du topiramate est de 25 mg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à la dose classique de 2 fois 50 mg/par jour ; en pratique, une titration plus lente est associée à un risque moindre d'effets secondaires.
- Selon la notice, le valproate n'est contre-indiqué qu'en cas de grossesse, de risque hémorragique accru et de troubles de la coagulation, de troubles mitochondriaux et d'insuffisance hépatique. En particulier, lorsqu'il est utilisé pour le traitement préventif de la migraine, un plan obligatoire de réduction des risques existe en Belgique pour assurer une utilisation sûre et efficace du valproate (RMA version 07/2022), mais nous constatons dans la pratique que ce plan n'est pas toujours respecté. Les jeunes filles et les femmes susceptibles d'être enceintes et traitées par le valproate doivent signer un document intitulé « Accusé de réception annuel d'information de risques » ; ces patientes doivent être informées des risques encourus par les enfants exposés au valproate pendant la grossesse, effectuer un test de grossesse négatif au début du traitement et par la suite si nécessaire, être informées de la nécessité d'une contraception adéquate pendant toute la durée du traitement, et la nécessité du traitement doit être réévaluée au moins une fois par an par un

médecin-spécialiste. En ce qui concerne le traitement préventif de la migraine, il existe une publication de consensus de la European Headache Federation et de l'Agence européenne des médicaments (Vatzaki 2018) indiquant que le valproate doit absolument être évité chez les jeunes filles/femmes en âge de procréer (Vatzaki 2018), citant "In view of the risks for the unborn child when exposed to valproate in utero, valproate should only be used as last line medication for prophylaxis of migraine attacks in female children, adolescents and women of childbearing potential". Avant de commencer le valproate, il convient d'effectuer une analyse de sang avec une numération formule sanguine, bilan d'hémostase, hépatique (transaminases) et pancréatique (lipase), ainsi qu'un suivi ultérieur (à cette occasion, il est également possible de déterminer les taux de valproate).

- Les anticorps monoclonaux anti-CGRP ont un profil d'effets secondaires très favorable, dans lequel nous avons observé des réactions au site d'injection (à distinguer des réactions d'hypersensibilité) et une constipation (plus fréquente avec l'érénumab qu'avec les autres anticorps monoclonaux de cette classe ; généralement facile à gérer ; en cas de constipation sévère, l'érénumab doit être évité (Sacco 2022)). Les notices ne mentionnent que l'hypersensibilité comme contre-indication. Dans la pratique, cependant, plusieurs contre-indications relatives sont utilisées, et il est fait référence à Eigenbrodt 2021, étant donné qu'une description détaillée dépasse le cadre de cette réunion de consensus et que l'initiation du traitement est réservée aux neurologues spécialisés dans le traitement de la migraine. Il convient également de noter la recommandation d'arrêter l'utilisation de ces anticorps monoclonaux 6 mois avant la planification d'une grossesse (Sacco 2022). En 2020, la notice de l'érénumab a été mise à jour aux États-Unis après le signalement de l'apparition d'une hypertension/aggravation de l'hypertension, observée chez la majorité des patients après la première dose et dans les 7 jours ; une surveillance de la tension artérielle y est recommandée (la notice européenne n'en fait pas mention). Plus récemment, des signes d'élévation de la tension artérielle ont également été rapportés dans une étude monocentrique néerlandaise (de Vries Lentsch 2022), dans laquelle la tension artérielle est restée dans les limites normales chez la plupart des patients, et ce, pour l'érénumab, mais aussi pour le frémanézumab ; un phénomène similaire ne peut pas être exclu pour le galcanézumab. Il est recommandé de surveiller la tension artérielle, en particulier après le début des traitements et chez les patients présentant un profil à risque.
- Le traitement de la migraine chronique par l'onabotulinetoxine A est généralement bien toléré. Il convient de respecter le plan recommandé dans la notice. Une ptose occasionnelle des sourcils se produit, mais elle est réversible en l'espace de 3 mois. Il n'existe pas suffisamment de données de sécurité permettant de recommander ce traitement pendant la grossesse.
- Le traitement préventif par rimégépant est bien toléré, des nausées ont été rapportées.

2.2.3. Conclusion du jury

En réponse à cette question, le jury se limite à énumérer tous les médicaments qui ont un effet dans le traitement préventif de la migraine. Plus loin, il fera part de ses décisions sur le meilleur traitement en fonction de l'âge, du sexe et des comorbidités.

Selon FR 2021, l'objectif principal du traitement préventif est de réduire le nombre de jours de migraine mensuels de 50 % en cas de migraine épisodique et de 30 % en cas de migraine chronique. La prophylaxie a également pour objectifs secondaires de réduire la consommation de traitements aigus, l'intensité et la durée des crises et d'améliorer la qualité de vie.

Les études ont notamment analysé les effets sur :

- le nombre de jours de céphalées par mois
- la durée de la céphalée
- la sévérité de la céphalée
- l'utilisation de traitements aigus

Différentes classes de médicaments ont prouvé leur efficacité dans la prévention de crises de migraine. Nous distinguons les traitements non spécifiques, les médicaments spécifiques et l'utilisation de suppléments :

Traitements non spécifiques

- La qualité des preuves des bêta-bloquants est faible *(GRADE C)* mais leur profil de sécurité est plutôt bon, et bien connu des prescripteurs.
    - Aténolol 25 - 100 mg deux fois par jour
    - Bisoprolol 5 - 10 mg
    - Métoprolol 50 - 100 mg deux fois par jour ou 200 mg délivrance modifiée une fois par jour
    - Propranolol 80 - 160 mg une à deux fois par jour
    - Timolol (non disponible par voie orale)

  Pas de différence démontrée entre les différents bêta-bloquants

- La qualité des preuves des sartans est faible *(GRADE C)* mais leur profil de sécurité est plutôt bon, et bien connu des prescripteurs.
    - Candésartan 16 - 32 mg
    - Telmisartan 80 mg

- Antagonistes calciques
    - Flunarizine : *(GRADE C)* 5 - 10 mg
    - Vérapamil : trop peu d'information pour évaluer l'efficacité.

- Antiépileptiques
    - Topiramate *(GRADE C)* 50 - 100 mg
    - Valproate *(GRADE C)* 600 - 1500 mg
    - Lamotrigine : trop peu d'information pour évaluer l'efficacité.

- Antidépresseurs
    - Amitriptyline *(GRADE C)* 10 - 100 mg
    - Venlafaxine : trop peu d'information pour évaluer l'efficacité.

- Toxine botulique A : pas examinée dans l'étude de la littérature.

Pas de différences entre les différents bêta-bloquants *(GRADE C)*, et pas de différence entre

- Flunarizine et bêta-bloquants *(GRADE C)*
- Topiramate et bêta-bloquants *(GRADE C)*

Traitements spécifiques de la migraine

La prescription de ces médicaments est réservée aux neurologues. Néanmoins, les médecins généralistes et autres spécialistes peuvent être confrontés à l'utilisation de ces médicaments chez certains de leurs patients. Dans le cadre du suivi des patients migraineux, il est de toute façon important de connaître (les effets de) ces médicaments.

- Anticorps monoclonaux anti-CGRP (pas de niveau de preuve attribué car pas repris dans l'étude de la littérature)
    - Erénumab 70 à 140 mg sc 1x/mois
    - Frémanézumab 225 mg sc 1x/mois ou 675 mg sc 1x/trimestre
    - Galcanézumab 240 mg sc, ensuite 120 mg sc 1x/mois
- Gépants :
    - Rimégépant *(GRADE B)* 75 mg tous les 2 jours
    - Atogépant (*GRADE A* mais non disponible en Belgique)

Suppléments

Pour la mélatonine, les preuves d'efficacité par rapport au placebo sont faibles *(GRADE C)*. Comparée à l'amitriptyline, la mélatonine n'a pas montré de différence pour la réduction du nombre de jours de migraine *(GRADE C)*.

Pour le magnésium, la coenzyme Q10, la riboflavine et les autres vitamines du groupe B, il n'y a pas de preuve évidente d'efficacité supérieure par rapport au placebo.
Pour la riboflavine, des résultats similaires à ceux du valproate et du propranolol ont été observés *(GRADE C)*.

2.3. Quels sont les éventuels effets indésirables des traitements (y compris après utilisation à long terme) ?

2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.3.1.1. Aspects sur la sécurité cardiovasculaire chez les patients migraineux âgés : résumé et conclusions de la revue de la littérature

Le groupe bibliographique a 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.
Le groupe bibliographique a trouvé 2 études de cohorte rétrospectives, McKinley 2021 et Li 2022, 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 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).

Le groupe bibliographique estime 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 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.

2.3.1.2. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP : Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium (BCFI 2023a), BCFI/CBIP : Folia Pharmacotherapeutica, Martindale : The complete drug reference, 40th edition (Brayfield 2020))

2.3.1.2.1. Paracétamol

2.3.1.2.1.1. Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère. (BCFI 2023a)
- Insuffisance hépatique sévère. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.1.2. Effets indésirables

- Les effets indésirables du paracétamol sont rares et habituellement bénins. (Brayfield 2020)
- Peu ou pas d'irritation du tractus gastro-intestinal. (BCFI 2023a)
- 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'hépato-toxicité est réel, il y a lieu d'administrer aussi rapidement que possible de l'acétylcystéine par voie intraveineuse à titre préventif. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
    - 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. (BCFI 2017)
    - 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. (BCFI 2015a)
- 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. (BCFI 2006) C'est une cause fréquente de céphalées chroniques. (BCFI 2023a) Chez les patients souffrant de céphalées par abus d'antalgiques, il faut s'efforcer d'arrêter le médicament en cause. (BCFI 2006)
- Rarement :
    - Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. (BCFI 2023a)
    - Des réactions hématologiques et des réactions cutanées sévères ont été signalées. (Brayfield 2020)
    - Des cas rares d'hypersensibilité ont également été signalés. (Brayfield 2020)
- En cas de surdosage : hépatotoxicité avec ictère et parfois nécrose fatale qui survient souvent seulement 24 à 48 heures après une ingestion massive. (BCFI 2023a)
  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. (Brayfield 2020)
  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. (Brayfield 2020)
  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. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.1.3. 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 microsomales du foie. (Brayfield 2020)
- L'absorption du paracétamol peut être accélérée par des médicaments tels que le métoclopramide. (Brayfield 2020)

- L'excrétion peut être affectée et les concentrations plasmatiques modifiées lorsqu'il est administré avec du probénécide. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.1.4. 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. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- Les patients souffrant de maux de dents semblent constituer un groupe à risque important d'intoxication accidentelle au paracétamol. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)

<u>Pour prévenir l'apparition de céphalées médicamenteuses</u> : 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 préventif. (BCFI 2006)
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. (BCFI 2006)

<u>Remarques concernant la voie d'administration :</u>

- L'absorption du paracétamol administré en suppositoire est inconstante ; la voie orale est à préférer, y compris chez les nourrissons. (BCFI 2023a)
- Les comprimés orodispersibles n'offrent aucun avantage en termes de rapidité d'action ou d'efficacité. (BCFI 2023a)
- 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. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.1.5. Populations spéciales

Grossesse et allaitement

- Le paracétamol paraît sans danger pendant la grossesse et la période d'allaitement. (BCFI 2023a)

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 suprathérapeutiques chez les enfants a entraîné des surdosages involontaires et une hépatotoxicité grave. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.2. Acide acétylsalicylique

2.3.1.2.2.1. Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie. (BCFI 2023a)
- (Antécédents d')ulcère gastro-duodénal. (BCFI 2023a)
- ***Enfants*** de moins de 12 ans atteints d'une infection virale (en particulier grippe et varicelle). (BCFI 2023a)
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (à fortes doses). (BCFI 2023a)

2.3.1.2.2.2. 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. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- Réactions d'hypersensibilité (bronchospasme p.ex.), surtout chez les patients asthmatiques présentant des polypes nasaux; il existe une hypersensibilité croisée avec les AINS. (BCFI 2023a)
- Inhibition prolongée de l'agrégation plaquettaire, d'où sa place dans la prévention cardio-vasculaire, 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. (BCFI 2023a)
- 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. (Brayfield 2020)
- Risque possible de syndrome de Reye. (BCFI 2023a)
- Rare : hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. (BCFI 2023a)
- A doses élevées:
    - Acouphènes. (BCFI 2023a)
    - Augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoires. (BCFI 2023a)
    - 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. (BCFI 2006) C'est une cause fréquente de céphalées chroniques. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- 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. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.2.3. 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. (BCFI 2023a)
- Risque accru de lésions gastro-intestinales en cas d'usage concomitant d'AINS. (BCFI 2023a)
- Les médicaments tels que le métoclopramide 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. (Brayfield 2020)
- 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. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- Acidose grave et toxicité centrale en cas d'association de doses élevées de salicylés et d'acétazolamide. (BCFI 2023a)
- Risque théorique de syndrome de Reye en cas d'association au vaccin contre la varicelle. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.2.4. 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. (BCFI 2023a)
- L'aspirine doit être utilisée avec précaution chez les patients déshydratés et en présence d'une hypertension non contrôlée. (Brayfield 2020)
- L'aspirine et les autres salicylates peuvent interférer avec les tests de la fonction thyroïdienne. (Brayfield 2020)

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 préventif. (BCFI 2006)

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. (BCFI 2006)

Remarques concernant la voie d'administration:

- L'aspirine administrée par voie rectale peut provoquer une irritation locale ; des sténoses anorectales ont été rapportées. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.2.5. Populations spéciales

Grossesse et allaitement

- Il est préférable d'éviter l'acide acétylsalicylique pendant la grossesse. (BCFI 2023a)
  - Premier trimestre : suspicion d'un effet tératogène et abortif en cas d'utilisation de doses élevées. (BCFI 2023a)
  - Troisième trimestre : en cas d'usage chronique de doses élevées, prolongation de la grossesse et du travail, et fermeture prématurée du canal artériel. (BCFI 2023a)
  - Périnatal : risque d'hémorragies chez la mère, le foetus et le nouveau-né. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
  - 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. (Brayfield 2020)

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. (Brayfield 2020) 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. (Brayfield 2020)
- Intoxication : Chez les enfants, la somnolence et l'acidose métabolique sont fréquentes ; l'hypoglycémie peut être grave. (Brayfield 2020)

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. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.3. AINS

2.3.1.2.3.1. Contre-indications

- Troisième trimestre de la ***grossesse***. (BCFI 2023a)
- Ulcère gastro-duodénal actif. (BCFI 2023a)
- Antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou de perforation associés à un traitement antérieur par AINS. (BCFI 2023a)
- Colite ulcéreuse active ou maladie de Crohn. (BCFI 2023a)
- Hémorragies actives ou troubles de la coagulation, dyscrasies sanguines. (BCFI 2023a)
- Antécédents d'asthme ou d'urticaire secondaires à la prise d'acide acétylsalicylique ou d'un AINS. (BCFI 2023a)
- Déshydratation sévère. (BCFI 2023a)

- Insuffisance cardiaque modérée à sévère. (BCFI 2023a)
- 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", les AINS sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique. (BCFI 2023a)

Diclofénac et ibuprofène à dose élevée et prolongée (≥2.400mg/jour) : également coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique et insuffisance cardiaque modérée à sévère. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.3.2. Effets indésirables

- Les troubles gastro-intestinaux (GI) sont les plus fréquents (inconfort GI, nausées, diarrhée ; habituellement légers et réversibles) (Brayfield 2020). Chez certains patients, lésions de la muqueuse GI : ulcération, hémorragie, perforation. (BCFI 2023a)
    - Tous les AINS peuvent provoquer des effets indésirables GI sévères, parfois sans symptômes préalables. (BCFI 2023a)
    - Des lésions GI peuvent survenir quelle que soit la voie d'administration des AINS, y compris par voie parentérale et rectale. (BCFI 2023a)
    - 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. (BCFI 2023a)
- Risque accru d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux. (BCFI 2023a)
    - 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 cardio-vasculaire ne peut être exclu pour aucun AINS. (BCFI 2023a)
    - Le risque augmente vraisemblablement avec la dose et la durée du traitement. (BCFI 2023a)
- Rétention hydrique avec aggravation de l'insuffisance cardiaque : tous les AINS augmentent le risque d'insuffisance cardiaque aiguë. (BCFI 2023a)
- Élévation de la pression artérielle. (BCFI 2023a)
  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. (Brayfield 2020)
- Insuffisance rénale aiguë et chronique. (BCFI 2023a)
    - 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. (BCFI 2023a)
    - 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. (BCFI 2020a)

  - 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. (BCFI 2020a)
  - Rare : néphrite interstitielle, syndrome néphrotique. (BCFI 2023a)
  - L'emploi à long terme ou l'abus d'analgésiques, y compris las AINS, est associé à une néphropathie. (Brayfield 2020)
- Hémorragies, troubles hématologiques. (BCFI 2023a)
- Hypersensibilité (p.ex. bronchospasme, angio-œdème), avec parfois des réactions croisées avec l'acide acétylsalicylique et entre les AINS. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- Suspicion d'une diminution réversible de la fertilité chez la femme en cas d'usage chronique. (BCFI 2023a)
- Céphalées, vertiges et confusion, surtout avec les dérivés arylacétiques (y compris le diclofénac). (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2006)
- Une perte d'audition et des acouphènes sont également mis en relation avec l'emploi d'AINS. (Brayfield 2020)
- Hépato-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. (BCFI 2023a)
- Aggravation et apparition de diverses affections cutanées, allant jusqu'au syndrome de Lyell et au syndrome de Stevens-Johnson, avec tous les AINS. (BCFI 2023a)
- Incidence plus élevée de complications cutanées sévères (abcès, nécrose) chez les patients atteints de varicelle ou de zona traités par un AINS. (BCFI 2023a)
- 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). (BCFI 2023a)
- Une photo-dermatose a été décrite (probablement surtout le piroxicam) et topique (probablement surtout le gel au kétoprofène). (BCFI 2019a)
- Les AINS (notamment l'ibuprofène) ont également été associés à une hyponatrémie. L'incidence est probablement faible. (BCFI 2016a)
- Une neuropathie optique a été décrite avec les AINS. (BCFI 2015b)

2.3.1.2.3.3. 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. (BCFI 2023a)
- 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). (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- Risque accru de néphrotoxicité de la ciclosporine. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)

- Risque accru d'acidose lactique provoqué par la metformine. (BCFI 2023a)
- Diminution de l'effet des diurétiques et de la plupart des antihypertenseurs. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- Risque accru d'insuffisance cardiaque en association à la pioglitazone. (BCFI 2023a)
- Augmentation de la lithémie par diminution de l'excrétion rénale. (BCFI 2023a)

Diclofénac, ibuprofène et naproxène : sont des substrats du CYP2C9. (BCFI 2023a)

Ibuprofène : est un substrat du CYP2C8. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.3.4. 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). (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- Certains AINS peuvent interférer avec les tests de la fonction thyroïdienne en diminuant les concentrations d'hormones thyroïdiennes sériques. (Brayfield 2020)
- 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. (BCFI 2023a)
- 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. (Brayfield 2020)
- 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. (BCFI 2023a)

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 préventif. (BCFI 2006)

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. (BCFI 2006)

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. (Brayfield 2020)

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. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.3.5. Populations spéciales

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. (Brayfield 2020)

- Un AINS comme l'ibuprofène peut être utilisé jusqu'à 28 semaines de grossesse si son utilisation est occasionnelle. (BCFI 2022)
- Premier trimestre de la grossesse :
  - L'utilisation au cours du premier trimestre est associée à un risque limité d'avortement spontané et de tératogénicité. (BCFI 2023a)
  - 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. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
  - Une utilisation répétée ou prolongée est déconseillée. (BCFI 2023a)
- Troisième trimestre de la grossesse :
  - Les AINS sont contre-indiqués. (BCFI 2023a)
  - 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. (BCFI 2023a)
  - En cas de traitement à courte durée: insuffisance rénale et insuffisance cardiaque possibles chez le fœtus ou le nouveau-né. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
  - Le naproxène et le piroxicam passent dans le lait maternel et peuvent s'accumuler chez l'enfant en cas d'usage prolongé. (BCFI 2023a)
  - Les autres AINS ne sont pas ou sont moins documentés. (BCFI 2023a)

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. (BCFI 2023a)
- 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. (Brayfield 2020)

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. (BCFI 2023a)
- Prudence chez les personnes âgées en raison d'une rétention hydrique avec aggravation de l'insuffisance cardiaque. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.4. 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. (Brayfield 2020)
Voir aussi contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières liés au paracétamol ou à l'acide acétylsalicylique.

2.3.1.2.4.1. 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. (Brayfield 2020)
- Idem à la théophylline: (Brayfield 2020)
    - 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 hématémèse) et une déshydratation conséquente, 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.1 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. (Brayfield 2020)

- 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. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)
- 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. (BCFI 2006) C'est une cause fréquente de céphalées chroniques. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.4.2. Interactions

- La caféine est un substrat et un inhibiteur du CYP1A2. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.4.3. Précautions particulières

<u>Pour prévenir l'apparition de céphalées médicamenteuses :</u>

- 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 préventif. (BCFI 2006)
- Les associations, doivent être évitées. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2006)

2.3.1.2.4.4. Populations spéciales

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,1,2 une autre étude n'a pas confirmé cette conclusion,3 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.4 De même, des résultats contradictoires ont été rapportés concernant l'effet de la caféine sur les fausses couches5-8 et le risque de syndrome de mort subite du nourrisson. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.5. Gastroprocinetiques

2.3.1.2.5.1. Contre-indications

Alizapride et métoclopramide :

- Antécédents de dyskinésie tardive suite à un traitement par des antipsychotiques. (BCFI 2023a)
- Phéochromocytome. (BCFI 2023a)

Dompéridone :

- Prolactinome. (BCFI 2023a)
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT. (BCFI 2023a)
- Utilisation concomitante d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT et d'inhibiteurs du CYP3A4. (BCFI 2023a)
- Insuffisance hépatique. Sur le site Web geneesmiddelenbijlevercirrose.nl, la dompéridone est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.5.2. Effets indésirables

- Hyperprolactinémie, responsable dans de rares cas de galactorrhée ou d'impuissance. (BCFI 2023a)
- Gynécomastie. (BCFI 2018a)
- Effets centraux : (BCFI 2023a)
  - 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. (BCFI 2018b)
- Rare : crampes abdominales ou diarrhée. (BCFI 2023a)

Dompéridone :

- Fréquent : sécheresse de la bouche. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)
- 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. (BCFI 2023a)

Métoclopramide :

- Très rarement : syndrome malin des neuroleptiques. (Brayfield 2020)
- En intraveineux : aussi risque de bradycardie sévère. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.5.3. 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). (BCFI 2023a)

- Diminution de l'effet des gastroprocinétiques en cas d'association à des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (BCFI 2023a) ou des analgésiques opioïdes (Brayfield 2020).
- Renforcement des effets indésirables des antipsychotiques. (BCFI 2023a)

Alizapride :
- Sédation exagérée en association à d'autres médicaments avec un effet sédatif ou à l'alcool. (BCFI 2023a)

Dompéridone :
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT. (BCFI 2023a)
- La dompéridone est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp. (BCFI 2023a)
- L'utilisation concomitante avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT et avec des inhibiteurs du CYP3A4 est contre-indiquée. (BCFI 2023a)

Métoclopramide :
- Diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques. (BCFI 2023a)
- Sédation exagérée en association à d'autres médicaments avec un effet sédatif ou à l'alcool (BCFI 2023a)
- Le métoclopramide est un substrat du CYP2D6. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.5.4. Précautions particulières

Alizapride :
- La prudence s'impose chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. (BCFI 2023a)

Dompéridone :
- Vu le risque d'allongement de l'intervalle QT, la prudence s'impose chez ***les personnes âgées*** et les patients présentant des troubles électrolytiques ou une cardiopathie sous-jacente. (BCFI 2023a)
- 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. (Brayfield 2020)
- Doit également être évité chez les personnes présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. (Brayfield 2020)

Métoclopramide :
- La prudence s'impose chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- ***Les enfants***, ***les jeunes adultes*** et ***les personnes âgées*** doivent être traités avec précaution car ils présentent un risque accru de réactions extrapyramidales. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.5.5. Populations spéciales

Grossesse et allaitement

Pour aucun antiémétique, l'absence de tératogénicité n'a été clairement prouvée. (BCFI 2023a)

Alizapride : (BCFI 2020b)
- Déconseillé pendant la grossesse.
- On ne dispose pas de suffisamment de données pour pouvoir évaluer le risque pour le fœtus.

Dompéridone : (BCFI 2020b)
- Ne peut etre utilisée qu'en cas de vomissement 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.

Métoclopramide : (BCFI 2020b)
- 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 2e et 3e trimestres de la grossesse (troubles cardiaques et extrapyramidaux) et en fin de grossesse (somnolence, 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. (Brayfield 2020)
- Les dernières directives disponibles de l'Académie américaine de pédiatrie considèrent que la dompéridone est habituellement compatible avec l'allaitement. (Brayfield 2020)

Métoclopramide :
- Est excrété dans le lait maternel. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)
- Les informations sur le produit sous licence au Royaume-Uni indiquent que des problèmes chez l'homme n'ont pas été signalés. (Brayfield 2020)

Enfants et adolescents
- Risque de troubles extrapyramidaux (surtout chez les enfants et adolescents). (BCFI 2023a)

Dompéridone :
- Contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans et adolescents pesant moins de 35 kg. (BCFI 2023a)

Métoclopramide :
- Contre-indiqué chez les enfants de moins d'un an et déconseillé chez les enfants et les adolescents. (BCFI 2023a)
- Il est préférable de ne pas utiliser le métoclopramide chez les enfants et les adolescents en raison du risque accru de troubles extrapyramidaux dans ces tranches d'âge. (BCFI 2023a)

- 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. (Brayfield 2020)

Personnes âgées

- Dyskinésies tardives en cas d'utilisation prolongée (surtout chez la personne âgée), moins fréquent avec la dompéridone. (BCFI 2023a)

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. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.6. Triptans

2.3.1.2.6.1. Contre-indications

- Coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique et hypertension artérielle non contrôlée. (BCFI 2023a)
- Migraine avec aura prolongée, migraine avec aura du tronc cérébral, migraine hémiplégique et neuropathie ophtalmoplégique douloureuse récurrente (anciennement appelée migraine ophtalmoplégique). (BCFI 2023a)
- Les triptans ne peuvent pas être administrés si des dérivés de l'ergot sont déjà utilisés. (BCFI 2023a)

Almotriptan, életriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan et sumatriptan :

- Insuffisance hépatique sévère. (BCFI 2023a)

Eléptritan et rizatriptan :

- Insuffisance rénale sévère. (BCFI 2023a)

Zolmitriptan :

- Troubles du rythme cardiaque. (BCFI 2023a)
- Syndrome de Wolff-Parkinson-White. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.6.2. Effets indésirables

- Nausées, vomissements, somnolence et vertiges. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- 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. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)

- 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. (Brayfield 2020)
- Des troubles de la vue ont également été observés. (Brayfield 2020)
- Induction de céphalées médicamenteuses en cas d'utilisation chronique excessive. (BCFI 2023a) 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. (BCFI 2023a)

Sumatriptan :

- On a signalé des cas isolés d'événements cérébrovasculaires associés chez des patients recevant du sumatriptan. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)

Remarques concernant la voie d'administration :

- Une douleur transitoire au point d'injection est fréquente après des injections sous-cutanées. (Brayfield 2020)
- Des picotements, des brûlures, un érythème, des ecchymoses et des saignements ont également été rapportés. (Brayfield 2020)
- Une irritation de la muqueuse nasale et de la gorge ainsi qu'une épistaxis ont été rapportées après une utilisation intranasale. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.6.3. 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. (BCFI 2023a)
- Un risque de syndrome sérotoninergique a été suggéré en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique, mais les preuves sont faibles. (BCFI 2023a)

Almotriptan et élétriptan :

- Sont des substrats du CYP3A4. (BCFI 2023a)
- L'almotriptan est aussi un substrat du CYP2D6. (BCFI 2023a)
- L'élétriptan est de plus un substrat de la P-gp. (BCFI 2023a)

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). (BCFI 2016b)
- Le moclobémide inhibe leur métabolisation (dans une moindre mesure pour le zolmitriptan), avec comme conséquence un risque accru d'effets indésirables. (BCFI 2023a)
- Rizatriptan : risque de forte augmentation des concentrations plasmatiques en cas d'administration concomitante de propranolol. (BCFI 2023a)

- 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. (Brayfield 2020)
- Le zolmitriptan est un substrat du CYP1A2. (BCFI 2023a)

Frovatriptan :
- Est un substrat du CYP1A2. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.6.4. 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. (Brayfield 2020)
- Les triptans ne peuvent pas être utilisés de manière répétitive (pas plus de 10 jours par mois). (BCFI 2023a)

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 préventif. (BCFI 2006)

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. (BCFI 2006)

2.3.1.2.6.5. Populations spéciales

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. (BCFI 2023a)
  - Avec certains triptans, des effets embryotoxiques ont été observés chez l'animal. (BCFI 2023a)
- Allaitement :
  - Le sumatriptan et l'élétriptan sont probablement sans danger pendant la période d'allaitement. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.7. Antagonistes du récepteur du CGRP

2.3.1.2.7.1. Effets indésirables

- Nausées. (BCFI 2023a)
- Réactions d'hypersensibilité, y compris dyspnée et rash sévère. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.7.2. 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. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.7.3. 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. (BCFI 2023a)
- Le rimégépant n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.7.4. Populations spéciales

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de rimégépant pendant la grossesse (données insuffisantes). (BCFI 2023a)

2.3.1.2.8. Bêta-bloquants

2.3.1.2.8.1. Contre-indications

- *Maladie du nœud sinusal*. (BCFI 2023a)
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré. (BCFI 2023a)
- Asthme (surtout les β-bloquants non cardiosélectifs-i.e. propranolol); la BPCO est une contre-indication relative pour les β-bloquants non cardiosélectifs. (BCFI 2023a)
- Insuffisance cardiaque aiguë ou insuffisamment contrôlée. (BCFI 2023a)
- Association au vérapamil par voie intraveineuse. (BCFI 2023a)
- Sur le site Web https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl, le métoprolol est considéré comme "à éviter", en cas de cirrhose hépatique (BCFI 2023a).

2.3.1.2.8.2. Effets indésirables

- Les β-bloquants sont généralement bien tolérés et la plupart des effets indésirables sont légers et transitoires. (Brayfield 2020) Les effets indésirables les plus fréquents et les plus graves sont liés à leur activité de blocage bêta-adrénergique. (Brayfield 2020)
- Fatigue et diminution de la capacité à l'effort. (BCFI 2023a)
- Bradycardie sinusale (moins marquée avec les β-bloquants possédant une activité sympathicomimétique intrinsèque), bloc auriculo-ventriculaire, apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque. (BCFI 2023a)
- Crise d'asthme chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme ; risque moindre lors de l'utilisation de β-bloquants cardiosélectifs. (BCFI 2023a)
- Extrémités froides, aggravation des spasmes vasculaires (Raynaud), probablement moins avec les β-bloquants à effet vasodilatateur. (BCFI 2023a)
- Troubles de l'érection. (BCFI 2023a)
- Effets centraux (entre autres troubles du sommeil, cauchemars, dépression), surtout avec les β-bloquants à caractère lipophile. (BCFI 2023a)

- Aggravation d'une réaction anaphylactique, et diminution de l'effet de l'adrénaline dans la prise en charge de celle-ci. (BCFI 2023a)
- Exacerbation du psoriasis. (BCFI 2023a)
- Angor sévère et infarctus du myocarde en cas d'arrêt brutal chez les patients atteints d'une maladie coronarienne. (BCFI 2023a)
- 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 β-bloquants finissent par induire une diminution de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires, même chez les patients diabétiques. (BCFI 2023a)
- Sécheresse oculaire (BCFI 2021a)
- Une allopecie a été décrite, probablement avec une faible incidence. (BCFI 2016c)

2.3.1.2.8.3. 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 phosphodiestérase de type 5, à la lévodopa ou à l'alcool et en cas d'hypovolémie. (BCFI 2023a)

- Risque accru d'effets indésirables des β-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. (BCFI 2023a)
- L'utilisation de vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiquée chez les patients sous β-bloquants en raison du risque d'insuffisance cardiaque, de bloc AV complet et de choc. Pour la même raison, l'administration intraveineuse de β-bloquants est contre-indiquée en cas d'utilisation chronique de vérapamil. (BCFI 2023a)
- Risque accru de bradycardie en cas d'association à l'ivabradine. (BCFI 2023a)
- Risque accru de spasmes vasculaires en cas d'association à des dérivés de l'ergot. (BCFI 2023a)
- Aggravation des épisodes d'hypoglycémie chez les patients sous antidiabétiques, et les symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués (moins avec les β-bloquants cardiosélectifs). (BCFI 2023a)
- Diminution de l'effet des β2-mimétiques dans l'asthme et la BPCO: en particulier par les β-bloquants non sélectifs. (BCFI 2023a)
- Diminution de la réponse à l'adrénaline dans le traitement d'une réaction anaphylactique. (BCFI 2023a)
- Augmentation des taux plasmatiques de médicaments tels que la lidocaïne dont la clairance diminue en cas de diminution du débit cardiaque. (BCFI 2023a)

<u>Métoprolol et propranolol :</u>

- sont des substrats du CYP2D6. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.8.4. Précautions particulières

- Attention à l'hypotension orthostatique, surtout en cas d'hypovolémie et à l'instauration du traitement (première dose), en particulier avec les α-bloquants, les IECA, les sartans et les vasodilatateurs. Augmenter la dose progressivement, en particulier chez les personnes âgées. (BCFI 2023a)
- L'arrêt brusque des β-bloquants a parfois entraîné une angine, un infarctus du myocarde, des arythmies ventriculaires et la mort. (Brayfield 2020) L'arrêt d'un traitement par β-bloquants

doit se faire par réduction progressive de la dose quotidienne, en particulier chez les patients coronariens. (BCFI 2023a)

- Les β-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. (BCFI 2023a)
- Les β-bloquants peuvent masquer les symptômes de l'hyperthyroïdie et de l'hypoglycémie. (Brayfield 2020)
- Ils peuvent démasquer une myasthénie grave. (Brayfield 2020)
- Les β-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 bêta-bloquants. (Brayfield 2020)

Propranolol :

- La dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique (BCFI 2023a).

2.3.1.2.8.5. Populations spéciales

Grossesse et allaitement

- Grossesse :
  - Les β-bloquants peuvent avoir des effets nocifs sur le fœtus et le nouveau-né lorsqu'ils sont utilisés durant la dernière partie du troisième trimestre. (BCFI 2022)
  - La prise de β-bloquants par la mère peut entraîner une hypoglycémie, une hypotension, une bradycardie, une sédation et des problèmes respiratoires chez le nouveau-né. (BCFI 2022)
  - Si la mère utilise des β-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. (BCFI 2022)

  Aténolol : en utilisation prolongée : peut entraîner un retard de croissance du fœtus. (BCFI 2023a)

  Métoprolol et propranolol : ont également été associés à un retard de croissance, mais le lien est moins clair avec ces bêta-bloquants (BCFI 2023a)

  Autres β-bloquants : l'expérience acquise en période de grossesse est presque inexistante. (BCFI 2023a)

- Allaitement :

  Métoprolol et propranolol : l'usage est sûr. (BCFI 2023a)

  Aténolol : atteint des concentrations élevées dans le lait maternel et n' est pas recommandé pendant l'allaitement. (BCFI 2023a)

Personnes âgées

- Augmenter la dose progressivement. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.9. Sartans

2.3.1.2.9.1. Contre-indications

- ***Grossesse***. (BCFI 2023a)

- Sténose de l'artère rénale bilatérale ou sténose sur rein unique. (BCFI 2023a)
- Hyperkaliémie. (BCFI 2023a)
- L'insuffisance hépatique sévère figure parmi les contre-indications dans le RCP de la plupart des sartans. (BCFI 2023a)
- Sur le site Web https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl, tous les sartans sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.9.2. Effets indésirables

- Ceux des IECA, à l'exception de la toux qui est plus rare. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
  - 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. (BCFI 2023a)
  - Hyperkaliémie, rarement hyponatrémie. (BCFI 2023a)
  - Éruption cutanée, troubles du goût: surtout avec le captopril. (BCFI 2023a)
  - Troubles gastro-intestinaux (entre autres diarrhée). (BCFI 2023a)
  - Angiœdème, 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'angiœdème. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.9.3. 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 phosphodiestérase 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. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- Augmentation de la lithémie. (BCFI 2023a)

<u>Candésartan :</u>

- Est un substrat du CYP2C9. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.9.4. Précautions particulières

- Attention à l'hypotension orthostatique, surtout en cas d'hypovolémie et à l'instauration du traitement (première dose), en particulier avec les α-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. (BCFI 2023a)
  - 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. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- Contrôler la fonction rénale et la kaliémie avant d'instaurer le traitement ou d'augmenter la dose, puis environ deux semaines après. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)

Candésartan et telmisartan :
- La dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.9.5. Populations spéciales

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). (BCFI 2023a)

2.3.1.2.10. Verapamil

2.3.1.2.10.1. Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré. (BCFI 2023a)
- *Maladie du nœud sinusal*. (BCFI 2023a)
- Utilisation simultanée d'ivabradine. (BCFI 2023a)
- Insuffisance cardiaque. (BCFI 2023a)
- Le vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiqué chez les patients sous β-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. (BCFI 2023a)
- Sur le site Web https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl, le vérapamil est considéré comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.10.2. 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. (Brayfield 2020)
- Hypotension. (BCFI 2023a)

- Diminution de la contractilité cardiaque et baisse excessive de la fréquence cardiaque. (BCFI 2023a)
- Constipation. (BCFI 2023a)
- Nausées.
- 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. (Brayfield 2020)
- Hyperplasie gingivale. (BCFI 2023a)
- Une alopécie a été décrite, probablement avec une faible incidence. (BCFI 2016c)
- Très rarement : gynécomastie. (BCFI 2018a)

2.3.1.2.10.3. 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 phosphodiestérase de type 5, à la lévodopa ou à l'alcool et en cas d'hypovolémie. (BCFI 2023a)

- Risque accru d'effets indésirables des β-bloquants (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et diminution de la contractilité myocardique) en cas d'association au vérapamil. (BCFI 2023a)
- L'utilisation de vérapamil par voie intraveineuse est contre-indiquée chez les patients sous β-bloquants en raison du risque de dépression cardiaque et de choc. Ceci s'applique à l'inverse également à l'administration intraveineuse de β-bloquants en cas d'utilisation chronique de vérapamil. (BCFI 2023a)
- Le vérapamil ralentit le métabolisme de l'alcool. (BCFI 2023a)
- Le vérapamil est un substrat du CYP3A4. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- Le vérapamil est en outre un inhibiteur du CYP3A4 et un substrat et inhibiteur de la P-gp. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.10.4. Populations spéciales

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. (Brayfield 2020)

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. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.11. Flunarizine

2.3.1.2.11.1. Contre-indications

- Antécédents de dépression. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.11.2. Effets indésirables

- Sédation. (BCFI 2023a)
- Dépression. (BCFI 2023a)
- Prise de poids. (BCFI 2023a)
- Symptômes extrapyramidaux (parfois associés à la dépression (Brayfield 2020)), syndrome parkinsonien, mouvement anormaux tardifs. (BCFI 2021b)
- Rare : galactorrhée. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.11.3. Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.11.4. Populations spéciales

Grossesse et allaitement
Les données disponibles quant à la sécurité d'utilisation de la flunarizine pendant la grossesse humaine sont quasi inexistantes. (BCFI 2022)

2.3.1.2.12. Antidépresseurs ATC (amitriptyline) et ISRN (venlafaxine)

2.3.1.2.12.1. Contre-indications des ATC (amitriptyline)

- Association avec des inhibiteurs des MAO. (BCFI 2023a)
- Infarctus du myocarde récent. (BCFI 2023a)
- Arythmies cardiaques (surtout bloc auriculo-ventriculaire). (BCFI 2023a)
- Celles des anticholinergiques pour les produits avec un effet anticholinergique (en particulier l'amitriptyline). (BCFI 2023a)

<u>Amitriptyline :</u>
- Insuffisance hépatique sévère. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.12.2. Contre-indications des IRSN (venlafaxine)

- Association avec des inhibiteurs des MAO. (BCFI 2023a)

<u>Venlafaxine :</u>
  - Hypertension non contrôlée. (Brayfield 2020)
  - Risque accru d'arythmie ventriculaire. (Brayfield 2020)
  - Sur le site Web https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl, la venlafaxine est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique (BCFI 2023a).

2.3.1.2.12.3. Effets indésirables : antidépresseurs en général

- Troubles sexuels fréquents (troubles de l'éjaculation et de l'érection, problèmes de libido et d'orgasme). (BCFI 2023a)
- Sudation exagérée. (BCFI 2023a)
- Tremblements ; les ATC et la venlafaxine peuvent aggraver des tremblements physiologiques. (BCFI 2018c)

- 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. (BCFI 2023a)
- Abaissement du seuil convulsif, surtout avec les ATC, les ISRS et la bupropione. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.12.4. Effets indésirables : ATC (amitriptyline)

- Prise de poids. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- Effets anticholinergiques (surtout l'amitriptyline). (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- Les plaintes gastro-intestinales comprennent un goût aigre ou métallique, une stomatite et une irritation gastrique accompagnée de nausées et de vomissements. (Brayfield 2020)
- Symptômes neurologiques comme une neuropathie périphérique, tremblements, ataxie, rarement des symptômes extrapyramidaux. Confusion, hallucinations, en particulier chez ***la personne âgée***. (Brayfield 2020)
- Effets endocriniens, notamment hypertrophie testiculaire, gynécomastie et hypertrophie mammaire, et galactorrhée. (Brayfield 2020)
- Dysfonctionnement sexuel. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)
- Rare : réactions d'hypersensibilité, photosensibilisation, anomalies sanguines. (Brayfield 2020)
- En cas de surdosage (tentative de suicide), les ATC présentent un risque létal plus élevé que les autres antidépresseurs. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.12.5. Effets indésirables : IRSN (venlafaxine)

- Hémorragies, surtout au niveau de la peau et des muqueuses, p.ex. du système gastro-intestinal. (BCFI 2023a)
- Hyponatrémie, surtout chez ***les personnes âgées*** ou en cas de prise de diurétiques. (BCFI 2023a)
- Symptômes de sevrage, qui surviennent plus fréquemment avec les ISRS et les IRSN qu'avec d'autres antidépresseurs. (BCFI 2023a)

- Troubles sexuels persistants, même après l'arrêt des ISRS et IRSN. (BCFI 2023a) (BCFI 2020b)

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. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)
- Un comportement agressif s'est développé avec le traitement par venlafaxine, particulièrement au début et à l'arrêt du traitement. (Brayfield 2020)
- Elévation de la pression artérielle (des contrôles réguliers sont conseillés). (BCFI 2023a)
- Abus, surtout chez les patients ayant des antécédents de dépendance. (BCFI 2023a)
- Une alopécie a été décrite, probablement avec un faible incidence. (BCFI 2016c)
- 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 amphétamine*, qui provoque une dépendance chez certaines personnes. (BCFI 2020c)
- 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. (BCFI 2020c)

2.3.1.2.12.6. Interactions : antidépresseurs en général

- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions. (BCFI 2023a)
- Risque accru de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique : l'amitriptyline, la venlafaxine, la duloxétine. (BCFI 2023a)
- Sédation exagérée en cas d'association d'antidépresseurs à effet sédatif (amitriptyline) avec d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool. (BCFI 2023a)
- Risque accru d'hyponatrémie 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. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.12.7. Interactions : ATC (amitriptyline)

- Diminution de l'effet des antihypertenseurs à action centrale avec la plupart des ATC et apparentés. (BCFI 2023a)
- Renforcement de l'effet des sympathicomimétiques, utilisés par exemple comme décongestionnants, avec la plupart des ATC ou apparentés. (BCFI 2023a)
- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments à effet anticholinergique. (BCFI 2023a)
- Les médicaments qui allongent l'intervalle QT, y compris les antiarythmiques tels que l'amiodarone ou la quinidine, les antihistaminiques astémizole et terfénadine, 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. (Brayfield 2020)

Amitriptyline :

- Est un substrat du CYP1A2 et CYP2D6 et de la P-gp. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.12.8. Interactions : IRSN (venlafaxine)

- Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, des AINS ou à l'acide acétylsalicylique. (BCFI 2023a)
- Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des diurétiques. (BCFI 2023a)
- Venlafaxine: est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6 et un substrat de la P-gp. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.12.9. 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. (Brayfield 2020)
- Le potentiel épileptogène des TCA exige la prudence chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)
- Les concentrations de sucre dans le sang peuvent être modifiées chez les patients diabétiques. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)
- Les TCA doit être arrêté progressivement pour réduire le risque de symptômes de sevrage. (Brayfield 2020) 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. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.12.10. Précautions particulières : IRSN (venlafaxine)

- Vérifier la pression artérielle pendant le traitement. (Brayfield 2020)
- Prudence en cas d'anamnèse de convulsions, d'hémorragies, de manie. (Brayfield 2020)

- Suivi des patients avec une pression intra-oculaire accrue ou risque de glaucome à angle fermé. (Brayfield 2020)

Venlafaxine :

- Prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère. (Brayfield 2020)
- Les réactions de sevrage peuvent être plus fréquentes avec la venlafaxine qu'avec certains autres antidépresseurs sérotoninergiques (Brayfield 2020).

2.3.1.2.12.11. Populations spéciales

Grossesse et allaitement : antidépresseurs en général

- Il convient d'éviter autant que possible l'utilisation d'antidépresseurs pendant toute la durée de la grossesse. (BCFI 2023a)
- 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). (BCFI 2023a)
- Problèmes chez le nouveau-né en cas d'utilisation peu de temps avant l'accouchement (BCFI 2023a):
    - problèmes respiratoires, difficultés à téter, convulsions, pleurs persistants, rigidité musculaire, risque d'hémorragie de délivrance (BCFI 2020d), 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'amitryptiline). (BCFI 2022)

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. (BCFI 2022)
- Le profil d'innocuité de l'amitriptyline utilisée au cours du troisième trimestre est moins clairement établi. (BCFI 2022)
- 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). (BCFI 2022)
- 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. (Brayfield 2020)

Grossesse et allaitement : IRSN (venlafaxine)

- Le RCP recommande que la venlafaxine ne soit pas utilisée pendant la grossesse, sauf si cela est clairement nécessaire. (Brayfield 2020)
- La venlafaxine et son métabolite O-desméthylvenlafaxine passent dans le lait maternel. (Brayfield 2020)
- Le RCP recommande que la venlafaxine ne soit pas utilisée chez les femmes qui allaitent. (Brayfield 2020)

Enfants et adolescents, TCA (amitryptiline)

- Les antidépresseurs tricycliques ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 6 ans. (Brayfield 2020)

- Les symptômes de sevrage semblent être plus fréquents et plus sévères chez les enfants. (Brayfield 2020)

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. (Brayfield 2020)

Personnes âgées, antidépresseurs en général

- Risque plus élevé d'hyponatrémie avec risque d'agitation et de confusion, notamment avec les ISRS et la venlafaxine. (BCFI 2023a)

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. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.13. Antiépileptiques

2.3.1.2.13.1. Contre-indications : topiramate

- ***Grossesse***, surtout en cas d'utilisation comme traitement préventif de la migraine compte tenu des alternatives. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.2. Contre-indications : valproate

- ***Grossesse***. (BCFI 2023a)
- Risque accru d'hémorragie et troubles hémorragiques. (BCFI 2023a)
- Certaines maladies mitochondriales; ne pas utiliser dès lors chez des ***jeunes enfants*** avec des troubles du développement d'étiologie inconnue. (BCFI 2023a)
- Insuffisance hépatique. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.3. Effets indésirables : antiépileptiques en général

- Les antiépileptiques sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite. (BCFI 2023a)
- Fréquents (BCFI 2023a):
  - 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. (BCFI 2023a)
- Troubles du rythme cardiaque ou de la conduction avec plusieurs antiépileptiques. (BCFI 2023a)
- Troubles oculaires sévères (restriction du champ visuel périphérique, glaucome, dépôts pigmentaires au niveau de la rétine) avec certains antiépileptiques. (BCFI 2023a)
- Tremblements (surtout avec le valproate), syndrome parkinsonien. (BCFI 2021b)

- Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell avec plusieurs antiépileptiques. (BCFI 2023a)
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms-syndrome (Syndrome DRESS), surtout avec la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la lamotrigine. (BCFI 2023a)

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. (BCFI 2023a)
- L'agitation, l'anxiété, la nervosité, la labilité émotionnelle et les troubles de l'humeur peuvent également survenir. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)
- Le risque d'hémorragie ou de développement de calculs rénaux est augmenté, en particulier chez les patients prédisposés. (Brayfield 2020)
- Rare : glaucome aigu et acidose métabolique. (BCFI 2023a)
- Aussi coup de chaleur par inhibition de l'anhydrase carbonique (entraînant une diminution de la transpiration et un effet diurétique). (BCFI 2022)

Effets indésirables : valproate

- Fréquent :
  - troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhée (BCFI 2023a),
  - augmentation de l'appétit (Brayfield 2020), prise de poids (BCFI 2023a).
- Les effets indésirables moins fréquents comprennent l'œdème, les maux de tête. (Brayfield 2020)
- Des cas de leucopénie et de dépression de la moelle osseuse ont été signalés. (Brayfield 2020)
- Pancréatite. (BCFI 2023a)
- Perte de cheveux (réversible). (BCFI 2023a)
- Effets néfastes sur la vigilance et les fonctions cognitives. (BCFI 2023a)
- Vertiges. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2021b)
- 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. (BCFI 2023a)
- Thrombopénie avec des troubles de la coagulation et de l'hémostase. (BCFI 2023a)
- Manifestation clinique ou aggravation de certaines maladies mitochondriales congénitales. (BCFI 2023a)
- Très rarement aussi : gynécomastie. (BCFI 2018a)
- Encéphalopathie en cas d'augmentation brutale de la dose. (BCFI 2023a)
- 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. (Brayfield 2020)

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. (BCFI 2023a)

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). (BCFI 2020e)

- Nausées, céphalées, somnolence, insomnie, agitation, vertiges, ataxie, tremblements, diplopie. (BCFI 2023a)
- Tics, nystagmus. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)
- Aggravation de certains types de myoclonies et de certains syndromes épileptiques. (BCFI 2023a)
- Rares : réactions de type lupique (Brayfield 2020), méningite aseptique, arythmies. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.4. Interactions : antiépileptiques en général

- Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- D'autres antiépileptiques sont des inhibiteurs. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.5. Interactions : topiramate

- Le topiramate est un inhibiteur du CYP2C19 et un substrat du CYP3A4. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
    - Le topiramate pourrait augmenter la toxicité du lithium. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.6. Interactions : valproate

- Diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque/valproate en cas d'association à des carbapénèmes. (BCFI 2023a)
- Augmentation des concentrations plasmatiques de la lamotrigine et du phénobarbital en cas d'association à l'acide valproïque/valproate. (BCFI 2023a)
- Augmentation du risque d'encéphalopathie en association à la phénytoïne, au phénobarbital ou au topiramate. (BCFI 2023a)
- L'acide valproïque est un substrat du CYP2C9 et du CYP2C19. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.7. Interactions : lamaotrigine

- Risque accru de rash en cas de traitement concomitant par l'acide valproïque/valproate. (BCFI 2023a)

- Diminution des concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'association à des inducteurs de l'UDP-glucuronyltransférase (entre autres carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, rifampicine). (BCFI 2023a)
- 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). (BCFI 2023a)
- Augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine en cas d'association à l'acide valproïque/valproate. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.8. 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. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.9. Précautions particulières : topiramate

- Chez les patients ayant des antécédents de lithiase rénale, le risque de formation de lithiase est élevé. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.10. 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. (BCFI 2023a)
- En cas d'hypoalbuminémie, utiliser des doses plus faibles, et ce en fonction de l'effet clinique. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.11. Précautions particulières : lamotrigine

- La lamotrigine doit être administrée avec prudence aux patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.13.12. Populations spéciales

Grossesse et allaitement : antiépileptiques en général

- Beaucoup d'antiépileptiques présentent un risque de tératogénicité. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)

- 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. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- Les antiépileptiques passent généralement dans le lait maternel. (Brayfield 2020)

Grossesse et allaitement : topiramate

- Il existe des données indiquant clairement un risque accru de malformations congénitales. (BCFI 2023a)

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. (BCFI 2023a)
- La prescription de l'acide valproïque aux femmes en âge de procréer est soumise à des conditions spécifiques. (BCFI 2023a)
- Un purpura thrombocytopénique et une anémie sont survenus chez un nourrisson allaité dont la mère était traitée par l'acide valproïque. (Brayfield 2020)

Grossesse et allaitement : lamotrigine

- Il existe un risque théorique de tératogénicité avec la lamotrigine car, comme le valproate, elle est un antagoniste des folates. (Brayfield 2020)
- La lamotrigine à faible dose parait moins toxiques pour le fœtus que les autres antiépileptiques. (BCFI 2023a)
- 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. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)

Enfants et adolescents : topiramate

- Chez l'enfant en particulier, risque de déshydratation et de coup de chaleur. (BCFI 2023a)
- Une réduction de la transpiration avec hyperthermie s'est produite en particulier chez les enfants. (Brayfield 2020)

Enfants et adolescents : valproatre

- 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. (BCFI 2023a)
- Rapports d'énurésie nocturne chez des enfants. (BCFI 2015c)
- Menstruations irrégulières chez les adolescentes. (BCFI 2023a)

Enfants et adolescents : lamotrigine

- L'incidence de réactions cutanées graves est estimée à 1/300 à 1/100 chez les enfants. (BCFI 2020e)

Personnes âgées : antiépileptiques en général

- Fréquent : troubles cognitifs sous antiépileptiques, notamment chez les personnes âgées. (BCFI 2023a)
- Utiliser des doses plus faibles de valproate chez les personnes âgées, et ce en fonction de l'effet clinique. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.14. Anticorps monoclonaux

2.3.1.2.14.1. Effets indésirables

- Réactions au site d'injection. (BCFI 2023a)
- Constipation. (BCFI 2023a)
- Prurit. (BCFI 2023a)
- Aggravation du phénomène de Raynaud. (BCFI 2023a)
- Réactions d'hypersensibilité graves (œdème de Quincke, réactions anaphylactiques, urticaire,…) pouvant survenir quelques minutes jusqu'à un mois après l'administration. (BCFI 2023a)

Erénumab : aussi spasmes musculaires. (BCFI 2023a)

Frémanezumab : aussi vertiges, bronchite. (BCFI 2023a)

Galcanézumab : aussi vertiges (BCFI 2023a)

2.3.1.2.14.2. 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. (BCFI 2023a)
- 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. (BCFI 2023a)
- Le traitement doit être instauré par un neurologue ou neuropsychiatre. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.14.3. Populations spéciales

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. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.15. Toxine botulique

2.3.1.2.15.1. Contre-indications

- Maladies musculaires telles que la myasthénie grave. (BCFI 2023a)
- Infection au site d'injection. (BCFI 2023a)
- Rétention urinaire aigüe dans le traitement des troubles de la vessie. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.15.2. 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. (Brayfield 2020) Une faiblesse musculaire exagérée peut se produire avec des doses thérapeutiques. (Brayfield 2020)
- En fonction de la localisation de l'injection (BCFI 2023a) :
  - Blépharoptose (BCFI 2023a), spasme hémifacial, ou strabisme, larmoiement, photophobie, irritation oculaire et gonflement du visage (Brayfield 2020).
  - Dysphagie (BCFI 2023a), bouche sèche, paralysie des cordes vocales et faiblesse des muscles du cou peuvent également se produire (Brayfield 2020).
  - Chutes, douleurs aux jambes et faiblesse locale et générale ; léthargie et crampes aux jambes. (Brayfield 2020)
  - 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). (Brayfield 2020)
  - Les autres effets indésirables fréquemment signalés sont la ptosis, la douleur faciale, la faiblesse musculaire et la nausée. (Brayfield 2020)
- Rarement (BCFI 2023a) : réactions anaphylactiques.
- Très rarement mais pouvant être fatal (BCFI 2023a) :
  - arythmies,
  - infarctus du myocarde
  - pneumonie par aspiration.
- Aussi : incontinence urinaire (parfois lentement réversible). (BCFI 2015c)

2.3.1.2.15.3. Population spéciales

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. (BCFI 2022)
- Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. (BCFI 2022)
- Selon le RCP, le produit ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. (BCFI 2022)

2.3.1.2.16. Melatonine

2.3.1.2.16.1. Effets indésirables

- Hyperactivité psychomotrice. (BCFI 2023a)
- Cauchemars. (BCFI 2023a)
- Vertiges. (BCFI 2023a)
- Hypertension. (BCFI 2023a)
- Troubles neurologiques: syncopes, somnolence, céphalées, convulsions. (BCFI 2019b) La mélatonine peut augmenter la fréquence des convulsions chez les patients épileptiques. (BCFI 2023a)
- Troubles psychiques: anxiété, troubles dépressifs. (BCFI 2019b)
- Troubles cutanés: rash, éruption maculopapuleuse. (BCFI 2019b)
- Troubles digestifs: vomissements, constipation, pancréatites aiguës (BCFI 2019b), douleurs abdominales (BCFI 2023a).
- Des cas d'exacerbation de maladie auto-immune ont été rapportés chez des patients sous mélatonine. (BCFI 2023a)

- Il n'est pas clair s'il existe une tolérance aux effets de la mélatonine. (BCFI 2023a)
- Priapisme ischémique. (BCFI 2021c)
- En cas de surdosage (BCFI 2019b):
    - 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).

2.3.1.2.16.2. Interactions

- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool. (BCFI 2023a)
- La mélatonine est un substrat du CYP1A1 (Brayfield 2020) et du CYP1A2 (BCFI 2023a, Brayfield 2020).
- 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. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.16.3. 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). (BCFI 2023a)
- 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. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.16.4. Populations spéciales

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. (BCFI 2023a)
- Chez l'animal, on a vu des problèmes à dose élevée : atteintes osseuses, retards de croissance intra-utérins, pertes embryonnaires, troubles du comportement. (BCFI 2019b)

2.3.1.2.17. Acide folique (vitamine B9)

2.3.1.2.17.1. 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. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.17.2. Effets indésirables

- L'acide folique est généralement bien toléré. (Brayfield 2020)
- Des troubles gastro-intestinaux et des réactions d'hypersensibilité ont été rarement rapportés. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.17.3. Interactions

- Toxicité accrue du fluorouracil et de ses prodrogues (capécitabine et tégafur). (BCFI 2023a)
- 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). (BCFI 2023a)
- 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 glucarpidase et les antagonistes de l'acide folique tels que le méthotrexate, la pyriméthamine, le triamtérène, le triméthoprime 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 mégaloblastique ; 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. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.17.4. 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 mégaloblastique non diagnostiquée, car l'acide folique peut produire une réponse hématopoïétique chez les patients présentant une anémie mégaloblastique 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. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.18. Magnesium

2.3.1.2.18.1. Effets indésirables

- Principalement de nature gastro-intestinale (diarrhée, douleur abdominale). (BCFI 2023a) 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. (Brayfield 2020)
- Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, il y a un risque d'hypermagnésémie, avec flush, hypotension, perte de réflexes musculaires, faiblesse musculaire, sédation. (BCFI 2018d)

2.3.1.2.18.2. Interactions

- Malabsorption du magnésium avec les IPP. (BCFI 2016d)
- Les sels de magnésium oraux diminuent l'absorption des tétracyclines et des bisphosphonates, et les doses doivent être espacées de plusieurs heures. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.19. Riboflavine (vitamine B2)

2.3.1.2.19.1. Précautions particulières

- De fortes doses de riboflavine entraînent une coloration jaune vif de l'urine qui peut interférer avec certains tests de laboratoire. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.20. Vitamine B12

2.3.1.2.20.1. 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. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)
- Des arythmies secondaires à l'hypokaliémie sont survenues au début du traitement parentéral par l'hydroxocobalamine. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.20.2. 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. (Brayfield 2020)

- 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. (Brayfield 2020)
- Les concentrations sériques peuvent être diminuées par l'utilisation de contraceptifs oraux. (Brayfield 2020)
- Malabsorption de la vitamine b12 avec IPPs. (BCFI 2016d)
- Le chloramphénicol parentéral peut atténuer l'effet de la vitamine B12 dans l'anémie. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.20.3. 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. (Brayfield 2020)
- Une surveillance régulière du sang est conseillée. (Brayfield 2020)
- 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. (Brayfield 2020)
- Inversement, les folates peuvent masquer une carence en vitamine B12. (Brayfield 2020)
- La cyanocobalamine ne doit pas être utilisée pour la maladie de Leber ou l'amblyopie du tabac car ces neuropathies optiques peuvent dégénérer davantage. (Brayfield 2020)

2.3.2. Avis de l'expert

2.3.2.1. Paemeleire (Paemeleire 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Le jury se réfère aux éléments du texte de l'expert cités à la question 3.1.2.2.

2.3.2.2. Versijpt (Versijpt 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

L'expert cite le tableau 1 ci-dessous (trouvé dans Charles 2017). Il contient également des informations sur les effets indésirables.

Tableau 1. Thérapies sélectionnées pour la migraine aiguë.*

Classe	Traitements spécifiques	Effets thérapeutiques moyens rapportés †	Effets indésirables courants ou sévères	Commentaires
Triptans	Almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan	Soulagement après 2 h, 16-51 % ; disparition de la douleur après 2 h, 9-32 % ; absence de céphalées pendant 24 h, 9-27 %.	Sentiment d'oppression dans la poitrine ou raideur des muscles faciaux, étourdissements ; contre-indiqué chez les patients souffrant de maladie coronarienne.	La réponse aux différents triptans et leur profil d'effets secondaires varie d'un patient à l'autre ; l'administration nasale ou sous-cutanée peut s'avérer plus efficace que la voie orale chez les patients souffrant de nausées ou de vomissements.
Ergots	DHE en spray nasal, DHE en injection	Soulagement après 2 h : 20-40 % (pour le DHE en spray nasal : données probantes limitées)	Nausées, vertiges ; contre-indiqué chez les patients souffrant de maladie vasculaire périphérique ou de maladie coronarienne.	Le DHE par voie intraveineuse s'utilise couramment pour traiter la migraine réfractaire.
Acétaminophène		Soulagement après 2 h, 19 % ; disparition de la douleur après 2 h, 9 %.	Minimes en cas d'usage intermittent.	Peut s'avérer plus efficace en combinaison avec un antiémétique.
AINS	Aspirine, diclofénac, ibuprofène, kétorolac, naproxène	Soulagement après 2 h, 17-29 % ; disparition de la douleur après 2 h, 7-20 %.	Irritation gastrique, saignements abondants.	Peut s'avérer efficace individuellement ou présenter un bénéfice supplémentaire en combinaison avec un triptan ; différentes préparations orales (comprimés effervescents ou poudre) peuvent avoir une efficacité accrue.
Combinaisons	Acétaminophène-aspirine-caféine, sumatriptan-naproxène	Soulagement après 2 h, 10-17 % (données probantes limitées) ; disparition de la douleur après 2 h, 20-30 %.	Identiques à ceux des AINS et des triptans.	Les préparations contenant de la caféine pourraient présenter un risque accru de surconsommation ; une thérapie combinée est plus efficace que les produits individuels chez certains patients.
Antiémétiques	Chlorpromazine, métoclopramide, prochlorpérazine	Soulagement après 2 h avec la métoclopramide par voie orale (+ aspirine ou acétaminophène), 23 % ; disparition de la douleur après 1 à 2 h en cas d'administration intraveineuse au service des urgences, 24-67 %.	Sédation, agitation (akathisie), réactions dystoniques.	Les phénothiazines combinées au métoclopramide sont bénéfiques à la fois pour les céphalées et les nausées ; l'ondansétron est couramment utilisé pour les nausées, mais on manque de données probantes.
SMT à impulsion unique	SMT « spring »	Soulagement après 2 h, 17 %.	Pas d'effets indésirables cliniquement significatifs.	Dispositif tenu en main pour thérapie autoadministrée par le patient ; actuellement approuvé par la FDA pour le traitement de la migraine aiguë avec aura.
Antagonistes du récepteur du CGRP (en examen)	Rimégépant, ubrogépant	Soulagement après 2 h, 14-18 %	Aucun signalé ; des études de sécurité sont en cours.	Des études de phase 2 ont été accomplies.

*Les thérapies affichées sont celles étayées par des données probantes de grande qualité ou fortement conseillées dans les recommandations de l'American Headache Society, de la Canadian Headache Society et de l'European Federation of Neurological Societies, ainsi que d'autres thérapies approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) ou émergentes. Les citations concernent des données d'essais primaires dans le cadre de recommandations, sauf mention ; les essais étaient de qualité variable. Toutes les approches sont approuvées par la FDA pour le traitement de la migraine aiguë, à l'exception des antiémétiques et des antagonistes du récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP). DHE est l'acronyme de la dihydroergotamine, AINS celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens et SMT signifie stimulation magnétique transcrânienne.

Les valeurs † représentent le pourcentage de patients signalant un soulagement ou une disparition de la douleur après une dose unique du traitement, diminué du pourcentage de ceux signalant un soulagement ou une disparition de la douleur après l'administration d'un placebo. Dans la plupart des cas, la thérapie était administrée lorsque la douleur était déjà modérée à sévère.

2.3.3. Conclusion du jury

Pour la liste exhaustive des effets indésirables potentiels de chaque médicament, le jury renvoie aux données du CBIP : Répertoire commenté des médicaments, CBIP : Folia Pharmacotherapeutica et Martindale : The complete drug reference, 40th edition (Brayfield 2020), cité dans l'étude de la littérature et les notices des médicaments respectifs.

Le jury ne retient ici
- que les principaux effets indésirables
- pour lesquels un acte médical peut être nécessaire et/ou qui peuvent avoir un impact significatif sur le bon usage par le patient
- des médicaments ayant une efficacité démontrée (cf. questions 2.1. et 2.2.)
- disponibles sur le marché belge

Médicaments utilisés pour les crises de migraine :
- Paracétamol : insuffisance hépatique même à des doses normales en présence de facteurs de risque (enfants, personnes âgées, malnutrition, abus d'alcool, insuffisance hépatique)
- Acide acétylsalicylique et AINS : ulcère gastrique et insuffisance rénale
- Caféine : palpitations, accoutumance, dépendance
- Antiémétiques : syndrome extrapyramidal, allongement de l'intervalle QT pour la dompéridone
- Triptans : sensation d'oppression thoracique (transitoire), vertiges et somnolence, nausées.[2]
- Rimégépant : voir médicaments préventifs

Un effet indésirable à ne pas sous-estimer sur le long terme est le risque de céphalées par surconsommation médicamenteuse (CSM).

Médicaments utilisés pour la prévention des migraines :
- Bêta-bloquants : bradycardie et hypotension, troubles erectiles. Contre-indication relative en cas d'hypotension orthostatique.
- Candésartan : hypotension, hyperkaliémie et altération de la fonction rénale.
- Flunarizine : effets indésirables extrapyramidaux, prise de poids et dépression.
- Amitriptyline : augmentation de la pression intraoculaire, effets secondaires anticholinergiques, en particulier chez les personnes âgées : bouche sèche, nausées/constipation, troubles de l'accommodation, palpitations/tachycardie, hypotension (orthostatique), troubles de la conduction cardiaque, prise de poids. Les antidépresseurs tricycliques ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 6 ans. (Brayfield 2020) Les symptômes de sevrage sont plus courants et plus graves chez les enfants. (Brayfield 2020)
- Topiramate : paresthésies transitoires, risque accru de formation de calculs rénaux, réduction du poids/diminution de l'appétit, effets secondaires cognitifs et émotionnels, nausées/diarrhée, vertiges, fatigue. Outre cela, il y a des indicateurs selon lesquels le topiramate pourrait être tératogène. Il existe un risque de déshydratation et d'insolation surtout chez les enfants. (BCFI 2023a) Une diminution de la transpiration avec hyperthermie a été observée chez les enfants principalement. (Brayfield 2020)
- Valproate : tératogénicité, prise de poids, nausées, tremblements. Les transaminases, les lipases et l'hémostase (plaquettes, coagulation) doivent être déterminées avant le début du traitement, et tous les mois pendant les 6 premiers mois chez les enfants. (BCFI 2023a)

[2] Les effets indésirables des triptans sont plus fréquents chez les femmes que chez les hommes (voir 3.4.1.3). En période de grossesse et d'allaitement, le jury recommande de les prescrire uniquement en concertation avec un spécialiste (neurologue et/ou gynécologue). Seul le sumatriptan a fait l'objet de suffisamment d'études et est recommandé dans diverses lignes directrices (SIGN 2021, NHG 2021 et FR-non-med 2021) (voir 3.5.1.3.).

Rapports d'énurésie nocturne chez les enfants. (BCFI 2015c) Menstruations irrégulières chez les adolescentes. (BCFI 2023a) À éviter chez les jeunes filles en âge de procréer.

- Les anticorps monoclonaux anti-CGRP ont un profil d'effets secondaires très favorable.
    - Réactions au site d'injection (à distinguer des réactions d'hypersensibilité)
    - Constipation (plus fréquente avec l'érénumab qu'avec les autres anticorps monoclonaux de cette classe ; généralement facile à traiter ; en cas de constipation sévère, l'érénumab doit être évité).
    - Développement ou aggravation d'une hypertension (érénumab). (effet rapporté par l'expert selon ses données locales non encore publiées.)
- Onabotulinetoxine A : ptose réversible des sourcils
- Rimégépant : bien toléré, des nausées ont été rapportées.

Le jury renvoie également aux tableaux récapitulatifs 15. Traitements aigus (de crise) des migraines, 16. Traitements préventifs de la migraine, 17. Préoccupations spécifiques pour une population plus âgée, ajouté aux « Conclusions générales ».

2.4. Quelles sont leurs éventuelles contre-indications ?

2.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Le jury se réfère à cette fin aux données de la revue de littérature citée à la question 2.3.

2.4.2. Avis de l'expert

2.4.2.1. Versijpt 2023 (Versijpt 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Le jury se réfère à cette fin au tableau de l'expert cité à la question 2.3.

2.4.2.2. Paemeleire 2023 (Paemeleire 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Le jury se réfère aux éléments du texte de l'expert cités à la question 2.2. Le tableau récapitulatif spécifique sur les contre-indications est disponible ici.

Tableau 2. Traitement préventif de la migraine (Tableau 4 de Eigenbrodt 2021)

Classe pharmacologique	Médicament	Posologie et mode d'administration	Contre-indications
Traitement de 1re intention			
Bêta-bloquants	Aténolol	25-100 mg *per os*, 2x/jour	Asthme, insuffisance cardiaque, maladie de Raynaud, bloc auriculo-ventriculaire, dépression
	Bisoprolol	5-10 mg *per os*, 1x/jour	
	Métoprolol	50-100 mg *per os,* 2x/jour ou 200 mg libér. prolongée *per os,* 1x/jour	
	Propranolol	80-160 mg *per os*, 1 ou 2x/jour sous forme à libération prolongée	
Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2	Candésartan	16-32 mg *per os,* 1x/jour	Association avec de l'aliskiren
Anticonvulsif	Topiramate	50-100 mg *per os,* 1x/jour	Calculs rénaux, grossesse, allaitement, glaucome
Traitement de 2e intention			
Antidépresseur tricyclique	Amitriptyline	10-100 mg *per os* le soir	Âge < 6 ans, insuffisance cardiaque, association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase et les ISRS, glaucome
Antagoniste calcique	Flunarizine	5-10 mg *per os*, 1x/jour	Maladie de Parkinson, dépression
Anticonvulsif	Valproate de sodium	600-1.500 mg *per os* par jour	Hépatite, thrombocytopénie, femmes en âge de procréer
Traitement de 3e intention			
Toxine botulinique	Toxine botulinique de type A	155-195 unités sur 31-39 sites toutes les 12 semaines	Infection au site d'injection
Anticorps monoclonaux anti-peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP)	Érénumab	70 ou 140 mg SC 1 x/mois	Hypersensibilité
	Frémanézumab	225mg SC 1 x/mois ou 675mg SC 1 x/trimestre	Non-recommandé pour les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, de maladie coronarienne, de maladie inflammatoire de l'intestin, de maladie pulmonaire chronique obstructive ou de mauvaise cicatrisation de plaie.
	Galcanézumab	240 m SC puis 120 mg SC, 1 x/mois	
	Eptinézumab	100 ou 300 mg IV, 1x/trimestre	

2.4.3. Conclusion du jury

Pour les populations cibles spécifiques, le jury renvoie aux réponses à la question 3.

Le jury relève comme principales contre-indications :

Pour les médicaments utilisés en cas de crise de migraine

- Paracétamol : insuffisance rénale ou hépatique sévère
- Acide acétylsalicylique : insuffisance rénale ou hépatique sévère, saignements actifs ou risques d'hémorragie, ulcère
- AINS : insuffisance rénale ou hépatique sévère, saignements actifs ou risques d'hémorragie, ulcère, maladies inflammatoires digestives (IBD)
- Triptans : maladie coronarienne, antécédents de maladie cérébrovasculaire, maladie vasculaire artérielle périphérique et hypertension non contrôlée, migraine avec aura du tronc cérébral, migraine hémiplégique et neuropathie ophtalmoplégique douloureuse récurrente (anciennement appelée migraine ophtalmoplégique), insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère (pour l'élétriptan et le rizatriptan), arythmies cardiaques (pour le zolmitriptan).
- Antiémétiques : utilisation concomitante d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT (dompéridone), cirrhose du foie (dompéridone), antécédents de dyskinésie tardive due aux antipsychotiques (métoclopramide), phéochromocytome (métoclopramide).
- Rimégépant : insuffisance hépatique sévère[3]

Pour les médicaments préventifs

- Médicaments de première intention
  - Bêta-bloquants (aténolol, bisoprolol, métoprolol, propranolol) : asthme, insuffisance cardiaque, maladie de Raynaud, bloc auriculo-ventriculaire, dépression
  - Bloqueur des récepteurs d'angiotensine II (candésartan) : coadministration d'aliskirène
  - Antiépileptiques (topiramate) : néphrolithiase, grossesse, allaitement, glaucome
- Médicaments de deuxième intention
  - Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) : Moins de 6 ans, insuffisance cardiaque, coadministration inhibiteurs des MAO et ISRS, glaucome
  - Antagoniste du calcium (flunarizine) : parkinsonisme, dépression
  - Antiépileptiques (valproate) : atteinte hépatique, thrombocytopénie, femmes présentant un risque de grossesse
- Médicaments de troisième intention
  - Toxine botulique (onabotulinetoxine A) : infections au site d'injection
  - Antagonistes des récepteurs CGRP (érénumab, frémanézumab, galcanézumab, eptinézumab) : hypersensibilité, déconseillé aux patients ayant des antécédents d'AVC, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, de maladie coronarienne, de IBD, et de BPCO, mauvaise cicatrisation des plaies

Le jury renvoie également aux tableaux récapitulatifs 15. Traitements aigus (de crise) des migraines, 16. Traitements préventifs de la migraine, 17. Préoccupations spécifiques pour une population plus âgée, ajouté aux « Conclusions générales ».

[3] Le jury note que les études excluent la population présentant des facteurs de risque CV. Il suppose que le rimégépant doit donc être utilisé avec prudence dans cette population.

Partie 3. Prise en charge de la migraine dans différentes populations

Questions pour le jury :

1. Adultes. Quelle est la prise en charge recommandée
   a) des crises de migraine ?
   b) pour prévenir les crises ?
2. Enfants et adolescents. Quelle est la prise en charge recommandée
   a) des crises de migraine ?
   b) pour prévenir les crises ?
3. Personnes âgées. Quelle est la prise en charge recommandée
   a) des crises de migraine ?
   b) pour prévenir les crises ?
4. Migraine menstruelle. Quelle est la prise en charge recommandée
   a) des crises de migraine menstruelles ?
   b) pour prévenir les crises menstruelles ?
   c) quid de la contraception hormonale ?
5. Grossesse et allaitement. Quelle est la prise en charge recommandée
   a) des crises de migraine ?
   b) pour prévenir les crises ?

3.1. Adultes

3.1.1. Quelle est la prise en charge recommandée des crises de migraine (chez les adultes) ?

3.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Le jury se réfère à cette fin aux données de la revue de littérature citée à la question 2.1.

3.1.1.1.2. Que disent les études ?

Le jury se réfère à cette fin aux données de la revue de littérature citée à la question 2.1.

3.1.1.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources

Le jury se réfère à cette fin aux données de la revue de littérature citée au point 2.3.1.2.

3.1.1.2. Avis de l'expert (Versijpt 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Du point de vue du dispensateur de soins et au niveau de la population, il est préférable d'adopter une approche de « soins par étapes » en commençant toujours par le traitement aigu qui produit le moins d'effets secondaires (paracétamol --> paracétamol avec caféine --> AINS, avec ou sans caféine --> triptans --> triptans en combinaison avec un AINS).

Du point de vue du patient, pour le traitement d'une crise de migraine, il est préférable d'adopter une approche de « soins stratifiés » dans laquelle le patient opte pour le traitement qui lui semble le plus approprié à ce moment-là (Lipton 2000c).

Si les traitements de crise sont pris dès les premiers signes de céphalée, les chances de succès sont les plus élevées (*Act when Mild*, Goadsby 2008). Cependant, il faut garder à l'esprit que les preuves sont plutôt limitées et que, d'autre part, la plupart des essais n'autorisent le traitement que dans les cas de douleur modérée à sévère.
Le traitement pendant la phase d'aura n'apporte aucune valeur ajoutée et n'est pas recommandé.
Limitez l'utilisation d'analgésiques à une moyenne de 2 jours par semaine. Comme toutes les crises ne répondent pas de la même manière au traitement, l'effet ne peut être évalué qu'après trois crises (> triptans, cf. également Sacco 2022).

3.1.1.3. Conclusion du jury

Le jury suit l'avis de l'expert qui dit que du point de vue du dispensateur de soins et au niveau de la population, il est préférable d'adopter une approche de « soins par étapes » en commençant toujours par le traitement aigu qui produit le moins d'effets indésirables (paracétamol --> paracétamol (associé ou non à l'acide acétylsalicylique) avec caféine --> AINS --> triptans --> triptans en combinaison avec un AINS). *(Avis d'expert/expert opinion, faible recommandation)*

Du point de vue du patient, pour le traitement d'une crise de migraine, il est préférable d'adopter une approche de « soins stratifiés » dans laquelle le patient opte pour le traitement qui lui semble le plus approprié à ce moment-là (Lipton 2000c). *(Avis d'expert/expert opinion, forte recommandation)*

Si les médicaments contre les crises sont pris **dès les premiers signes de migraine**, les chances de succès sont les plus élevées (*Act when Mild*, Goadsby 2008). Cependant, il faut garder à l'esprit que les preuves sont plutôt limitées et que, d'autre part, la plupart des essais n'autorisent le traitement que dans les cas de douleur modérée à sévère. *(GRADE A pour le traitement précoce,-recommandation forte)*

Le traitement **pendant la phase d'aura** n'apporte aucune valeur ajoutée et n'est pas recommandé. *(GRADE A, recommandation forte)*

Pour prévenir la CSM, il est recommandé de limiter la prise d'analgésiques à 2 jours en moyenne par semaine ou moins de 10 jours par mois.

Comme toutes les crises ne répondent pas de la même manière au traitement, l'effet ne peut être évalué qu'après trois crises (certainement pour les triptans, cf. également Sacco 2022). *(Avis d'expert/expert opinion, forte recommandation)*

Si un triptan n'a pas d'effet, il est inutile de prendre une deuxième dose du même triptan ou d'un autre triptan au cours de la même crise, car la sensibilisation aura déjà eu lieu. Si l'effet n'est que partiel, une deuxième dose peut être administrée. *(Avis d'expert/expert opinion, forte recommandation)*

3.1.2. Quelle est la prise en charge recommandée pour prévenir les crises (chez es adultes) ?

3.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Le jury se réfère à cette fin aux données de la revue de littérature citée à la question 2.2.

3.1.2.1.2. Que disent les études ?

Le jury se réfère à cette fin aux données de la revue de littérature citée à la question 2.2.

3.1.2.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources

Le jury se réfère à cette fin aux données de la revue de littérature citée au point 2.3.1.2.

3.1.2.2. Avis de l'expert (Paemeleire 2023) (***traduction** : texte original voir Brochure orateurs*)

3.1.2.2.1. Introduction

Il n'existe pas de critères universellement acceptés pour l'instauration d'un traitement préventif de la migraine. Dans la pratique, nous utilisons les critères suivants :

- Migraine épisodique : au moins 2 jours de migraine invalidante par mois malgré un traitement aigu optimisé
- Migraine chronique (définition : céphalées au moins 15 jours par mois, dont au moins 8 de migraines, et ce, depuis plus de 3 mois) : un traitement préventif est généralement proposé
- (Risque de) surconsommation du traitement aigu, la surconsommation étant définie ci-dessous, et ce, depuis au moins 3 mois successifs (Headache Classification Committee 2013) :
    - Utilisation d'ergotamine ou d'un triptan pendant ≥ 10 jours/mois
    - Utilisation d'opioïdes ou d'une combinaison d'analgésiques pendant ≥ 10 jours/mois
    - Utilisation d'analgésiques simples (paracétamol, AAS, AINS) pendant ≥ 15 jours/mois
    - Utilisation d'une combinaison d'ergotamine, de triptans, d'analgésiques simples et/ou d'opioïdes pendant ≥ 10 jours/mois
- Symptômes d'aura invalidants (en particulier dans le sous-groupe rare de la migraine hémiplégique)

L'objectif du traitement préventif est de réduire la fréquence des crises. Pour la migraine épisodique, on vise une réduction de 50 % des jours de migraine mensuels ; pour la migraine chronique, on peut déjà se satisfaire d'une réduction de 30 % (à noter que pour continuer à obtenir un remboursement de l'onabotulinetoxine A, il faut obtenir une réduction de 50 % du nombre de jours de céphalées après un traitement d'essai de 6 mois). La prévention de la migraine peut également avoir pour effet de réduire la gravité et la durée des crises aiguës, et l'impression clinique que les crises réagissent parfois mieux au traitement des crises. Pour le patient, les principaux effets sont une amélioration de la qualité de vie et une meilleure capacité à fonctionner (y compris sur le plan familial, social et professionnel), mais, dans la pratique, les instruments validés sont peu utilisés en Belgique. Des études épidémiologiques menées aux États-Unis ont révélé que les traitements préventifs de la migraine sont trop peu utilisés (Lipton 2007). Une étude pharmaceutique belge à grande échelle est également parvenue à cette conclusion (Mehuys 2012). Je dispose de données non publiées provenant d'un échantillon limité de médecins généralistes belges datant de 2018, qui montrent que presque tous les médecins généralistes ont l'habitude de prescrire des bêta-bloquants, mais que moins de 30 % prescrivent du topiramate, de l'amitriptyline ou de la flunarizine dans le cadre de la prévention de la migraine. L'un des résultats de cette Réunion de consensus pourrait être que le médecin généraliste se familiarise avec plusieurs traitements préventifs et qu'il ne doive orienter le patient vers un neurologue qu'après l'échec d'au moins 3 options de traitement préventif.

Ce texte se limite au traitement médicamenteux préventif de la migraine. On peut distinguer 4 aspects à cet égard :

1. Les résultats d'études cliniques, qu'il s'agisse d'études contrôlées par placebo (comparant l'effet d'un médicament à celui d'un placebo) ou d'études comparatives (comparant l'effet

d'un médicament à celui d'un autre médicament) ; ces résultats sont résumés aux pages 222 à 272 du Rapport de synthèse de l'Étude de la littérature (résumé)
2. Les guides de pratique (internationaux) basés sur ces résultats ; un aperçu est donné aux pages 40-43 du Rapport de synthèse de l'Étude de la littérature (résumé)
3. L'enregistrement et les critères de remboursement en Belgique
4. Le traitement individualisé du patient selon les principes du traitement fondé sur des preuves

Ces 4 aspects sont examinés successivement.

3.1.2.2.2. Commentaires sur les résultats des études cliniques

Le public cible de cette Réunion de consensus est constitué par les médecins généralistes, qui traitent la majorité des patients migraineux. C'est pourquoi le Comité d'organisation a décidé d'exclure les éléments suivants de l'étude de la littérature :
- La migraine chronique
- Les études sur l'onabotulinetoxine A
- Les études avec des anticorps monoclonaux anti-CGRP

En ce qui concerne ces 3 éléments, les guides de pratique sont inclus, et les conditions de remboursement (neurologue uniquement) ainsi que les informations relatives à la sécurité de l'onabotulinetoxine A et des anticorps anti-CGRP font l'objet d'une discussion, car le médecin généraliste est co-responsable du suivi du patient.

Aucune étude n'a été retenue pour la venlafaxine dans le Rapport de synthèse de l'Étude de la littérature (résumé). Néanmoins, la venlafaxine est incluse dans ce texte car ce médicament est repris dans les conditions de remboursement des anticorps monoclonaux anti-CGRP.

L'ajout le plus récent à l'arsenal thérapeutique de la migraine est le rimégépant, avec la double indication de traitement de crise et de prévention de la migraine épisodique chez les patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Aucun remboursement n'a encore été prévu pour ces deux indications, et le médicament est très cher (le prix public d'une boîte de 8 pilules de rimégépant 75 mg est de 230,68 euros ; un usage préventif nécessite de prendre 1 pilule tous les 2 jours ; source www.cbip.be). À l'heure actuelle, le rimégépant n'est pas inclus dans l'algorithme des traitements préventifs de la migraine. L'atogepant n'est pas encore disponible sur le marché belge et n'est pas discuté plus avant.

La qualité des études cliniques, telle qu'elle est décrite aux pages 222 à 281 du Rapport de synthèse de la Revue de la littérature (résumé), laisse souvent à désirer. Pour les études plus récentes avec les anticorps monoclonaux anti-CGRP, cette qualité est bien meilleure (pour une revue, consultez Sacco 2022).

3.1.2.2.3. Guides de pratique (internationaux) et informations de sécurité

Une sélection de guides de pratique nationaux (il n'y a d'ailleurs pas de guides de pratique national belge) et internationaux est présentée aux pages 40 à 43 du Rapport de synthèse de la Revue de la littérature (résumé), mais elle n'est cependant pas reprise ici. Le tableau 2 est tiré du consensus européen le plus récent (Eigenbrodt 2021), et cette publication est la plus conforme à mon point de vue (conflit d'intérêts : je suis co-auteur de cette publication).

Les pages 302 à 323 du Rapport de synthèse de l'Étude de la littérature (résumé) traitent des informations relatives à la sécurité de certains traitements préventifs de la migraine. Les notices des médicaments contiennent évidemment de nombreuses informations qui ne sont pas reprises ici. Je voudrais ajouter quelques remarques et citer quelques questions pratiques pour la pratique clinique (voir également le Tableau 2).

- Les bêta-bloquants et leurs effets indésirables sont bien connus des médecins généralistes. Il convient de noter que la prudence est de mise chez les patients souffrant de dépression (ou présentant des antécédents de dépression). La tension artérielle et le pouls sont faciles à suivre.
- En cas d'utilisation du candésartan, il est recommandé de vérifier la fonction rénale et la kaliémie avant le début du traitement et à nouveau 2 semaines après le début du traitement ou l'augmentation de la dose. Le candésartan a un excellent profil d'effets secondaires (la tension artérielle peut être contrôlée), ce qui explique, entre autres, qu'il ait été proposé comme traitement de première intention dans le document de consensus européen susmentionné, malgré son indication off-label et les preuves limitées en la matière.
- La dépression est une contre-indication à l'utilisation de la flunarizine, on évite de l'utiliser chez les personnes âgées en raison du risque accru d'effets indésirables extrapyramidaux, et on prévient le patient des effets indésirables potentiels tels que la prise de poids (à éviter chez les patients obèses) et la dépression.
- Les contre-indications et les effets indésirables de l'amitriptyline et de la venlafaxine sont suffisamment connus. Il convient de mentionner qu'un ECG est recommandé chez les patients âgés avant de commencer un traitement par amitriptyline et que ce médicament peut avoir un effet négatif sur la pression intraoculaire et le glaucome. En cas de prise de venlafaxine, une surveillance régulière de la tension artérielle est indiquée (risque d'augmentation de la tension artérielle). Chez les patients souffrant de comorbidités par dépression et obésité, la venlafaxine est souvent préférée à l'amitriptyline (en raison du risque de prise de poids), malgré les preuves limitées pour la venlafaxine dans le traitement préventif de la migraine (aucune étude retenue dans la revue de la littérature).
- En cas de prise de topiramate, il est nécessaire d'informer le patient des effets indésirables suivants : inhibition de l'anhydrase carbonique entraînant des paresthésies (inoffensives) et un risque accru de formation de calculs rénaux, réduction du poids/diminution de l'appétit, risque réel d'effets indésirables cognitifs et émotionnels. En Belgique, la notice du topiramate ne mentionne comme contre-indications que le risque de grossesse et d'hypersensibilité (on arrête progressivement le topiramate à temps pour une grossesse planifiée). Toutefois, dans la pratique, le topiramate sera évité chez les patients ayant des (antécédents de) calculs rénaux (il ne s'agit pas d'une contre-indication absolue, consultez un urologue/néphrologue pour connaître le type de calculs rénaux et les mesures préventives possibles), souffrant de dépression et d'anorexie mentale ou ayant des antécédents en la matière, ainsi que chez les patients souffrant d'un glaucome à angle fermé. La dose standard de topiramate dans la prévention de la migraine est de 2 fois 50 mg/jour, et des doses allant jusqu'à 2 fois 100 mg par jour sont utilisées (en particulier dans la migraine chronique ± la céphalée par surconsommation de médicaments). Il convient de noter qu'une dose quotidienne d'au moins 200 mg de topiramate est associée à une perte de fiabilité des contraceptifs hormonaux. Il n'est pas nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques de topiramate. La vitesse de titration du topiramate est de 25 mg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à la dose classique de 2 fois 50 mg/par jour ; en pratique, une titration plus lente est associée à un risque moindre d'effets secondaires.
- Selon la notice, le valproate n'est contre-indiqué qu'en cas de grossesse, de risque hémorragique accru et de troubles de la coagulation, de troubles mitochondriaux et d'insuffisance hépatique. En particulier, lorsqu'il est utilisé pour le traitement préventif de la migraine, un plan obligatoire de réduction des risques existe en Belgique pour assurer une utilisation sûre et efficace du valproate (RMA version 07/2022), mais nous constatons dans la pratique que ce plan n'est pas toujours respecté. Les jeunes filles et les femmes susceptibles d'être enceintes et traitées par le valproate doivent signer un document intitulé « Accusé de réception annuel d'information de risques » ; ces patientes doivent être informées des risques encourus par les enfants exposés au valproate

pendant la grossesse, effectuer un test de grossesse négatif au début du traitement et par la suite si nécessaire, être informées de la nécessité d'une contraception adéquate pendant toute la durée du traitement, et la nécessité du traitement doit être réévaluée au moins une fois par an par un médecin-spécialiste. En ce qui concerne le traitement préventif de la migraine, il existe une publication de consensus de la European Headache Federation et de l'Agence européenne des médicaments (Vatzaki 2018) indiquant que le valproate doit absolument être évité chez les jeunes filles/femmes en âge de procréer (Vatzaki 2018), citant "In view of the risks for the unborn child when exposed to valproate in utero, valproate should only be used as last line medication for prophylaxis of migraine attacks in female children, adolescents and women of childbearing potential". Avant de commencer le valproate, il convient d'effectuer une analyse de sang avec une numération formule sanguins, bilan d'hémostase, hépatique (transaminases) et pancréatique (lipase), ainsi qu'un suivi ultérieur (à cette occasion, il est également possible de déterminer les taux de valproate).

- Les anticorps monoclonaux anti-CGRP ont un profil d'effets secondaires très favorable, dans lequel nous avons observé des réactions au site d'injection (à distinguer des réactions d'hypersensibilité) et une constipation (plus fréquente avec l'érénumab qu'avec les autres anticorps monoclonaux de cette classe ; généralement facile à gérer ; en cas de constipation sévère, l'érénumab doit être évité (Sacco 2022)). Les notices ne mentionnent que l'hypersensibilité comme contre-indication. Dans la pratique, cependant, plusieurs contre-indications relatives sont utilisées, et il est fait référence à (Eigenbrodt 2021), étant donné qu'une description détaillée dépasse le cadre de cette réunion de consensus et que l'initiation du traitement est réservée aux neurologues spécialisés dans le traitement de la migraine. Il convient également de noter la recommandation d'arrêter l'utilisation de ces anticorps monoclonaux 6 mois avant la planification d'une grossesse (Sacco 2022). En 2020, la notice de l'érénumab a été mise à jour aux États-Unis après le signalement de l'apparition d'une hypertension/aggravation de l'hypertension, observée chez la majorité des patients après la première dose et dans les 7 jours ; une surveillance de la tension artérielle y est recommandée (la notice européenne n'en fait pas mention). Plus récemment, des signes d'élévation de la tension artérielle ont également été rapportés dans une étude monocentrique néerlandaise (de Vries Lentsch 2022), dans laquelle la tension artérielle est restée dans les limites normales chez la plupart des patients, et ce, pour l'érénumab, mais aussi pour le frémanézumab ; un phénomène similaire ne peut pas être exclu pour le galcanézumab. Il est recommandé de surveiller la tension artérielle, en particulier après le début des traitements et chez les patients présentant un profil à risque.
- Le traitement de la migraine chronique par l'onabotulinetoxine A est généralement bien toléré. Il convient de respecter le plan recommandé dans la notice. Une ptose occasionnelle des sourcils se produit, mais elle est réversible en l'espace de 3 mois. Il n'existe pas suffisamment de données de sécurité permettant de recommander ce traitement pendant la grossesse.
- Le traitement préventif par rimégépant est bien toléré, des nausées ont été rapportées.

Tableau 2. Traitement préventif de la migraine (Tableau 4 de Eigenbrodt 2021)

Classe pharmacologique	Médicament	Posologie et mode d'administration	Contre-indications
Traitement de 1re intention			
Bêta-bloquants	Aténolol	25-100 mg *per os*, 2x/jour	Asthme, insuffisance cardiaque, maladie de Raynaud, bloc auriculo-ventriculaire, dépression
	Bisoprolol	5-10 mg *per os*, 1x/jour	
	Métoprolol	50-100 mg *per os,* 2x/jour ou 200 mg libér. prolongée *per os,* 1x/jour	
	Propranolol	80-160 mg *per os*, 1 ou 2x/jour sous forme à libération prolongée	
Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2	Candésartan	16-32 mg *per os,* 1x/jour	Association avec de l'aliskiren
Anticonvulsif	Topiramate	50-100 mg *per os,* 1x/jour	Calculs rénaux, grossesse, allaitement, glaucome
Traitement de 2e intention			
Antidépresseur tricyclique	Amitriptyline	10-100 mg *per os* le soir	Âge < 6 ans, insuffisance cardiaque, association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase et les ISRS, glaucome
Antagoniste calcique	Flunarizine	5-10 mg *per os*, 1x/jour	Maladie de Parkinson, dépression
Anticonvulsif	Valproate de sodium	600-1.500 mg *per os* par jour	Hépatite, thrombocytopénie, femmes en âge de procréer
Traitement de 3e intention			
Toxine botulinique	Toxine botulinique de type A	155-195 unités sur 31-39 sites toutes les 12 semaines	Infection au site d'injection
Anticorps monoclonaux anti-peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP)	Érénumab	70 ou 140 mg SC 1 x/mois	Hypersensibilité
	Frémanézumab	225mg SC 1 x/mois ou 675mg SC 1 x/trimestre	Non-recommandé pour les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, de maladie coronarienne, de maladie inflammatoire de l'intestin, de maladie pulmonaire chronique obstructive ou de mauvaise cicatrisation de plaie.
	Galcanézumab	240 m SC puis 120 mg SC, 1 x/mois	
	Eptinézumab	100 ou 300 mg IV, 1x/trimestre	

3.1.2.2.4. L'enregistrement et les critères de remboursement en Belgique

Tableau 3. Traitements préventifs de la migraine sur le marché belge (situation au 1er mai 2023) retenus sur la base des preuves disponibles (voir étude bibliographique) et/ou inclus dans les critères de remboursement belges, répartis par classe et enregistrement en Belgique.

Classe	Médicament on-label	Médicament off-label
Bêta-bloquants	métoprolol	aténolol
	propranolol	bisoprolol
		timolol
Antiépileptiques	topiramate	valproate*
Antidépresseurs	amitriptyline	venlafaxine
Antagonistes calciques	flunarizine	
Sartans		candésartan
Gépants	rimégépant	
AcM anti-CGRP	érénumab	
	frémanézumab	
	galcanézumab	
Toxine botulique	toxine onabotulique A (MC)	

* Le valproate est enregistré auprès de la FDA (États-Unis) pour le traitement préventif de la migraine ; AcM = anticorps monoclonaux ; MC = migraine chronique

Sur la base de ces données, nous pouvons affirmer que les bêta-bloquants métoprolol et propranolol sont préférables dans le contexte belge. Le topiramate, l'amitriptyline et la flunarizine sont des options on-label que le médecin généraliste peut proposer ; le candésartan et la venlafaxine sont des options off-label que le médecin généraliste peut proposer. Pour ce qui est du valproate, des réserves ont déjà été formulées ci-dessus. Celles-ci devraient limiter fortement son utilisation (si l'on tient compte du fait que la migraine est aujourd'hui plus fréquente chez les filles et les femmes en âge de procréer). L'érénumab, le frémanézumab, le galcanézumab et la toxine onabotulique A font partie de la pratique des spécialistes. Le rimégépant ne peut actuellement pas être utilisé dans le traitement préventif de la migraine en raison de l'absence de remboursement.

Tableau 4. Résumé des principaux critères de remboursement pour le traitement d'essai de la migraine par topiramate (BCFI 2023b)

Indication	Migraine
Traitement précédent	Réponse insuffisante au propranolol, ou non tolérée, ou contre-indication telle que mentionnée dans la notice scientifique officielle du propranolol.
Seuil minimum	Non spécifié
Ne peut être combiné avec	Non spécifié
Durée du traitement d'essai	Maximum 6 mois
Effet requis	Non spécifié

Une attestation de remboursement pour le topiramate peut également être établie par un médecin généraliste en Belgique.

Tableau 5. Critères de remboursement pour le traitement d'essai de la migraine par onabotulinetoxine A [AR 1.2.2018 – IV – 9600100]

Indication	Migraine chronique sans « abus »* de médicaments
Traitement précédent	Échec d'au moins 2 autres traitements médicamenteux préventifs (non spécifiés) et d'un traitement non pharmacologique supplémentaire en raison d'une efficacité limitée et/ou d'une intolérance.
Seuil minimum	Au moins 15 journées avec céphalées par mois dont au moins 8 sont des migraines (journal)
Ne peut être combiné avec	Le remboursement simultané d'un AcM anti-CGRP
Prescrit par	Neurologue expérimenté dans le domaine de la migraine chronique
Durée du traitement d'essai	6 mois (2 séances de traitement à 3 mois d'intervalle)
Effet requis	Réduction d'au moins 50 % du nombre de jours avec céphalées au cours des 4 dernières semaines de la période d'essai de 6 mois par rapport aux 4 semaines précédant le début du traitement (journal).

* Le terme « abus » doit être distingué du terme « surconsommation » et est sujet à interprétation ; AcM = anticorps monoclonaux

La demande de remboursement de l'onabotulinetoxine A pour le traitement préventif de la migraine chronique ne peut pas être effectuée par un médecin généraliste en Belgique. Après un traitement d'essai réussi, la prolongation du remboursement peut être demandée pour un maximum de 4 séances de traitement, le médecin s'engageant « à arrêter le traitement temporairement lorsque le bénéficiaire évolue vers la migraine épisodique (moins de 15 journées avec céphalées par mois pendant 3 mois consécutifs) » [AR 1.2.2018 – IV – 9600200].

Tableau 6. Résumé des principaux critères de remboursement pour le traitement d'essai de la migraine par anticorps monoclonaux (BCFI 2023c)

Indication	Migraine avec ou sans aura, migraine chronique*
Traitement précédent	Échec dû à une réponse insuffisante ou à un problème de tolérance : - d'au moins un bêta-bloquant (propranolol, métoprolol, aténolol, bisoprolol ou timolol), sauf contre-indication, et - du topiramate, sauf contre-indication, et - d'au moins un des traitements suivants : acide valproïque/valproate ou amitriptyline ou venlafaxine ou flunarizine ou candésartan ou toxine onabotulique A (MC)
Seuil minimum	Au moins 8 jours de migraine par mois (journal)
Ne peut être combiné avec	Le remboursement simultané de l'onabotulinetoxine A (MC) Le remboursement simultané d'un autre AcM anti-CGRP
Durée du traitement d'essai	12 semaines (érénumab)/3 mois (frémanézumab, galcanézumab)
Effet requis	Réduction d'au moins 50 % du nombre moyen de jours de migraine par mois par rapport au nombre moyen de jours de migraine par mois mesuré au cours de la période précédant le début du traitement (journal).

*Il n'est pas fait mention de la présence ou de l'absence d'une surconsommation ou d'un « abus » de médicaments ; MC = migraine chronique ; AcM = anticorps monoclonal

La demande de remboursement de ces anticorps monoclonaux pour le traitement préventif de la migraine ne peut pas être effectuée par un médecin généraliste en Belgique.

Le passage d'un anticorps monoclonal anti-CGRP à un autre (érénumab, frémanézumab, galcanézumab) est autorisé en Belgique. Dans la référence Sacco 2022, on peut lire ce qui suit : "In individuals with migraine with inadequate response to one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway, there is insufficient evidence on the potential benefits of antibody switch but switching may

be an option". Dans la pratique, en cas d'échec, on passe souvent d'un anticorps dirigé contre le ligand CGRP (frémanézumab, galcanézumab) à un anticorps dirigé contre le récepteur du CGRP (érénumab) et vice versa, mais il n'y a pas de preuves de l'efficacité de (Sacco 2022).

Après un traitement d'essai réussi avec un anticorps monoclonal anti-CGRP (défini comme une réduction d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois), une prolongation peut être demandée pour 1 an, au cours de laquelle il convient de mettre en place ce qu'on appelle un '*treatment holiday'* de 12 semaines/3 mois. Un remboursement supplémentaire n'est possible que si le patient présente à nouveau une augmentation à au moins 8 jours de migraine par mois. En Belgique, le débat sur ce '*treatment holiday'* s'intensifie, le pays étant en effet plus strict par rapport à d'autres pays. Toutefois, on manque actuellement d'études randomisées pour pouvoir se prononcer avec certitude sur l'utilité, la durée et le calendrier de ce *'treatment holiday'*. Le guide de pratique de la European Headache Federation (Sacco 2022) indique ce qui suit : "In individuals with episodic or chronic migraine we suggest considering a pause in the treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway after 12-18 months of continuous treatment. If deemed necessary, treatment should be continued as long as needed. In individuals with migraine who pause treatment, we suggest restarting the treatment if migraine worsens after treatment withdrawal". En fait, le calendrier de la *'treatment holiday'* en Belgique après 12 mois de traitement (3 mois de traitement d'essai + 9 mois au cours de l'année de prolongation) est déjà conforme à la limite inférieure suggérée dans ce guide de pratique.

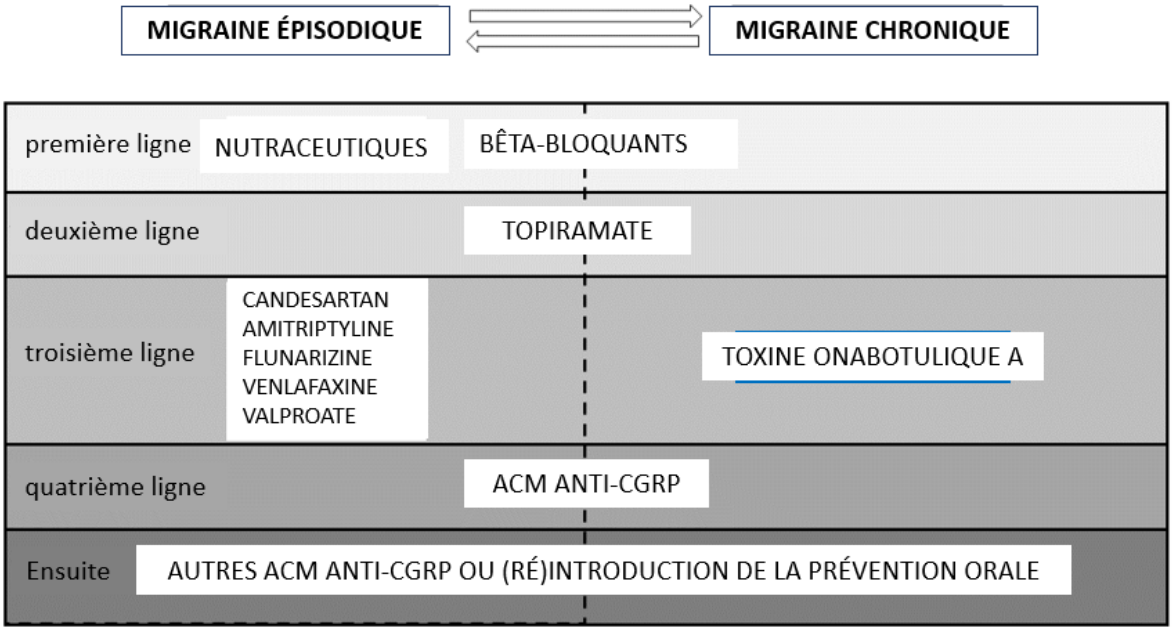
3.1.2.2.5. Traitement personnalisé

Le fait d'opter pour un traitement préventif pour chaque patient est déterminé par plusieurs facteurs.

3.1.2.2.5.1. Preuves scientifiques et critères de remboursement

Les preuves scientifiques disponibles, telles que discutées précédemment dans les points 3.1.2.2.2. et 3.1.2.2.3., constituent un facteur important, mais certainement pas le seul, dans le choix du traitement préventif de la migraine. Les options de traitement de la migraine épisodique et de la migraine chronique diffèrent. Dans le cas de la migraine chronique, les options de traitement préventif recommandées sont le topiramate, l'onabotulinetoxine A et les anticorps monoclonaux anti-CGRP (Eigenbrodt 2021). Pour la migraine épisodique, toute la gamme des traitements préventifs peut être prise en compte, à l'exception de l'onabotulinetoxine A, pour laquelle les études sur cette population de patients étaient négatives et le traitement n'est enregistré que pour les patients souffrant de migraine chronique. En tenant compte des conditions de remboursement en Belgique, on peut arriver au schéma de la figure 28 pour les options de traitement préventif. Il convient de noter que dans ce schéma, les nutraceutiques (les plus couramment utilisés sont la riboflavine, la coenzyme Q10, le magnésium et la mélatonine) sont cités ; en dépit du fait que les preuves scientifiques pour ces produits sont très limitées, ils sont néanmoins repris en première ligne, et la justification est abordée dans le paragraphe suivant.

Figure 28. Schéma consensuel pour le traitement préventif de la migraine dans le contexte belge (d'après la figure préparée par le Prof. Jan Versijpt).



3.1.2.2.5.2. Autres facteurs

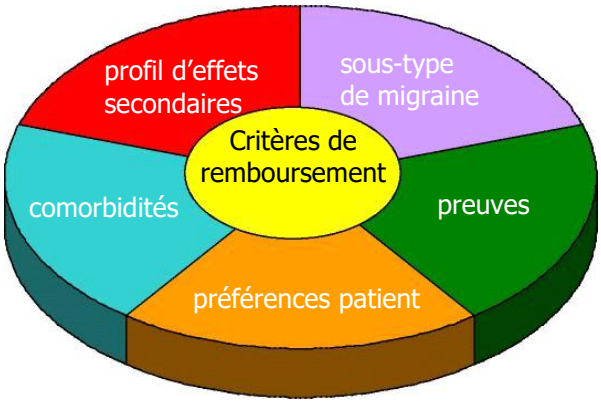
La figure 29 donne un aperçu plus complet des facteurs intervenant dans le choix d'un traitement préventif spécifique pour un patient donné, en particulier le profil d'effets secondaires des médicaments disponibles, la ou les comorbidités éventuelles, et les préférences du patient.

- pour une discussion sur le **profil d'effets secondaires**, voir ci-dessus

- une discussion complète sur l'importance des **comorbidités** n'est pas possible, il convient de se référer à Schoenen 2011 ; voici quelques exemples :
    - en cas d'hypertension, les bêta-bloquants et le candésartan sont des options intéressantes ; il est recommandé de surveiller la tension artérielle sous traitement par des anticorps monoclonaux anti-CGRP, en particulier chez les patients dont on sait qu'ils souffrent d'hypertension ; la venlafaxine est plutôt à éviter
    - en cas de dépression, il convient d'éviter la flunarizine, le topiramate et les bêta-bloquants en raison d'un effet dépresseur potentiel ; l'amitriptyline et la venlafaxine ont une valeur ajoutée potentielle
    - en cas d'apnées du sommeil et d'obésité, il convient d'éviter les médicaments qui peuvent entraîner une prise de poids
    - en cas de troubles de l'endormissement et du sommeil, l'amitriptyline peut être un bon choix
    - en cas de constipation sévère, l'érénumab doit être évité

- **préférence patient**
    - coût
    - mode d'administration/fréquence
    - perception : une grande partie des patients migraineux sont plutôt réticents à l'idée de prendre des médicaments, ils optent souvent pour des options telles que le magnésium, la coenzyme Q10, la riboflavine ou la mélatonine

Figure 29. Facteurs déterminant le choix du traitement préventif pour chaque patient.



3.1.2.2.5.3. Principes généraux du traitement préventif de la migraine (Paemeleire 2014)

Un agenda sur les céphalées est fortement recommandé et est nécessaire dans le contexte du remboursement de l'onabotulinetoxine A et des anticorps monoclonaux anti-CGRP.

La prise en charge de la migraine consiste, outre l'option de traitement préventif, à optimiser le traitement aigu et à s'attaquer aux facteurs déclenchants et aux facteurs de risque.

On peut favoriser l'observance des traitements préventifs :
- en appliquant le principe 'start low, go slow' pour éviter les effets secondaires ou les détecter à temps ; l'exemple du topiramate a déjà été donné plus haut
- en formulant des objectifs réalistes
  50 % de réduction en cas de migraine épisodique
  30 % de réduction en cas de migraine chronique (il a déjà été mentionné ci-dessus qu'en Belgique, une réduction de 50 % est requise dans la migraine chronique traitée par onabotulinetoxine A, contrairement, par exemple, au Royaume-Uni où, selon les directives du NICE, une amélioration initiale de 30 % est requise après un traitement d'essai de 6 mois (NICE 2023)).
- en maintenant une fréquence d'administration aussi faible que possible (une fois par jour ou moins) (à cet égard, les anticorps monoclonaux anti-CGRP et l'onabotulinetoxine A présentent le meilleur profil) (Eigenbrodt 2021)
- en discutant du coût au préalable ; à l'heure actuelle, le coût après remboursement le plus élevé pour le patient est celui de l'onabotulinetoxine A

L'effet du traitement préventif oral est généralement évalué après 3 mois. En Belgique, l'effet de l'onabotulinetoxine A dans la migraine chronique est évalué après un traitement d'essai de 6 mois. En Belgique, l'effet du traitement d'essai avec des anticorps monoclonaux anti-CGRP est évalué après 12 semaines/3 mois. Ces délais sont conformes aux recommandations du consensus européen (Eigenbrodt 2021) :
« Evaluation d'efficacité pour :
- Médicaments préventifs oraux : après 2-**3** mois
- Traitements par anticorps monoclonaux ciblant le CGRP/son récepteur : après **3**-6 mois
- OnabotulinumtoxinA : après **6**-9 mois »

En règle générale, la monothérapie est utilisée dans le traitement préventif de la migraine. Des données ouvertes limitées suggèrent que certaines associations thérapeutiques sont utiles, mais dans une étude contrôlée sur la migraine chronique, l'association de topiramate et de propranolol n'a pas apporté de valeur ajoutée pertinente (Silberstein 2012).

La réduction progressive d'un traitement préventif oral efficace doit être envisagée au fil du temps : "Pour la plupart des médicaments préventifs, l'expérience clinique suggère qu'une pause peut être envisagée lorsque le traitement a été efficace pendant 6 à 12 mois." (Eigenbrodt 2021) Dans le cadre du remboursement des anticorps monoclonaux anti-CGRP et de l'onabotulinetoxine A, il existe des règles spécifiques imposant l'arrêt du traitement, comme décrit ci-dessus.

3.1.2.3. Conclusion du jury

3.1.2.3.1. Indications et objectifs du traitement préventif

Comme rappelé par les orateurs dans la définition clinique de la pathologie migraineuse et de l'indication aux traitements préventifs, il est nécessaire de définir en préambule les 2 principaux types de migraines pour lesquelles nous disposons de traitements préventifs : la migraine épisodique et la migraine chronique.

Le jury souligne l'importance de se munir d'outils de suivi de l'évolution et de l'efficacité de ces traitements. Les recommandations s'accordent sur l'utilisation de calendriers de migraines au moins 1 mois (papier ou électroniques) avec notification par le patient (avant puis après début du traitement) au minimum du nombre de jours de migraine/ de l'intensité et de la durée de la crise/ de la consommation de traitements de crise.
Des exemples sont disponibles notamment chez Domus medica ou auprès de l'APB (voir aussi point 4.1.3.).

Les objectifs des traitements préventifs, tels qu'établis dans les recommandations de l'European Headache Federation (EHF) sont une réduction de 50% du nombre de jours de migraines pour les migraines épisodiques et de 30% pour les migraines chroniques (bien que le remboursement d'onabotulinumtoxin A dans les migraines chroniques en Belgique exige 50% de réduction des céphalées.

Beaucoup des traitements préventifs sont des molécules anciennes, connues et utilisées dans d'autres indications non neurologiques (d'où un intérêt potentiel pour les comorbidités chez certains patients migraineux). Bien qu'elles soient pourvoyeuses d'effets secondaires qui peuvent limiter leur utilisation prolongée, elles sont en général accessibles à la prescription par les médecins généralistes.

Les molécules plus récentes (anticorps inhibiteurs du CGRP, toxine botulique ou les GEPANTs) étudiées dans des RCT, présentent un meilleur profil de tolérance, mais leur prescription/remboursement sont limités aux neurologues. Elles sont mentionnées dans ce rapport car pourraient nécessiter des suivis spécifiques en 1ère ligne, par les médecins généralistes.

Les doses recommandées et les principaux effets secondaires des traitements préventifs sont rappelés dans le tableau récapitulatif 16, qui se trouve à la fin de ce rapport.

Le jury recommande pour ces traitements de privilégier un schéma de dosage simple pour améliorer la compliance : une monodose, la dose minimale efficace, moins de moments de prise (étude HEPP). *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

3.1.2.3.2. Migraine épisodique

Indication de traitement préventif à partir de 2 jours de migraine invalidante par mois, malgré un traitement de crise optimal.

Objectif du traitement : réduction de 50% du nombre de jours de migraines.

A évaluer au bout de 3 mois à la dose recommandée, ou à la dose maximale tolérée.

3.1.2.3.2.1. Traitements de 1ère intention

En l'absence de contre-indication, ces molécules peuvent être introduites par le médecin généraliste si les critères sont remplis en parallèle à l'optimisation du traitement de crises.

En cas d'échec/mauvaise tolérance de l'une des familles, le médecin généraliste peut en tester une autre parmi la 1ère intention, si les critères sont remplis, et en l'absence de contre-indication.

En cas d'échec d'une troisième molécule de 1ère intention la consultation d'un neurologue/expert en céphalée est absolument nécessaire.

1. Bêta-bloquants
Aténolol / Bisoprolol / Métoprolol / Propranolol

Leurs avantages consistent en une large connaissance de ces molécules dans le cadre des indications cardiologiques / d'HTA, en particulier par les médecins généralistes.

Il est recommandé de privilégier dans cette classe les molécules sans activité sympathicomimétique intrinsèque et / ou cardiosélectives. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Les seules molécules indiquées dans la prévention de la migraine en Belgique sont le propranolol (le nombre le plus élevé de RCT documentés) et le métoprolol (cardio sélectif, donc meilleur profil de tolérance).
Remarque du jury : Bien qu'ils soient off-label, il est possible de prescrire également les autres bêta-bloquants ci-dessus, évalués tel que décrit dans la partie 2.
A noter que les bêta-bloquants semblent moins efficaces et présentent plus d'effets secondaires chez les femmes. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation faible)*

2. Sartans
Les molécules de cette classe sont en général bien connues des généralistes et peuvent donc être prescrites facilement en 1ère ligne, sous réserve d'un contrôle de la fonction rénale et de la kaliémie avant de commencer ou d'augmenter le traitement.

3. Amitriptyline
Bien qu'elle ait démontré une efficacité sur la réduction de la fréquence du nombre de jours de migraines, l'amitriptyline présente un risque de mauvaise tolérance et d'effets indésirables anticholinergiques, qui peuvent en limiter l'usage, surtout à des doses importantes et au long cours.

3.1.2.3.2.2. Traitements de 2e intention

Ces molécules peuvent être prescrites (y compris par le médecin généraliste) après consultation chez un neurologue ou si échec /intolérance des 3 traitements de 1ère intention.

1. Antagonistes calciques
La flunarizine a démontré son efficacité mais elle présente de nombreux effets secondaires, avec risque de dépression, de prise de poids ou de syndromes extrapyramidaux, pouvant limiter son usage, en particulier chez les personnes âgées.

2. Topiramate
Le topiramate peut être remboursé dans l'indication de migraines, et la demande de remboursement peut être introduite par le médecin généraliste.

Il est recommandé d'utiliser une titration très progressive afin d'améliorer la tolérance et d'éviter les effets indésirables, en particulier psycho-cognitifs.

Le jury recommande d'arrêter la titration à une dose maximale de 100 mg, ou à la dose maximale tolérée (risque de diminution d'efficacité de la contraception orale au-delà de 200 mg/jour).

Le jury recommande de limiter l'utilisation de cette molécule en 1ère intention aux patients masculins ou aux femmes qui ne sont plus en âge de procréer. Chez les femmes en âge de procréer, le jury recommande de réserver le topiramate en 2e intention, et après information claire et documentée de la patiente de la contre-indication absolue à la grossesse, et de la nécessité d'une contraception efficace (risque de troubles neurodéveloppementaux chez des enfants de mères exposées pendant la grossesse).

3. Valproate sodique
Le jury s'aligne sur les recommandations RMA, version 7/2022, ainsi que de l'EMA et de la Fédération européenne des céphalées pour prôner la contre-indication au valproate chez les femmes en âge de procréer (risque malformatifs et de troubles neurodéveloppementaux).
Pour les patients de sexe masculin ou les femmes sans risque de grossesse, le valproate pourra être utilisé sous réserve d'une surveillance des nombreux effets indésirables (hépatiques / risque hémorragiques).

3.1.2.3.2.3. Traitements de 3e intention

Le jury estime que ces traitements doivent être réservés au neurologue, spécialisé en céphalée après échec des (ou contre-indication aux) traitements de 1ère et de 2e intention.

1. Anticorps inhibiteurs du CGRP
Les anticorps monoclonaux inhibiteurs du CGRP n'ont pas été revus dans ce travail de recherche bibliographique car leur usage est réservé aux neurologues.
Néanmoins, leur efficacité par rapport au placebo, a été démontrée sur des études et leur profil de tolérance est assez rassurant, avec des effets indésirables légers (constipation, réactions locales).

Le jury recommande au neurologue, lors de la prescription, d'établir une collaboration avec les médecins généralistes pour différents aspects : suivi des injections (voire administration) chez certains patients, suivi et gestion d'éventuels effets indésirables.

2. Gépants
Le jury remarque qu'il sera important de définir la place des gépants dans l'arsenal des traitements préventifs de la migraine (probablement en 3ème intention) en raison de nombreux avantages : double efficacité (sur le traitement aigu et préventif de la migraine) / profil de sécurité rassurant / moins de risque de CSM.[4]

[4] Le jury constate que les études ont exclu la population présentant des facteurs de risque cardiovasculaire. Il suppose donc qu'il convient également d'être prudent lors de l'utilisation du rimégépant dans cette population.

3.1.2.3.3. Migraines chroniques

Le jury rappelle que le diagnostic (et le traitement) de la migraine chronique font partie du domaine du neurologue. Néanmoins, en attendant le rendez-vous chez le spécialiste, le médecin généraliste pourrait essayer chez ces patients, un traitement de fond de 1ère ou de 2e intention indiqué dans les migraines épisodiques

3.1.2.3.3.1. Topiramate

Bien que non repris dans le travail du groupe de recherche bibliographique, 2 RCT évaluant le topiramate versus placebo ont démontré une efficacité supérieure du topiramate dans le traitement des migraines chroniques. Il semblerait donc raisonnable, en dehors des contre-indications, de le privilégier en tant que traitement de 1ère intention des migraines chroniques.

3.1.2.3.3.2. Onabotulinetoxine A

Son efficacité selon des protocoles d'injection bien définis a été démontrée et le profil de tolérance est assez rassurant.
Elle est remboursable dans la migraine chronique sur prescription et réalisation par un neurologue, en cas d'échec de 2 autres traitements préventifs (sans spécifier lesquels).

3.1.2.3.3.3. Ac monoclonaux inhibiteurs du CGRP

Cfr. supra

3.1.2.3.4. Association de traitements préventifs

Pas de preuve d'intérêt d'association dans la littérature, et risque de multiplier les effets indésirables. Non cumulables pour le remboursement.

3.1.2.3.5. Nutraceutiques

Le jury ne recommande pas l'utilisation systématique de la riboflavine ou de la mélatonine en prévention des crises de migraine, mais reconnait qu'elles peuvent répondre aux attentes / aspirations / craintes de beaucoup de patients lorsque sont abordées les indications de traitements de fond.

Elles semblent intéressantes, pour différents aspects :

- peu d'effets secondaires dans l'usage concerné
- effet placebo possible (notamment décrit chez les enfants)
- peuvent être l'occasion de sensibiliser les patients aux différents aspects de la prise en charge des migraines : optimiser les traitements de crise, améliorer l'hygiène de vie, souligner l'importance de tenir un calendrier des migraines
- via ces aspects, ouvrir la possibilité à envisager, dans un second temps, un traitement préventif à l'efficacité mieux documentée.

3.2. Enfants et adolescents

Introduction (Valeriani 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Selon des études épidémiologiques, la prévalence des céphalées chez les enfants et les adolescents varie entre 19,3 % et 88 % (Onofri 2023). La migraine, le type le plus courant de céphalée primaire chez les enfants, est très handicapante. La prévalence moyenne de la migraine de l'enfant se situe entre 9 % et 14 % et varie en fonction de l'âge (Onofri 2023). Alors qu'un traitement médicamenteux n'est pas systématiquement nécessaire pour la migraine épisodique, la migraine chronique (plus de 15 jours par mois) représente un problème social de taille qui peut perturber toute la famille, obligeant les enfants à s'absenter de l'école et leurs parents du travail.

Les critères de classification définis par l'International Headache Society (IHS) sont les principaux points de repère utilisés pour diagnostiquer les différents types de céphalée tant chez les adultes que chez les enfants. Leur utilisation chez les enfants connaît néanmoins des limites même si la durée de la céphalée a été adaptée à cette population (Özge 2017).

Concernant le traitement de la migraine chez l'enfant, on note un manque significatif d'études cliniques concernant aussi bien le traitement de crises que préventif. Ceci est en partie dû aux différences entre pays, les approches thérapeutiques dépendant de facteurs culturels et politiques. Peu d'essais cliniques ont été réalisés sur des enfants et des adolescents. En outre, les résultats sont souvent contradictoires. La rareté des données sur l'efficacité réelle du traitement chez les jeunes souffrant de migraines s'explique aussi par la puissance de l'effet placebo qui entraîne une réduction tant de la fréquence que de l'intensité des crises migraineuses. Même si l'effet placebo est un allié précieux, paradoxalement dans les essais contrôlés comparant l'efficacité théorique des traitements médicamenteux et non médicamenteux avec le placebo, il pose problème.

3.2.1. Quelle est la prise en charge recommandée des crises de migraine (chez les enfants et les adolescents) ?

3.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.2.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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 ≥ 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 ≥12 ans ou ≥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 guide 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.

3.2.1.1.2. Que disent les études ?

3.2.1.1.2.1. Paracétamol versus placebo chez les enfants

Paracetamol vs placebo for the acute treatment of migraine in children
Bibliography: SR Richer 2016 Including Hämäläinen 1997

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 la confiance du groupe bibliographique 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.

Chez les **enfants** souffrant de migraines, il n'y a **pas de différence** entre le paracétamol et le placebo pour :

- **l'absence de douleur à 2 heures**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- **le soulagement des maux de tête à 2 heures**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- **l'utilisation de médicaments de secours**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- **la récidive des maux de tête**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- **les effets indésirables**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

3.2.1.1.2.2. Ibuprofène versus placebo chez les enfants

Ibuprofen vs placebo for the acute treatment of migraine in children
Bibliography: SR Richer 2016 Including Hämäläinen 1997, Lewis 2002

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 aux 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 la confiance du groupe bibliographique 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 2 heures** par rapport au placebo. *(GRADE C)*

Chez les **enfants** souffrant de migraines, **l'ibuprofène** à entraîné **un soulagement de la douleur après 2 heures** chez un plus grand nombre de patients par rapport au placebo. *(GRADE C)*

Chez les enfants souffrant de migraines, il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le placebo pour:
- l'**utilisation de médicaments de secours**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- les **effets indésirables**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

3.2.1.1.2.3. Ibuprofène versus 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) versus l'ibuprofène versus le placebo chez 32 enfants et adolescents. Aucune donnée brute n'a été rapportée et l'étude ne répondait pas aux critères d'inclusion (taille de l'échantillon < 40 par groupe). Le groupe bibliographique l'a donc exclue du présent document.

3.2.1.1.2.4. Ibuprofène vs paracétamol chez les enfants et les adolescents

Ibuprofen vs paracetamol for the acute treatment of migraine in children and adolescents
Bibliography: SR Jeric 2018 Including Hämäläinen 1997

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'etudes 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 la confiance du groupe bibliographique 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.

Chez les **enfants et adolescents** souffrant de migraines, il n'y a **pas de différence** entre l'ibuprofène et le paracétamol pour :
- **l'absence de douleur à 2 heures**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- **le soulagement des maux de tête à 2 heures**. *(GRADE C)*

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.

3.2.1.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources

Le jury se réfère à cette fin aux données de la revue de littérature citée au point 2.3.1.2.

Plus spécifiquement pour :

Paracétamol 2.3.1.2.1.5.
Acide acétylsalicylique 2.3.1.2.2.1., 2.3.1.2.2.5.
AINS 2.3.1.2.3.2., 2.3.1.2.3.5.
Gastroprocinetiques 2.3.1.2.5.2., 2.3.1.2.5.4., 2.3.1.2.5.5.
Vérapamil 2.3.1.2.10.4.
Antidépresseurs : ATC (amitriptyline) et ISRN (venlafaxine) 2.3.1.2.12.11.
Antiépileptiques 2.3.1.2.13.2., 2.3.1.2.13.3., 2.3.1.2.13.12.

3.2.1.2. Avis de l'expert (Valeriani 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Traitement des crises

3.2.1.2.1. Preuves issues de la littérature

Alors que les triptans constituent le traitement de premier choix pour les crises migraineuses chez les adultes, leur utilisation chez les enfants et adolescents est plus limitée car peu de triptans sont autorisés dans cette population. Plus particulièrement, seul le spray nasal sumatriptan 10 mg et le spray nasal zolmitriptan bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché en Europe à partir de l'âge de 12 ans. Ceci explique le fait que le paracétamol et l'ibuprofène soient utilisés en 1ère intention pour le traitement des crises de migraine chez les jeunes enfants, mais souvent aussi chez les adolescents âgés de plus de 12 ans. Alors qu'il n'existe aucun essai randomisé contrôlé (RCT) étayant l'efficacité théorique du paracétamol, deux RCT ont démontré d'une part la supériorité de l'ibuprofène 10mg/kg à la fois versus placebo et versus le paracétamol 15 mg/Kg (Hämäläinen 1997), d'autre part celle de l'ibuprofène 7,5 mg/kg versus placebo (Lewis 2002). D'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont couramment utilisés quand le paracétamol et/ou l'ibuprofène sont inefficaces mais seules quelques études non contrôlées démontrent leur efficacité théorique chez les enfants.

Quant aux triptans, certains RCT (Barbanti 2019) ont démontré l'efficacité théorique du spray nasal sumatriptan 10 mg ou 20 mg mais pas celle de la forme orale. Alors que les résultats sont contradictoires en ce qui concerne l'efficacité théorique de la forme orale de Zolmitriptan utilisée comme thérapie abortive d'une crise migraineuse chez les enfants, l'utilisation du spray nasal est étayée par deux RCT de grande ampleur (Barbanti 2019). L'Agence européenne des médicaments (EMA) n'autorise pas l'utilisation des triptans chez les enfants et les adolescents bien que la sécurité et l'efficacité théorique de ces médicaments soient prouvées, spécialement en ce qui concerne le rizatriptan et l'élétriptan (Barbanti 2019, Vollono 2011). Barbanti et al. (Barbanti 2019) ont constaté que l'efficacité théorique des triptans contre la migraine de l'enfant augmente avec l'âge. Leur hypothèse est que ceci pourrait être dû au fait que chez les enfants plus jeunes, la céphalée de tension est diagnostiquée à tort comme de la migraine. Cette conclusion n'est toutefois pas étayée par les données neurophysiologiques et cliniques qui suggèrent que chez les enfants, la migraine et la céphalée de tension sont probablement des polarités opposées de la même maladie (Pro 2014). Une étude italienne multicentrique intéressante a analysé l'utilisation des analgésiques chez les enfants et adolescents souffrant de céphalées primaires (Toldo 2017). Alors que le paracétamol et l'ibuprofène étaient utilisés respectivement par 76 % et 46 % des patients, les triptans étaient prescrits à un

pourcentage de patients migraineux allant jusqu'à 6%. Si on considère la population adolescente souffrant de migraines, la prévalence de l'utilisation des triptans était de 13 %. Ceci donne à penser qu'en Italie du moins, le faible pourcentage de triptans prescrits à des enfants n'est pas uniquement lié aux restrictions en matière d'autorisation. Par ailleurs, Lindkvist et al. (Lindkvist 2011) ont montré que lorsque l'utilisation du spray nasal de sumatriptan a été autorisée pour les enfants âgés de plus de 11 ans (2003), la prescription hors indication à des enfants plus jeunes (âgés de 6 à 11 ans) a doublé en 2003-2004 et a continué à augmenter en 2007.

3.2.1.2.2. Perspectives d'avenir

En ce qui la recherche actuelle sur les nouveaux traitements de crise, des essais sont menés sur des gépants (ubrogépants et rimégépants) et des ditans (lasmiditan). Tous ces essais sont actuellement en phase de recrutement de patients (www.Clinicaltrials.gov).

3.2.1.2.3. Prise en charge de la crise aiguë chez les enfants et les adolescents

Aucune réponse univoque ne peut être apportée à la question 3b posée au jury (« *Quelle est la prise en charge recommandée des crises de migraine ?* »). La revue de la littérature et les guides de pratique clinique suggèrent d'adopter des stratégies différentes en fonction de l'âge. Ainsi pour les enfants de moins de 12 ans, l'ibuprofène et le paracétamol devraient être privilégiés, avec une légère préférence pour l'ibuprofène au vu des résultats des RCT. Pour les adolescents de plus de 11 ans, les triptans devraient être privilégiés dès le départ, même si l'instance régulatrice limite le choix à deux possibilités : sumatriptan spray nasal 10 mg et rizatriptan spray nasal. Soulignons que pour le spray nasal de sumatriptan, la dose de 10 mg peut être trop faible pour des adolescents dont le poids corporel peut même dépasser celui d'un adulte. En outre, la pratique clinique nous apprend que certains jeunes patients peuvent éprouver des difficultés à utiliser un spray nasal si bien qu'il peut arriver qu'ils demandent une prescription d'AINS.

Les AINS qui ne sont pas de l'ibuprofène ou du paracétamol peuvent bien entendu être administrés aux enfants et adolescents. Le kétorolac, le naproxène et l'indométacine en particulier se sont révélés utiles quand le traitement de première intention était inefficace. Vu le risque de syndrome de Reye, l'aspirine devrait être évitée avant l'âge de 16 ans.

3.2.1.3. Conclusion du jury

Le jury décide de rappeler brièvement les différences entre les critères diagnostiques de la migraine chez l'enfant et l'adolescent et chez l'adulte (pour des différences de présentations plus importantes, le jury se réfère aux lignes directrices mentionnées, telles que la NHG, et aux textes des experts, les Professeurs Valeriani et Schoenen) :

Le tableau clinique est souvent moins clair chez les enfants. Il existe même des formes sans céphalées, comme la migraine abdominale et les vomissements cycliques. Dans ces formes, le risque de migraines avec céphalées à un âge avancé est plus élevé. Différences dans la présentation de la migraine chez l'enfant et chez l'adulte :

- Durée : durée plus courte de la crise chez les enfants, c'est-à-dire de 2 à 72 heures (adultes : de 4 à 72 heures)
- Localisation : fronto-temporale bilatéralement (adultes : unilatéralement)
- Photophobie et phonophobie : souvent déduites du comportement plutôt que de l'anamnèse de l'enfant

- Aura : par exemple, syndrome d'Alice au pays des merveilles avec des perceptions visuelles anormales dans lesquelles les dimensions des parties du corps ou des objets diffèrent : dysmorphies, macropsies et micropsies (Schoenen 2023)

La limite d'âge de 12 ans est utilisée comme transition entre l'enfant et l'adolescent, conformément à l'étude de la littérature réalisée pour cette réunion de consensus. Les auteurs de l'étude de la littérature ont noté que dans les études cliniques, les enfants étaient définis comme étant « âgés de moins de 12 ans » et les adolescents comme étant « âgés de 12 à 17 ans ».

Recommandations du jury pour le traitement de la crise de migraine chez l'enfant et l'adolescent :

- Chez les enfants et les adolescents, le paracétamol et l'ibuprofène sont des traitements des crises de migraine de première intention, avec une préférence pour l'ibuprofène. *(GRADE B, recommandation forte)*
- Pour les adolescents âgés de 12 ans et plus, les triptans peuvent être ajoutés à l'option de traitement des crises par analogie avec le traitement des adultes. *(GRADE C, recommandation forte)*
    - Vu la différence de durée des crises de migraine chez les enfants, il est préférable d'utiliser des triptans à courte durée d'action.
    - Parmi les préparations disponibles en Belgique, seules 2 sont enregistrées (avec des données dans le RCP) à partir de 12 ans, à savoir le sumatriptan et le zolmitriptan intranasal (voir question 6).
    - Une adaptation de la dose est nécessaire en fonction du poids.
    - Comme premiers triptans alternatifs, le rizatriptan et l'élétriptan par voie orale doivent être envisagés, malgré leur coût et leur utilisation hors indication chez les enfants. *(GRADE C, recommandation faible)*
- En règle générale, l'utilisation d'antiémétiques
    - doit être évitée en raison des effets indésirables chez les enfants de moins de 12 ans ou moins de 35 kg. *(Avis d'expert/expert opinion, forte recommandation)* Les formes d'administration non orales (telles que rectale et nasale) du traitement des crises peuvent être préférées en cas de nausées et de vomissements. *(Avis d'expert/expert opinion, forte recommandation)*
    - Pour les adolescents à partir de 12 ans, la dompéridone est à préférer comme antiémétique au métoclopramide, contrairement à la population adulte.

Pour des informations supplémentaires sur la sécurité des médicaments susmentionnés, le jury renvoie au point 2.3.1.2.

Paracétamol : le risque de toxicité grave après un surdosage aigu de paracétamol semble être plus faible chez les enfants que chez les adultes à des doses similaires ; toutefois, l'utilisation chronique de doses suprathérapeutiques chez les enfants a entraîné des surdosages involontaires et une hépatotoxicité grave. (Brayfield 2020)

Acide acétylsalicylique : Enfants de moins de 12 ans : **contre-indiqué.** Chez les enfants, l'utilisation de l'aspirine a été associée à certains cas de syndrome de Reye, ce qui a conduit à restreindre considérablement les indications du traitement à l'aspirine chez les enfants. (Brayfield 2020) Bien qu'une relation de cause à effet n'ait pas encore été établie, l'utilisation de l'aspirine et d'autres salicylates acétylés comme antidouleurs ou antipyrétiques est généralement considérée comme contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans. (Brayfield 2020)
Intoxication : chez les enfants, la somnolence et l'acidose métabolique sont fréquentes ; l'hypoglycémie peut être grave. (Brayfield 2020)

AINS : insuffisance rénale aiguë, surtout en cas de déshydratation (fièvre ou diarrhée) ou en cas de fortes doses. Les anti-inflammatoires tels que l'ibuprofène ne doivent pas être administrés aux enfants

souffrant de déshydratation (par exemple en cas de diarrhée) en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë. D'autre part, lorsqu'on utilise l'ibuprofène chez un enfant qui a de la fièvre ou des douleurs, il faut toujours veiller à ce qu'il soit bien hydraté. (BCFI 2023a)
Une analyse des résultats du traitement de 83.915 enfants a montré que le risque d'hospitalisation pour cause d'hémorragie gastro-intestinale, d'insuffisance rénale ou d'anaphylaxie n'était pas plus élevé chez les enfants recevant de l'ibuprofène que chez ceux recevant du paracétamol. (Brayfield 2020)

Gastroprocinétiques : Risque de troubles extrapyramidaux (surtout chez les enfants et les adolescents). (BCFI 2023a)
Dompéridone : contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans et les adolescents dont le poids corporel est inférieur à 35 kg. (BCFI 2023a)
Métoclopramide : contre-indiqué chez les bébés de moins d'un an et non recommandé chez les enfants et les adolescents. (BCFI 2023a) Ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents en raison du risque accru de troubles extrapyramidaux dans ces groupes d'âge. (BCFI 2023a)
Dans l'UE, l'utilisation du métoclopramide chez les enfants et les jeunes adultes est limitée à une option de seconde ligne pour la prévention des nausées et vomissements retardés causés par la chimiothérapie et le traitement des nausées et vomissements postopératoires établis. (Brayfield 2020)

3.2.2. Quelle est la prise en charge recommandée pour prévenir les crises (chez les enfants et les adolescents) ?

3.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.2.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Les recommandations du SIGN 2022 et du NICE 2021 s'appliquent également aux adolescents en plus des adultes.

Les guides de pratique 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 (≥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.

3.2.2.1.2. Que disent les études ?

3.2.2.1.2.1. 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 Including Wang 2003

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 la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : il n'y avait qu'une seule petite étude avec une randomisation inadéquate.

Chez les **enfants** souffrant de migraines, il n'y a **pas de différence** entre le magnésium et le placebo pour :

- **la fréquence des migraines**. *(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*
- **l'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables**. *(GRADE C (Qualité de preuve 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

3.2.2.1.2.2. Riboflavine versus placebo chez les enfants et adolescents

Riboflavin versus placebo for the prevention of migraine in children and adolescents
Bibliography: SR Locher 2020 Including Bruijn 2010, MacLennan 2008, Talebian 2018

Cette revue systématique réalisée par Locher a recherché toutes les RCT portant sur les traitements pharmacologiques préventifs pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Trois RCT comparant la riboflavine à un placebo ont été trouvées.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique 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.

Chez les enfants souffrant de migraines, il n'y a **pas de différence** entre la riboflavine et le placebo pour :

- **l'efficacité dans la prévention de la migraine**. *(GRADE C)*
- **l'acceptabilité**. *(GRADE C)*

3.2.2.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

Le jury se réfère à cette fin aux données de la revue de littérature citée au point 2.3.1.2.

Plus spécifiquement pour :
Vérapamil 2.3.1.2.10.4.
Antidépresseurs : ATC (amitriptyline) et ISRN (venlafaxine) 2.3.1.2.12.11.
Antiépileptiques 2.3.1.2.13.2., 2.3.1.2.13.3., 2.3.1.2.13.12.

3.2.2.2. Avis de l'expert (Valeriani 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Prophylaxie de la migraine

La prophylaxie vise à minimiser les conséquences de la migraine en réduisant la fréquence et l'intensité des crises. Pour les enfants et les adolescents, elle est indiquée lorsque la fréquence des crises est supérieure à 4 crises par mois ou que la réponse au traitement symptomatique n'est pas satisfaisante. Alors que pour les adultes, le traitement préventif de la migraine a récemment été révolutionné par l'arrivée des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine CGRP ou son récepteur, pour les enfants et adolescents, seuls les « anciens médicaments » peuvent encore actuellement être utilisés.

3.2.2.2.1. L'étude CHAMP

La principale révolution pour la prophylaxie de la migraine de l'enfant a certainement été la remise en question de l'idée qu'un traitement médicamenteux puisse être utile pour les enfants et les adolescents. En effet, en 2017, Power et al. ont publié les résultats d'un RCT multicentrique (Childhood and Adolescent Migraine Prevention – CHAMP) qui n'a pas réussi à démontrer la supériorité de l'amitriptyline et du topiramate versus placebo (Powers 2017a). Comme on s'y attendait, les patients traités avec les médicaments actifs ont ressenti davantage d'effets indésirables que ceux traités par placebo. Bien que la flunarizine (non autorisée par la FDA) n'ait pas été testée, l'efficacité théorique du placebo dépassait 60 %. Par conséquent, une quelconque différence avec un médicament actif est improbable. Certains chercheurs ayant participé à l'étude CHAMP ont suggéré qu'un traitement psychologique, à savoir la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), pourrait être proposé comme prophylaxie de la migraine de l'enfant, vu sa sécurité et son efficacité théorique potentielle (Powers 2017b). L'étude CHAMP a plusieurs qualités. Premièrement, elle a montré l'importance de l'effet placebo chez les enfants. Alors qu'en général, l'effet placebo semble être un obstacle dans les RCT, il pourrait, chez les enfants, améliorer la prise en charge de la migraine. Deuxièmement, elle a forcé les cliniciens à être vigilants quant à la prescription de médicaments, avec de potentiels effets indésirables, et dont l'utilité peut être mise en doute. Néanmoins, avant de renoncer à tout traitement médicamenteux disponible, il conviendrait aussi de tenir compte des limites de l'étude. Premièrement, elle n'a pas inclus les jeunes patients souffrant de migraine chronique, forme qui représente un réel défi thérapeutique pour les cliniciens. Deuxièmement, à l'instar de tous les RCT concernant des enfants, l'étude CHAMP n'a pas tenu compte des variations de l'intensité de la migraine souvent liées à la période de l'année. Vu ce qu'on peut définir comme le « caractère saisonnier » de la migraine chez les enfants et les adolescents, la fréquence des crises est susceptible d'être moins élevée en été que

pendant la période scolaire. Ainsi, les effets d'un quelconque traitement pourraient différer fortement selon qu'il a été débuté en été ou en hiver. À cet égard, il est possible que les observations faites pendant l'étude CHAMP soient liées à l'évolution naturelle de la migraine de l'enfant plutôt qu'à un véritable effet placebo (Colloca 2017). Enfin dans l'étude CHAMP, tant l'amitriptyline (1mg/Kg/jour) que le topiramate (2 mg/kg/jour) ont été utilisés à des doses plus élevées que celles conseillées dans la pratique clinique (respectivement 0,3-0,5 mg/kg/jour et 1-1,5 mg/kg/jour). Ceci aurait pu majorer la prévalence des effets indésirables, et ainsi affecter l'efficacité théorique de ces médicaments.

3.2.2.2.2. Preuves issues de la littérature

Les résultats de l'étude CHAMP ne doivent pas nous faire oublier que des RCT ont corroboré l'efficacité théorique de certains médicaments pour la prophylaxie de la migraine de l'enfant même si, comme nous l'avons déjà vu pour la crise aiguë, il n'y a pas suffisamment d'études fiables (Papetti 2019).
Le traitement préventif qui a obtenu des résultats positifs au plus grand nombre de RCT est le topiramate. Seule l'étude CHAMP n'a pas pu démontrer son efficacité théorique versus placebo (cf. Tableau 7)

Tableau 7. RCT utilisant le topiramate pour les enfants et les adolescents. **En gras**, ceux montrant la supériorité du topiramate versus placebo.

Étude	Posologie	N	Principaux critères de jugement	Résultats
Winner et al., 2005	**2mg/kg/jour vs placebo**	**157** **(6-15 ans)**	**Réduction de la fréquence des crises/mois > 50 %** **> 70 %**	**54,6 % du groupe traité vs 46,9 % pour le groupe placebo (ns)** **32 vs 14 % (p<0,05)**
Winner et al., 2006	**50 mg vs 100 mg vs 200 mg vs placebo**	**51** **(12-17 ans)**	**Réduction de la fréquence des crises/mois > 50 %**	**46 % (P=0,07), 63 % (P=0,02), et 65 % (p=0,04) vs 16 %**
Lakshmi et al. 2007	**100 mg vs placebo**	**44 (8-14 ans)**	**Réduction de la fréquence des crises/mois > 50 %** **Nbre de crises/mois**	**95,2 vs 55 % p<0,05** **4,2 ± 1,9 jour(s) en comparaison avec un placebo (7,4± 5,9 jours ; p<0,05)**
Lewis et al., 2009	**50 vs 100 mg/jour vs placebo**	**85** **(12-17 ans)**	**Réduction de la fréquence des crises/mois > 50 %**	**64,2 % (p<0,05), 83 % (p<0,01) vs 4 %**
Powers et al., 2017	2mg/kg/jour vs placebo	145 (8-17 ans)	Réduction de la fréquence des crises/mois > 50 % Nbre de crises/mois Score PedMidas	55 % vs 61 % (p=0,48) 11,3±5,7 à 4,6±5,3 vs 11,1±6,5 à 5,2±6,5 (p>0,05) 41,2±25 à .14,4±17,3 vs 42,9±26,7 à 19,4±20,8 (p>0,05)

Deux RCT confirment l'efficacité théorique de la flunarizine pour la prophylaxie de la migraine de l'enfant alors que seul un RCT confirme l'efficacité réelle du valproate, et un seul RCT également pour l'amitriptyline (Papetti 2019). Dans notre récent article de synthèse (Papetti 2019), nous avons attribué au topiramate et à la flunarizine un niveau de preuve A tandis que pour l'amitriptyline et le valproate, il s'agissait du niveau B. Notons que l'utilité de plusieurs autres médicaments, entre autres le pizotifène, les bêta-bloquants et tous les alicaments n'est confirmée par aucun RCT (cf. Tableau 8).

Tableau 8. Médicaments habituellement utilisés pour la prophylaxie de la migraine de l'enfant (d'après Papetti 2019)

Classe pharmacologique	Niveau de preuve	Posologie	Effets indésirables
INHIBITEURS CALCIQUES			
Flunarizine	A	5-10 mg/jour	Sédation, vertiges, constipation, augmentation de l'appétit, prise de poids Somnolence, asthénie, prise de poids, dépression et syndrome extrapyramidal
ANTAGONISTES BÊTA-ADRÉNERGIQUES NON SÉLECTIFS			
Propranolol	C	3 mg/kg/jour	Fatigue, humeur dépressive, cauchemars... Effets indésirables moins fréquents : bradycardie, hypotension orthostatique, impuissance, hallucinations, prise de poids
ANTIDÉPRESSEUR TRICYCLIQUE			
Amitriptyline	B	1 mg/kg/jour	Sédation, vertiges, constipation, augmentation de l'appétit, prise de poids
ANTIÉPILEPTIQUES			
Valproate de sodium	B	30 mg/kg/jour	Somnolence, nausée/vomissements, thrombocytopénie, tremblements, alopécie, augmentation de l'appétit, labilité émotionnelle
Topiramate	A	2-3 mg/kg/jour	Paresthésie, somnolence, vertiges, anorexie, acidose métabolique, troubles cognitifs ou troubles de la mémoire
MODULATEURS DE L'ACTIVITÉ SÉROTONINERGIQUE			
Pizotifène	C	1,5 mg/jour	Augmentation de l'appétit, prise de poids, somnolence, vertiges, xérostomie, fatigue, constipation
Cyproheptadine	C	0,2-0,4 mg/kg/jour	Somnolence, épuisement, augmentation de l'appétit, prise de poids, vertiges
NUTRACEUTIQUES			
Hydroxytryptophane	C	100 mg/kg/jour	Nausée, ballonnements Flatulence, selles molles ou diarrhée
Magnésium	C	400-600 mg/jour	Nausée, douleurs abdominales
Pétasite (*petasites hybridus*)	C	100-150 mg	Éructations Démangeaisons de l'œil, diarrhée, dyspnée, somnolence, hépatotoxicité
Riboflavine	C	400 mg/jour	Diarrhée, polyurie
Coenzyme Q10	C	150-300 mg/jour	Nausée et/ou vomissements Dyspepsie, diarrhée Brûlures d'estomac, perte d'appétit, douleur ou inconfort abdominal
Grande camomille - *tanacetum parthenium* (MIG-99)	C	6,25 mg 18,75 mg 3X/jour	Douleur abdominale, ulcère buccal, ballonnements, diarrhée, nausée

3.2.2.2.3. Autres traitements

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) s'est révélée efficace pour traiter les formes chroniques de migraine ; bien que les meilleurs résultats aient été obtenus lorsque cette thérapie était combinée avec un traitement médicamenteux, en particulier l'amitriptyline (Powers 2013).
La toxine botulinique de type A s'est révélée efficace contre la migraine chronique chez les adultes. Son efficacité théorique chez les enfants et les adolescents reste à prouver même si des résultats prometteurs ont été publiés (Papetti 2023).

3.2.2.2.4. Perspectives d'avenir

Concernant les nouveaux médicaments pour la prophylaxie de la migraine, il faut savoir que des études sont en cours pour les anticorps monoclonaux (érénumab, frémanézumab, galcanézumab et

éptinézumab) et les gépants (rimégépant). Tous ces essais sont actuellement en phase de recrutement de patients (www.Clinicaltrials.gov).

3.2.2.2.5. Gestion de la prophylaxie de la migraine chez les enfants et les adolescents

Il est très difficile de répondre à la question 3b posée au jury (« *Quelle est la prise en charge recommandée pour prévenir les crises ?* ». En effet, il existe peu de preuves scientifiques en faveur de l'utilisation des médicaments disponibles, ce qui peut expliquer pourquoi les outils pour soulager la migraine chez les enfants et les adolescents sont largement insatisfaisants. Comme mentionné ci-dessus, en se fondant sur les résultats de l'étude CHAMP, on a proposé d'orienter vers la TCC les enfants ayant besoin d'une approche préventive. Bien qu'il ne faille pas sous-estimer l'utilité de la TCC, la psychothérapie ne peut pas être l'unique moyen de traiter les enfants et les adolescents et cela pour plusieurs raisons. Premièrement, tous les enfants/adolescents et leurs parents n'adhèrent pas à une telle approche, même si son utilité est démontrée le plus clairement possible. Deuxièmement, comme les soins psychologiques ne sont pas toujours pris en charge par les systèmes de santé nationaux, toutes les familles ne peuvent pas en supporter le coût. Troisièmement, tous les psychologues ne sont pas formés à la TCC ou, plus généralement, ils ne sont pas familiarisés avec la migraine de l'enfant. Dans tous ces cas, la psychothérapie a peu de chances de donner des résultats positifs.

Pour conclure, d'après mon expérience personnelle, je dirais qu'il ne faudrait pas renoncer aux médicaments disponibles. Il faut bien entendu toujours prendre en compte les potentiels effets indésirables. Les familles devraient être informées du risque que les médicaments provoquent des événements indésirables et de la manière de les gérer.

Comme cela a déjà été précisé pour les traitements de crise, l'âge est un facteur important pour le choix du médicament à utiliser en prophylaxie. Pour les enfants les plus jeunes, il faudrait envisager de commencer par un alicament. En effet, il ne faut pas déduire de l'absence de RCT en faveur de ces produits qu'ils sont inefficaces. Dès l'âge de 9 ou 10 ans, les médicaments dont l'efficacité théorique est confirmée par la littérature scientifique (topiramate, flunarizine, amitriptyline, et valproate) peuvent être utilisés en première intention. Il faudrait toutefois éviter d'utiliser le valproate comme traitement de première intention chez les jeunes filles en raison de son potentiel effet tératogène.

3.2.2.3. Conclusion du jury

Le jury conclut que pour les jeunes enfants, **âgés de moins de 12 ans**, compte tenu des preuves limitées de la littérature, aucune recommandation ne peut être faite concernant le traitement pharmacologique préventif de la migraine. Le jury conclut donc que le renvoi vers des soins spécialisés est nécessaire pour cette population. *(Avis d'expert/expert opinion, forte recommandation)*

Compte tenu de l'indication plutôt rare d'un traitement préventif de la migraine chez les **adolescents dès l'âge de 12 ans** et du manque d'études qualitatives dans cette population, le jury recommande l'orientation du traitement préventif pharmacologique vers la deuxième ligne.

À partir de l'âge de 12 ans et d'un diagnostic clair de migraine, les adolescents peuvent être traités comme dans la recommandation pour les adultes, sous réserve du respect des informations de sécurité spécifiques au produit concernant cette jeune population. Il s'agit des :

1. Bêta-bloquants

Contre-indication relative en cas d'hypotension orthostatique

2. Sartans

Pas de données pour cette population

3. Vérapamil

Une attention particulière est requise lors de l'utilisation du vérapamil chez les nourrissons dans le contexte d'une sensibilité accrue à l'arythmie. (Brayfield 2020)

4. Flunarizine
    - Une sensibilité accrue aux effets indésirables est signalée chez les enfants, une titration lente est recommandée (cf. tableau 8 Valeriani 2023)
5. Amitriptyline
    - Les antidépresseurs tricycliques ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 6 ans. (Brayfield 2020)
    - Les symptômes de sevrage sont plus courants et plus graves chez les enfants. (Brayfield 2020)
6. Antiépileptiques

a. Topiramate
- Il existe un risque de déshydratation et d'insolation surtout chez les enfants. (BCFI 2023a)
- Une diminution de la transpiration avec hyperthermie a été observée chez les enfants principalement. (Brayfield 2020)

b. Valproate

À éviter chez les jeunes filles en âge de procréer.
- Les transaminases, les lipases et l'hémostase (plaquettes, coagulation) doivent être déterminées avant le début du traitement, et tous les mois pendant les 6 premiers mois chez les enfants. (BCFI 2023a)
- Rapports d'énurésie nocturne chez les enfants. (BCFI 2015c)
- Menstruations irrégulières chez les adolescentes. (BCFI 2023a)

Compte tenu du profil de sécurité, des traitements non pharmacologiques peuvent être recommandés (cf. question 5). Pour cette jeune population, une approche interdisciplinaire est recommandée, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) rassemblant le plus de preuves. *(GRADE A, forte recommandation)*

Le jury tient à souligner que la migraine chez les adolescents ne doit pas être considérée comme un trouble psychosomatique et que les médicaments ont leur place dans le traitement de la migraine sévère dans ce groupe cible.

Sur la base de l'avis d'experts, les nutraceutiques peuvent être envisagés étant donné le profil d'effets indésirables sans danger (cfr. 3.1.2.3.5.). *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation faible)*

3.3. Personnes âgées

3.3.1. Quelle est la prise en charge recommandée des crises de migraine (chez les personnes âgées) ?

3.3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.3.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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.

3.3.1.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient pas de données spécifiques sur les études portant sur les personnes âgées.

À cet égard, le groupe se réfère aux aspects sur la **Sécurité cardiovasculaire chez les patients migraineux âgés**, au point 2.3.1.1., et à **l'Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources**, citées à la question 2.3.1.2.

Plus spécifiquement pour :

Acide acétylsalicylique 2.3.1.2.2.5
AINS 2.3.1.2.3.5
Gastroprocinetiques 2.3.1.2.5.2., 2.3.1.2.5.4., 2.3.1.2.5.5
Bêta-bloquants 2.3.1.2.8.5.
Sartans 2.3.1.2.9.4.
Vérapamil 2.3.1.2.10.4.
Antidépresseurs : ATC (amitriptyline) et ISRN (venlafaxine) 2.3.1.2.12.3., 2.3.1.2.12.4., 2.3.1.2.12.5., 2.3.1.2.12.11.
Antiépileptiques 2.3.1.2.13.3., 2.3.1.2.13.12.

3.3.1.2. Avis de l'expert (Vandenheede 2023) *(texte complet voir Brochure orateurs)*

Prise en charge des crises de migraine chez la personne âgée

Les recommandations de prise en charge de la crise migraineuse chez la personne âgée restent les mêmes que chez l'adulte. Les antalgiques doivent être pris le plus précocement possible dans la crise. La voie d'administration dépendra des signes d'accompagnement et surtout de la présence

fréquente de nausées et/ou vomissements (voie nasale, SC, ou rectale). Pour la personne âgée souffrant de crises fréquentes, l'éducation doit aborder également le risque de développement de céphalées par surconsommation médicamenteuse. Il est nécessaire et primordial d'insister chez cette population, à plus haut risque d'effets secondaires (insuffisance rénale et/ou hépatique, pathologie gastrique ulcéreuse, pathologie cardio-vasculaire), de limiter la prise des antalgiques à 2 jours par semaine ; et de ne pas prendre d'antalgiques sans ordonnances.

Dans cette population, l'anamnèse portera non seulement sur la pathologie migraineuse mais également sur les maladies concomitantes, les antécédents médico-chirurgicaux et le traitement en cours. Ces données permettront d'orienter au mieux le choix des traitements.
L'examen clinique doit, encore plus que chez les autres patients, être complet avec prise de tension artérielle systématique et examen neurologique et général de manière à exclure les céphalées secondaires : céphalées de présence tumorale, artérite temporale de Horton, etc.

Il est également à préciser que la migraine tend à diminuer avec l'âge et que la prévalence de la migraine dans la population âgée est moins importante que chez l'adulte. La migraine avec aura peut présenter une évolution différente et notamment après la ménopause chez la femme âgée, avec parfois une aggravation de la fréquence des crises avec aura et régulièrement des auras non suivies de céphalées. Jusqu'à présent aucune traitement de crise n'a été démontré efficace pour diminuer la durée et l'intensité des auras migraineuses.

Il est également important de revoir l'hygiène de vie : repas régulier, insister sur une hydratation régulière dans cette population (sensation de soif diminuant avec l'âge), évaluer le sommeil, insister sur une activité physique régulière.

1. **Paracétamol (avec ou sans caféine)**

Le paracétamol peut être proposé en première ligne en cas de contre-indication aux AINS (HTA modérée à sévère, insuffisance rénale sévère, pathologie gastrique ulcéreuse, insuffisance hépatique sévère) en limitant la prise à deux jours par semaine. Dose de 500 à 1.000 mg en une prise.

2. **Ibuprofène (et autres AINS)**

Les AINS dont l'ibuprofène reste le traitement de première ligne en l'absence de contre-indication (HTA modérée à sévère, insuffisance rénale, pathologie gastrique ulcéreuse, maladie inflammatoire de l'intestin), en association éventuellement avec caféine (sauf en cas de tendance à tachycardie, ou si pathologie rythmique cardiaque connue). Dose de 400 à 600 mg en une prise.

3. **Acide acétylsalicylique**

Plutôt déconseillé en prise régulière vu le risque plus important de saignements gastro-intestinaux dans cette population plus à risque. Contre-indication en cas de prise d'autres anti-agrégants plaquettaires et d'anticoagulants ; dont la fréquence de prescription s'accroit avec l'âge.

4. **Antiémétique**

L'association avec un anti émétique comme la dompéridone peut s'envisager en l'absence de contre-indication cardiaque (risque d'allongement de l'intervalle QT). En cas de nausées et surtout de vomissements fréquents, envisager une autre voie d'administration si possible. Dans le cas contraire, un avis cardiologique doit être demandé en préalable en posant la question de manière précise : « y a-t-il une contre-indication à la dompéridone selon l'intervalle QT de ce patient ? ».

Le métoclopramide peut être envisagé avec plus de risque d'effets secondaires centraux (dyskinésies tardives, tremblement de repos/extra-pyramidal).

5. Triptans

Les études cliniques avec les triptans excluaient la population cible (>65 ans).

En l'absence de facteurs de risque cardio-vasculaires et de pathologie cardiaque, il n'y aurait cependant pas de contre-indication à l'utilisation de triptan ; en assurant une surveillance clinique plus importante que chez l'adulte (suivi tensionnel notamment). Débuter par les triptans remboursés : zolmitriptan 2,5 mg, sumatriptan 50 mg (voire 100 mg), naratriptan 2,5 mg. Si nécessaire, l'almotriptan 12,5 mg, l'élétriptan 40 mg ou le rizatriptan 10 mg peuvent être proposés en cas d'échec des précédents mais ils ne sont pas génériqués en Belgique et donc non remboursés.

6. Gépants

Actuellement seul le rimégépants 75 mg est commercialisé en Belgique (non remboursé) et indiqué en traitement de crise comme en traitement préventif. Ce traitement serait une alternative aux triptans en cas de non réponse aux autres traitements de crise (paracétamol, AINS, triptans) et/ou de contre-indications cardio-vasculaires à ces traitements. Aucune donnée à long terme sur la sécurité cardio vasculaire n'est cependant disponible actuellement.

3.3.1.3. Conclusion du jury

Le jury conclut que les ajustements pour la population plus âgée par rapport aux recommandations pour adultes ci-dessus sont basés sur les comorbidités et les interactions avec les médicaments plutôt que sur l'âge. Compte tenu du risque plus élevé d'effets indésirables et de contre-indications, les traitements non pharmacologiques doivent être envisagés dans un premier temps dans cette population plus âgée (cf. Question 5). La vigilance s'impose en raison de la prévalence plus élevée des céphalées secondaires dans cette population (30 % contre 10 % dans la population adulte) et des CSM.

En ce qui concerne la médication recommandée, la même approche que dans la population adulte peut être utilisée, avec une attention particulière aux contre-indications, aux effets indésirables, aux comorbidités et à l'accumulation lente de médicaments. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Le jury souhaite souligner que l'acide acétylsalicylique n'est pas retenu dans cette population vu le profil de sécurité. Parmi les antiémétiques, la dompéridone est préférée en raison du risque accru de troubles extrapyramidaux que présentent les autres antiémétiques dans la population plus âgée. *(GRADE C, recommandation forte)*

3.3.2. Quelle est la prise en charge recommandée pour prévenir les crises (chez les personnes âgées) ?

3.3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.3.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

L'étude de la littérature n'inclut pas de données spécifiques sur la prise en charge préventive des crises de migraine. Le jury se réfère donc aux données de l'étude de la littérature citée à la question 3.3.1 à cet effet.

3.3.2.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient pas de données spécifiques sur les études portant sur les personnes âgées.

À cet égard, le jury se réfère aux aspects sur la **Sécurité cardiovasculaire chez les patients migraineux âgés**, au point 2.3.1.1., et à **l'Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources**, citées à la question 2.3.1.2.

Plus spécifiquement pour :

Acide acétylsalicylique 2.3.1.2.2.5
AINS 2.3.1.2.3.5
Gastroprocinetiques 2.3.1.2.5.2., 2.3.1.2.5.4., 2.3.1.2.5.5
Bêta-bloquants 2.3.1.2.8.5.
Sartans 2.3.1.2.9.4.
Vérapamil 2.3.1.2.10.4.
Antidépresseurs : ATC (amitriptyline) et ISRN (venlafaxine) 2.3.1.2.12.3., 2.3.1.2.12.4., 2.3.1.2.12.5., 2.3.1.2.12.11.
Antiépileptiques 2.3.1.2.13.3., 2.3.1.2.13.12.

3.3.2.2. Avis de l'expert (Vandenheede 2023) *(texte complet voir Brochure orateurs)*

3.3.2.2.1. Traitement préventif de la migraine chez la personne âgée

Les mêmes remarques que pour les traitements de crise s'appliquent pour la population âgée : anamnèse prenant en compte les maladies concomitantes, les antécédents médico-chirurgicaux et le traitement en cours. L'ensemble de ces données pourra parfois fortement limiter les possibilités de traitement que nous pourrons proposer à cette population.
Les mêmes recommandations d'indication de traitement de fond que la population adulte s'appliquent à cette population.

L'indication d'un traitement de fond se discutant au cas par cas, prenant en compte :

- La fréquence des crises
- L'invalidité induite par les crises (arrêt des activités ménagères, sociales, familiales et/ou professionnelles)
- L'efficacité des traitements de crise
- La préférence du patient

Dans cette population plus fragile, il faudra éventuellement envisager un schéma d'instauration plus lent de manière à assurer une meilleure tolérance aux traitements et également un suivi plus rapproché (via médecin traitant notamment) pour s'assurer de cette tolérance pharmacologique et dépister la survenue d'éventuels effets secondaires.
La collaboration avec le médecin traitant sera de la plus grande importance dans cette population plus fragile.

1. Traitements non pharmacologiques

La vitamine B2 peut être proposée en traitement préventif sans restriction.
Les appareils de stimulation transcutanée du nerf trijumeau peuvent également être proposés.

2. Bêta-bloquants

La limitation de l'utilisation de ce traitement sera les maladies concomitantes (pathologie rythmique cardiaque : bradycardie – bloc auriculo-ventriculaire, hypotension, bronchopneumopathie chronique obstructive avec hyperréactivité bronchique notamment). Le métoprolol 95 mg ½ à 1 comprimé le matin (plus sélectif) sera préféré au propranolol 40 mg ½ à 1 comprimé 2 fois par jour (moins sélectif).

3. Candésartan

Le candésartan peut être proposé en restant vigilant à la tolérance tensionnelle et en s'assurant que la fonction rénale est correcte au départ avec suivi si nécessaire (fonction rénale, kaliémie, prudence si sténose d'artère rénale connue dans le cadre d'une hypertension artérielle). Le traitement sera débuté à la dose de 4 mg le matin pendant 2 semaines puis 8 mg le matin. La posologie ultérieure sera discutée lors de la visite de suivi selon l'évolution, la réponse clinique, la tolérance et le contrôle biologique (fonction rénale et kaliémie).

4. Antiépileptiques

L'acide valproïque et le topiramate peuvent être proposés en restant vigilant par rapport aux effets secondaires comme cela est le cas dans la population adulte. Il n'y a pas d'études sur ces traitements dans cette population. Les contre-indications au topiramate sont les antécédents de lithiases rénales, une insuffisance rénale, une dépression sévère. Les contre-indications à l'acide valproïque sont une insuffisance hépatique, une thrombocytopénie.

Il y a un risque plus fréquent d'effets cognitifs dans cette population : confusion, bradypsychie, manque du mot.

Une surveillance biologique sera à assurer en cas de prise d'acide valproïque : transaminases, plaquettes, coagulation.

Le topiramate sera instauré de manière lente jusqu'à la dose de 25 mg 2 fois par jour (12.5 mg le soir pendant 7-10 jours, 12.5 mg matin et soir pendant 7-10 jours ; 12.5 mg matin et 25 mg le soir pendant 7-10 jours puis 25 mg matin et soir). L'acide valproïque sera également instauré de manière lente jusqu'à 500 mg le soir (250 mg le soir pendant 2 semaines puis 500 mg le soir). La posologie ultérieure

sera discutée lors de la visite de suivi selon l'évolution, la réponse clinique, la tolérance et éventuellement un dosage sérique (pour l'acide valproïque pour ce dernier point).

5. Antidépresseurs

5.1. Amitriptyline

Ce traitement peut être envisagé mais certaines contre-indications sont à retenir (glaucome à angle fermé, prostatisme, troubles du rythme cardiaque). Par ailleurs, le risque de confusion et d'hallucinations (effet anticholinergique) sera plus important dans cette population et nécessite de mettre en garde le patient et son entourage.

Le traitement sera débuté à petites doses (préparation magistrale par la pharmacie si nécessaire, de comprimés à 5 mg) 1 heure avant le coucher. La posologie ultérieure sera discutée lors de la visite de suivi selon l'évolution, la réponse clinique, la tolérance et la surveillance de la tension artérielle (risque d'hypotension orthostatique).

5.2. Venlafaxine

Ce traitement peut être proposé avec nécessité de mettre en garde le patient qu'il ne faut pas arrêter ce traitement de manière brutale (symptômes de sevrage). Il y a également un risque accru d'hyponatrémie surtout si prise concomitante avec des diurétiques. La dose sera à diminuer en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique sévère.

Le traitement sera débuté à 37,5 mg le matin pendant 4 semaines et ensuite majoré à 75 mg. La posologie ultérieure sera discutée lors de la visite de suivi selon l'évolution, la réponse clinique et la tolérance.

6. Flunarizine

Ce traitement peut être proposé mais pas de traitement à long terme (risque de syndrome extra pyramidal). Il y a également un risque de survenue de symptômes dépressifs et une éventuelle prise de poids.

7. Anticorps anti-CGRP

Il n'y a pas de contre-indication différente dans cette population par rapport à la population adulte (Sacco 2022).

Cependant l'hypertension artérielle mérite une attention particulière car ce traitement peut apporter une hausse tensionnelle (Ashina 2021, De Vries Lentsch 2022).

Devant la notion de risque de retard de cicatrisation et/ou de consolidation de fracture (Chua 2022, Majima 2019) il faut également être vigilant sur ce point (car pas de données actuellement disponibles à ce sujet) dans cette population plus à risque de chute avec fracture (ostéoporose), ou d'interventions chirurgicales plus lourdes.

L'attention doit également être portée par rapport au risque de constipation qui semble plus fréquent avec l'érénumab même si lors d'un traitement au long cours la survenue de la constipation tend à diminuer (Ashina 2021). Une hydratation correcte ainsi qu'une activité physique s'imposent à nouveau pour diminuer la survenue de cet effet secondaire.

8. Toxine botulique

Ce traitement peut être proposé en cas de migraine chronique et après échec à au moins deux traitements de fond. La seule contre-indication est la myasthénie comme dans population adulte.

3.3.2.2.2. Risque vasculaire et population âgée (McKinley 2021, Li 2022)

Aucune conclusion ne me semble pouvoir être tirée de ces publications par rapport aux risques vasculaires éventuels liés aux traitements antimigraineux (de crise et/ou de fond). Biais de sélection important notamment concernant le risque vasculaire moindre en cas de prise de triptans (traitements prescrits chez les patients sans antécédents vasculaires ou avec les facteurs de risque vasculaire les moins importants).

Il faudrait des études observationnelles, prospectives étudiant le risque vasculaire dans cette population à risque ; ainsi que l'effet éventuel des traitements de crises et préventif sur ces risques vasculaires.

On retiendra juste un risque d'accident vasculaire cérébral ischémique plus important chez les migraineux que les non migraineux (risque relatif 1,2 à 1,5) et pas de maladie coronarienne.

3.3.2.3. Conclusion du jury

Le choix de commencer un traitement préventif dépend du patient. Le jury suit la recommandation de l'expert selon laquelle, dans la population plus âgée, la dose doit être augmentée lentement et l'état clinique doit être surveillé de près. Dans cette population, il faut également tenir compte de la sensibilité accrue aux effets indésirables et des contre-indications possibles en cas de comorbidités. Voir question 2.

Dans le tableau 9, le jury fait un résumé de quelques traitements avec leur dose suggérée et leur schéma d'instauration chez la population âgée, en prenant en compte les effets indésirables et les contre-indications, cf. question 3.1.2.

Tableau 9. Quelques traitements avec leur dosage suggéré et leur schéma d'instauration chez la population âgée, leurs effets indésirables et leurs contre-indications

Population âgée	Effets indésirables	Précautions particulières	Contre-indication	Dose	Recommandation
Bêta-bloquant		Hypotension orthostatique	Bradycardie, bloc AV, hypotension et BPCO avec hyperréactivité des voies respiratoires	Métoprolol 95 mg (½ à 1 comprimé) Propranolol 40 mg (½ à 1 comprimé)	Preuves faibles – recommandation forte
Candésartan		Commencer par une faible dose. Suivi de la fonction rénale et de la kaliémie.	Sténose des artères rénales	Commencer par 4 mg le matin pendant 2 semaines, et puis 8 mg. Pour la suite, en fonction de la tolérance.	Avis d'expert/expert opinion
Valproate	Effets cognitifs indésirables	Suivi de la tension artérielle + tests hépatiques	Atteinte hépatique, thrombocytopénie		Avis d'expert/expert opinion
Topiramate	Effets cognitifs indésirables		Néphrolithiase, insuffisance rénale, dépression		Avis d'expert/expert opinion
Amitriptyline	Effets cognitifs indésirables et hallucinations	Commencer par une faible dose. Suivi de la tension artérielle	Glaucome par fermeture de l'angle, prostatisme, troubles du rythme cardiaque	Commencer par 5 à 10 mg le soir	Avis d'expert/expert opinion
Flunarizine	Dépression, prise de poids	Risque de signes extrapyramidaux en cas d'utilisation à long terme			Avis d'expert/expert opinion
Anticorps monoclonaux anti-CGRP	Hypertension artérielle Constipation	Pas de données chez les 65 ans et plus			Avis d'expert/expert opinion
Gépants (Rimégépant)		Pas de remboursement. Pas de données à long terme.			Avis d'expert/expert opinion

3.4. Migraine menstruelle

3.4.1. Quelle est la prise en charge recommandée des crises de migraine menstruelles ?

3.4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.4.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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.

3.4.1.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient pas de données spécifiques sur les études portant sur la migraine menstruelle.

3.4.1.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources

Le jury se réfère à cette fin aux données de la revue de littérature citée au point 2.3.1.2.

3.4.1.2. Avis de l'expert (Terwindt 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

3.4.1.2.1. Résumé

La migraine est une maladie cérébrale qui survient trois fois plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes. Des changements sont également observés au cours de la vie d'une femme. La migraine sans aura s'améliore souvent pendant la grossesse, tandis que les femmes migraineuses remarquent une détérioration en période de périménopause. Les fluctuations hormonales jouent ici un rôle, mais la physiopathologie exacte est encore inconnue. La diminution des œstrogènes peu avant les règles est potentiellement susceptible d'abaisser le seuil de déclenchement d'une crise migraineuse. Les crises de migraine s'observent dès lors plus fréquemment pendant les deux jours précédant le premier jour des règles jusqu'à trois jours après. Ces crises, appelées périmenstruelles, sont plus graves et durent plus longtemps. De ce fait, la céphalée réapparaît fréquemment après l'ingestion d'un triptan (« récidive »), parce que le délai de demi-vie du triptan est trop court pour la

durée de la crise migraineuse. La nécessité d'un traitement (hormonal) spécifique aux femmes pour la migraine est dès lors grande.

3.4.1.2.2. Caractéristiques de la migraine

La migraine est une maladie cérébrale épisodique multifactorielle qui se caractérise par des crises de céphalée récurrentes. Lors de celles-ci, une photo- et une phonophobie peuvent apparaître, ainsi que des nausées et/ou des vomissements. Une crise dure entre 4 et 72 heures, est localisée d'un côté de la tête et se définit le mieux comme une céphalée modérée à sévère, de nature battante ou lancinante. L'intensité augmente souvent à l'effort, ce qui a pour effet que les patients évitent toute activité physique pendant une crise (migraine sans aura). (Headache Classification Committee 2018)

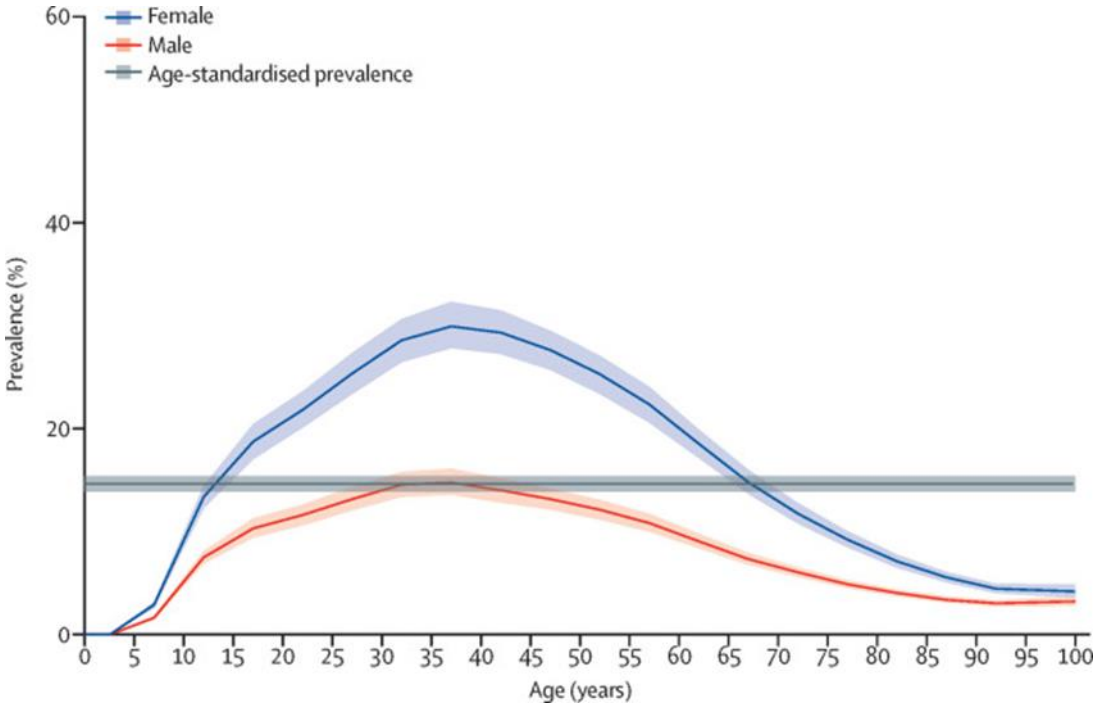
Une grande partie des patients migraineux éprouve des symptômes prodromiques avant l'apparition de la céphalée, tels que de la fatigue, des bâillements, une fringale pour un certain aliment ou une raideur dans la nuque. Ceux-ci peuvent déjà se manifester jusqu'à 48 heures avant l'apparition de la céphalée et/ou de la phase d'aura. Le seuil pour le déclenchement d'une crise migraineuse semble être influencé par une interaction complexe de facteurs internes et externes. Comme facteur interne, on évoque une prédisposition génétique, mais des fluctuations dans les taux d'hormones sexuelles semblent aussi jouer un grand rôle. Des facteurs externes souvent rapportés sont le stress, l'alcool, le manque de sommeil, certains types d'aliments, le fait de sauter un repas et les changements météorologiques. Il n'a toutefois pas été démontré de façon univoque que ces facteurs peuvent effectivement déclencher une crise migraineuse. (van Casteren 2021a) Le stress n'est pas une cause de migraine, mais le risque d'une crise de migraine augmente pendant le relâchement qui suit une période de stress. (Lipton 2014) Un exemple bien connu de cela est la migraine dite « du week-end », qui survient en fin de semaine après une semaine de stress potentiel au travail.

Environ un patient sur trois manifeste une aura préalablement à la céphalée. Il peut s'agir de troubles visuels, sensoriels, de l'élocution/du langage et (rarement) moteurs. Une aura commence presque toujours par des symptômes visuels, lors desquels les patients voient des scintillements, des éclairs, des taches ou d'autres images. Ces phénomènes s'étendent progressivement pendant 5 minutes ou davantage. 2 symptômes d'aura ou plus peuvent également apparaître successivement. Chaque symptôme individuel d'aura dure de 5 à 60 minutes. Souvent, au moins un symptôme d'aura est présent unilatéralement. La phase entre les symptômes d'aura et la céphalée dure généralement 60 minutes au maximum, mais une aura peut également se manifester sans céphalée (migraine avec aura sans céphalée migraineuse). (Headache Classification Committee 2018)

3.4.1.2.2.1. Différences entre les hommes et les femmes

Avant la puberté, la prévalence de la migraine chez les garçons et les filles est à peu près identique, mais après les premières règles la prévalence chez les jeunes filles augmente. La prévalence vie-entière de la migraine chez les femmes est de 33 %. C'est presque trois fois plus que chez les hommes, chez qui la prévalence vie-entière est de 13,3 %. (Launer 1999) Cette différence se manifeste principalement pendant la période de fécondité, avec un pic de prévalence dans la catégorie d'âge de 30 à 40 ans. Enfin, les écarts de prévalence se réduisent au cours de la période de postménopause. Néanmoins, les femmes conservent une prévalence supérieure à celle des hommes, même après l'âge de 70 ans (figure 30). (GBD 2016 Headache Collaborators 2018)

Figure 30. Prévalence vie-entière de la migraine, basée sur les chiffres de la Global Burden of Disease Study (GBD 2016 Headache Collaborators 2018) et de l'étude néerlandaise GEM (Launer 1999)



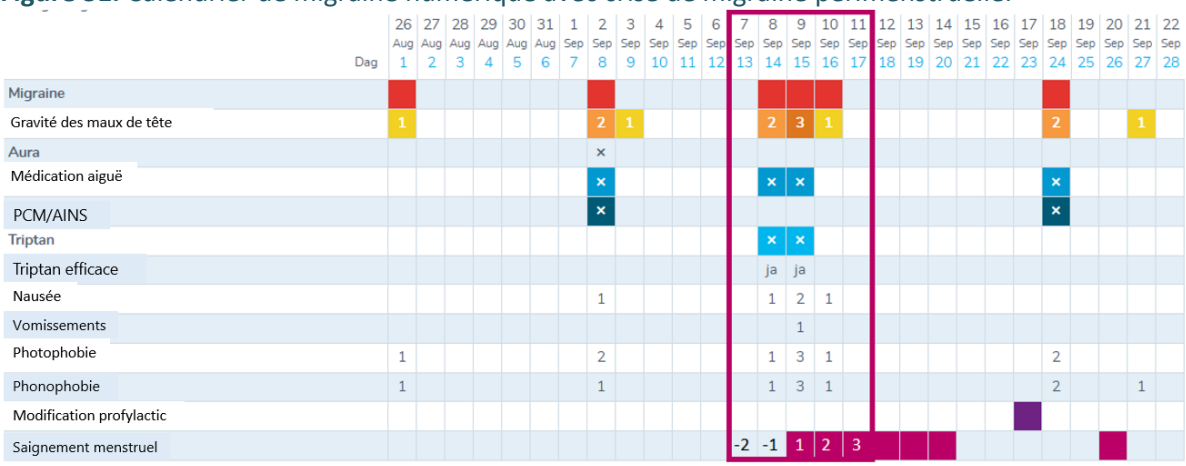
Outre la prévalence plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes, la charge de morbidité est également plus importante chez les femmes. Dans l'étude Global Burden of Disease 2019, la migraine figure même en deuxième place des maladies les plus invalidantes au monde, voire en première place parmi les jeunes femmes entre 15 et 49 ans. (GBD 2016 Headache Collaborators 2018) La fréquence et l'intensité des crises sont supérieures chez les femmes et les crises s'accompagnent plus souvent de symptômes connexes tels que photophobie, phonophobie, nausées, vomissements et allodynie cutanée. (Vetvik 2017) Les crises de migraine durent également plus longtemps chez les femmes que chez les hommes. Les femmes courent en outre un risque accru de contracter une migraine chronique et une céphalée par surconsommation de médicaments (CSM). On parle de migraine chronique lorsqu'un patient, pendant une période de 3 mois consécutifs, connaît ≥ 15 jours de céphalées par mois, dont ≥ 8 jours de migraine. Les femmes signalent également plus souvent une productivité réduite au travail ou dans les tâches ménagères et renoncent plus souvent à des activités sociales. Bien que le nombre de consultations pour une migraine soit plus élevé chez les femmes que chez les hommes, la probabilité d'un traitement est plus grande chez les hommes migraineux. (Burch 2019) Les femmes migraineuses souffrent plus souvent de troubles anxio-dépressifs que les hommes migraineux. Des études précédentes ont découvert une association bidirectionnelle entre migraine et dépression. Celle-ci suggère qu'une cause pathogénétique commune est à l'origine des deux affections, plutôt qu'une affection soit la conséquence de l'autre. (Stam 2010)

3.4.1.2.2.2. Diagnostic de la migraine menstruelle

Le risque de connaître une crise de migraine est le plus grand pendant la période des 2 jours précédant le premier jour des règles jusqu'aux 3 premiers jours des règles (j-2 à j+3 inclus du cycle menstruel). Une crise de migraine pendant cette fenêtre est appelée crise de migraine périmenstruelle. Lorsqu'une crise de migraine périmenstruelle survient pendant deux cycles menstruels sur trois, on parle selon les critères de l'ICHD-3 de migraine menstruelle. (Headache Classification Committee 2018) Avant la ménopause, environ 60 % des femmes migraineuses souffrent de migraine menstruelle. Une distinction est faite entre la migraine menstruelle pure, lorsque les crises surviennent exclusivement pendant les règles, et la migraine liée à la menstruation, lorsque les crises surviennent également à d'autres moment du cycle menstruel. La migraine

menstruelle pure est toutefois un phénomène extrêmement rare. C'est pourquoi il est plus pertinent d'établir une distinction entre une migraine menstruelle ou pas. Pour poser le diagnostic, il importe d'utiliser des calendriers de migraine, qui surveillent également le cycle menstruel (figure 31). Une étude récente révèle que 80 % des femmes pensent souffrir de migraines menstruelles. Lorsque ces femmes tiennent un calendrier de migraine, il s'avère que c'est le cas pour deux de ces femmes sur trois. Parmi les femmes qui d'elles-mêmes pensaient ne pas souffrir de migraine menstruelle, deux sur trois répondent aux critères d'une migraine menstruelle après la tenue d'un calendrier de migraine (données non publiées, Verhagen et al.). Il s'avère donc non fiable en pratique de confier le diagnostic de la migraine menstruelle à la patiente elle-même sans utiliser les données d'un calendrier.

Figure 31. Calendrier de migraine numérique avec crise de migraine périmenstruelle.[9]



3.4.1.2.2.3. Différences entre crises de migraine périmenstruelles et non périmenstruelles

La durée moyenne des crises de migraine périmenstruelles est de 35 à 44 % supérieure à celle des crises non-périmenstruelles. (van Casteren 2021c) Les crises de migraine périmenstruelles sont également d'une intensité douloureuse plus élevée et s'accompagnent d'une moins bonne accoutumance à la douleur. Par ailleurs, les récidives sont plus fréquentes (réapparition ou aggravation des céphalées dans les 24 heures suivant la prise d'un médicament de crise malgré une réponse initiale au traitement). De ce fait, la prise de triptans lors d'une crise doit être répétée, de sorte que les femmes migraineuses courent à nouveau un risque accru de surconsommation de médicaments.

3.4.1.2.3. Physiopathologie

La céphalée qui apparaît lors d'une crise de migraine est due à l'activation du système trigéminovasculaire. Celui-ci est constitué d'afférences nociceptives du trijumeau entourant les vaisseaux sanguins du crâne. La façon précise dont ce système est activé est encore en grande partie inconnue. Il est probable que des modifications du tronc cérébral et de l'hypothalamus jouent un rôle important. (Charles 2018) Le système trigéminovasculaire peut être activé par une dépression corticale envahissante (DCE, en anglais « cortical spreading depolarisation » ou CSD). Il s'agit d'une vague de dépolarisation envahissant le cortex, qui est considérée comme le substrat électrophysiologique de l'aura migraineuse. Lors d'une activation du système trigéminovasculaire, les afférences du trijumeau, le ganglion trigéminal et le noyau caudal trigéminal (NCT) sont activés dans le tronc cérébral. Le peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP en anglais) est un neurotransmetteur majeur dans cette transmission de signaux. Depuis le NCT, l'information est ensuite transmise au thalamus, où se relaient toutes les informations sensibles. Le traitement de ces informations est influencé par les systèmes de modulation de la douleur qui peuvent faciliter ou

inhiber la nociception. Une conscientisation de la douleur apparaît ensuite dans le cortex. Le CGRP est un vasodilatateur puissant et un modulateur de la nociception cérébrovasculaire. En outre, une infusion de CGRP chez les patients migraineux peut déclencher une crise de migraine. C'est pourquoi il est présumé que le CGRP joue un rôle important dans la physiopathologie de la migraine.

3.4.1.2.3.1. Influence des fluctuations hormonales

Des études cliniques et épidémiologiques suggèrent un rôle prédominant des hormones sexuelles chez les patients migraineux. La menstruation est un facteur important qui abaisse le seuil migraineux. Les fluctuations hormonales en période de périménopause s'accompagnent également d'une sensibilité accrue à la migraine. En revanche, pendant la grossesse, une amélioration de la migraine est souvent rapportée. (van Casteren 2020) On sait donc que les hormones sexuelles influencent la sensibilité des femmes aux crises de migraine, mais on comprend encore mal le mécanisme physiopathologique sous-jacent. Il est présumé que la brusque diminution des œstrogènes avant les règles peut déclencher une crise de migraine. Une étude sur des femmes migraineuses en phase de préménopause évoque une diminution plus rapide des œstrogènes conjugués dans l'urine par rapport aux valeurs contrôles. (Pavlović 2016) Cette même étude n'a constaté aucune différence entre les concentrations de pic ou les concentrations journalières moyennes en œstrogènes. Une autre étude a certes constaté un taux d'estradiol sérique moins élevé aux jours 19-21 du cycle menstruel (phase lutéale) chez des femmes souffrant de migraine menstruelle, mais aucune différence au début des règles. (Ibrahimi 2015) Les deux études n'ont découvert aucune différence dans les concentrations de progestérone pendant la phase lutéale ou au début des règles. Une diminution du taux d'œstrogènes sérique survient également pendant l'ovulation, mais cette diminution ne semble présenter aucun lien consistant avec l'apparition de crises de migraine. Il est possible que les concentrations croissantes de progestérone, ou le métabolite alloprégnanolone, jouent un rôle protecteur. Il est toutefois probable que le rapport entre les différentes hormones sexuelles soit plus important que les concentrations sériques en soi.
Les concentrations en œstrogènes semblent aussi avoir une influence sur la dépression corticale envahissante (DCE), qui est considérée comme le mécanisme sous-jacent de l'aura migraineuse (voir le paragraphe sur la physiopathologie). Des taux élevés d'œstrogènes augmentent la sensibilité à la DCE. (Chauvel 2018) Ceci pourrait expliquer pourquoi les crises de migraine périmenstruelles chez les femmes souffrant de migraine menstruelle (lors desquelles, justement, les œstrogènes diminuent) sont moins souvent associées à une aura.

3.4.1.2.3.2. CGRP et hormones

Les effets du CGRP sont influencés par les hormones sexuelles, comme l'estradiol et la progestérone. Les taux de CGRP dans le plasma sont plus élevés chez les femmes qui prennent la pilule contraceptive par rapport à celles qui ne la prennent pas (et aux hommes). (de Vries Lentsch 2021) Les taux de CGRP augmentent aussi pendant la grossesse, les concentrations les plus élevées étant observées au cours du troisième trimestre. Le CGRP est également associé à des symptômes vasomoteurs, comme les bouffées de chaleur. Le CGRP joue aussi un rôle protecteur lors d'accidents ischémiques, et intervient probablement dans la prévention de l'ischémie cardiaque chez les femmes. (de Vries Lentsch 2021) C'est pourquoi des recherches supplémentaires sont nécessaires sur la sécurité des nouveaux inhibiteurs préventifs du CGRP (voir le paragraphe consacré au traitement), en accordant une attention aux femmes.

3.4.1.2.4. Migraine au cours de la vie d'une femme

3.4.1.2.4.1. Grossesse et allaitement

La majorité des femmes rapporte une diminution de la fréquence des migraines pendant la grossesse et la période d'allaitement. (van Casteren 2020) L'augmentation progressive des taux de

progestérone et d'estradiol dans le plasma en est probablement responsable. Pendant le premier trimestre de grossesse, 47 % des femmes rapportent une amélioration de la fréquence des migraines, un taux qui grimpe à 83 % et 87 % pendant, respectivement, le deuxième et le troisième trimestre. Certaines femmes ne connaissent même plus aucune crise (11 % pendant le premier trimestre, 53 % pendant le deuxième et 59 % pendant le troisième trimestre). Cette amélioration de la migraine est plus fréquemment rapportée chez les femmes migraineuses sans aura (60-90 %) par rapport aux femmes migraineuses avec aura (49 %). Seule une petite partie des femmes constate une aggravation de la migraine (8 %) ou une réapparition de la migraine (3-6 %) pendant la grossesse. (Granella 2000)

3.4.1.2.4.2. La (péri)ménopause

La périménopause est la période qui précède la ménopause, lors de laquelle les menstruations fluctuent, jusqu'à un an après les dernières règles. On parle de ménopause un an après les dernières règles. La phase de périménopause est un facteur de risque important pour l'aggravation d'une migraine préexistante. Une aggravation des symptômes migraineux en période de périménopause s'observe principalement chez les femmes souffrant de migraine menstruelle. Une explication possible est l'apparition de fluctuations croissantes des taux d'hormones, entraînant plus souvent chez ces femmes une possibilité accrue de connaître des crises de migraine. Les femmes migraineuses courent en outre un risque plus élevé de symptômes vasomoteurs pendant la ménopause. (Vetvik 2021) La migraine avec aura semble être moins influencée par la (péri)ménopause.

À partir de la ménopause (naturelle), la migraine s'améliore auprès de deux tiers environ des femmes migraineuses sans aura. La fréquence des crises diminue et les crises deviennent moins sévères. Plus une femme avance dans la ménopause, plus le risque de migraine continue à diminuer. (Vetvik 2017)

3.4.1.2.5. Risque vasculaire

La migraine (avec aura) constitue un facteur de risque autonome pour un infarctus cérébral et/ou un infarctus du myocarde. (Schürks 2009) Les femmes, surtout, courent un risque accru. L'hypothèse est que ce risque accru résulte d'un mécanisme physiopathologique commun, dans lequel l'infarctus cérébral tout comme la migraine sont l'expression de la même prédisposition à un dysfonctionnement vasculaire. Des facteurs génétiques, également, y jouent probablement un rôle important. Le risque absolu pour les femmes migraineuses est toutefois faible, mais augmente en combinaison avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. (Schürks 2009)

Le risque d'infarctus cérébral chez les femmes migraineuses avec aura est 2 à 2,5 fois plus élevé que celui des femmes migraineuses sans aura. L'utilisation de la pilule contraceptive orale entraîne également une aggravation du profil de risque cardiovasculaire. Si en outre les femmes sont fumeuses, ce risque relatif augmente encore plus de 30 fois. L'utilisation de la pilule contraceptive est dès lors à déconseiller chez les femmes migraineuses avec aura qui fument. Le mieux est cependant d'arrêter de fumer. Il n'y a donc pas de contre-indication formelle pour la pilule contraceptive chez les femmes migraineuses avec aura, mais il est bon de discuter du risque vasculaire. Par ailleurs, il y a lieu de tenir compte de facteurs additionnels de risque cardiovasculaire, comme le diabète sucré, l'hypertension et l'hyperlipidémie. Certaines études suggèrent l'usage préventif de statines ou d'inhibiteurs plaquettaires chez les patients migraineux, mais leur effet n'a pas été prouvé.

3.4.1.2.6. Traitement de la migraine

3.4.1.2.6.1. Traitement aigu

Les médicaments de crise non spécifiques à la migraine sont les antalgiques, comme le paracétamol ou un AINS. Éventuellement, il est possible de prescrire un antiémétique (métoclopramide ou dompéridone) contre les nausées et les vomissements. Aucune plus-value manifeste n'est démontrée pour d'autres antalgiques, comme les opiacés. En cas d'efficacité insuffisante des médicaments de crise non spécifiques à la migraine, l'étape suivante est le recours à un triptan. Dans la première ligne, on opte souvent en première intention pour le sumatriptan, parce que celui-ci, outre la forme en comprimés, est également disponible en injection sous-cutanée et en spray nasal. Des injections peuvent être prescrites en cas de nausées graves ou de vomissements. Parmi les autres triptans, le rizatriptan, l'élétriptan et l'almotriptan offrent la probabilité la plus élevée d'un traitement constamment couronné de succès. Il importe de traiter un patient avec le même médicament pendant au moins 3 crises pour en évaluer l'efficacité. La principale mesure de résultat est ce que l'on appelle la « sustained pain response » (soulagement durable de la douleur). Dans ce cas, le patient connaît une réduction significative et persistante des céphalées (sans réapparition de la céphalée dans les 24 heures). En l'absence de réponse, une répétition des doses de triptan est inutile. Ceci est dû à l'apparition d'une sensibilisation centrale, avec activation des deuxièmes et troisièmes sous-neurones dans le tronc cérébral et le thalamus. Ce processus devient alors difficile à briser. La répétition des doses en l'absence d'un premier effet n'a donc aucun sens et il faut expliquer cela au patient. Le moment de la prise est important, elle ne doit en effet pas être trop tardive (lorsqu'une sensibilisation centrale a déjà eu lieu), mais ne pas commencer trop tôt non plus. Un triptan doit donc être pris au début de la phase de céphalée, comme indiqué dans la zone verte de la figure 32. Une prise pendant la phase d'aura ne sert à rien, parce que les triptans n'ont aucun effet sur la dépression corticale envahissante (DCE), le phénomène sous-jacent des symptômes d'aura. C'est uniquement lorsque les patients manifestent une aura peu avant ou pendant la céphalée qu'il peut être envisagé de prendre le triptan déjà pendant la phase d'aura.

3.4.1.2.6.1.1. Traitement aigu spécifique à la femme

Parmi toutes les études cliniques sur les triptans, 20 % seulement ont examiné les différences entre les sexes. On observe toutefois des différences entre les sexes. Les femmes éprouvent plus souvent des effets secondaires avec les triptans. Cela peut (en partie) s'expliquer par une exposition accrue au médicament, comme un Cmax plus élevé par rapport aux hommes. (van Casteren 2021d) Un fait marquant est que, malgré cela, les triptans ne sont pas plus efficaces chez les femmes. La réponse initiale est identique chez les hommes et chez les femmes et les femmes courent même un risque plus élevé de récidives. Dès lors, une récidive ne semble pas liée aux concentrations plasmatiques du triptan. Le dosage d'un triptan ne doit pas être abaissé chez les femmes, parce que cela augmentera encore le risque de récidives. Nous constatons souvent dans la pratique que le sumatriptan est prescrit en demi-doses (comprimés 50 mg, injections 3 mL) par les médecins généralistes ou les neurologues. Ceci favorise toutefois davantage encore les récidives, entraîne donc un usage prolongé du médicament, et constitue dès lors un facteur de risque de céphalées par surconsommation médicamenteuse (CSM).

3.4.1.2.6.1.2. Traitement des récidives

Lorsque le triptan est efficace, mais que la céphalée réapparaît dans les 24 heures, on parle de récidive. Ce phénomène survient principalement lors de crises périmenstruelles. Si, après un traitement à l'essai d'au moins 3 crises, des récidives apparaissent, il faut adapter le traitement. Parfois, un patient prend encore du sumatriptan oral en dose de 50 mg, qui peut être portée à 100 mg. Outre le traitement à l'aide d'un triptan, un AINS peut être ajouté, comme l'étoricoxib. Sa prise dépend du moment de la récidive et est représentée par la zone jaune dans la figure 34.

Lorsqu'une récidive survient pendant la nuit ou le matin suivant, il est conseillé de prendre l'AINS avant d'aller dormir. Un traitement alternatif consiste à utiliser l'élétriptan, qui a une demi-vie un peu plus longue. Si avec une dose de 40 mg les récidives persistent, il est possible d'augmenter la dose à 80 mg par prise. Le frovatriptan a la demi-vie la plus longue et devrait en théorie être le plus efficace pour éviter les récidives. En pratique, ce produit est toutefois modérément efficace et la réponse initiale déjà est insuffisante.

Figure 32. Moment de la prise du triptan (idéalement dans la zone colorée en vert)

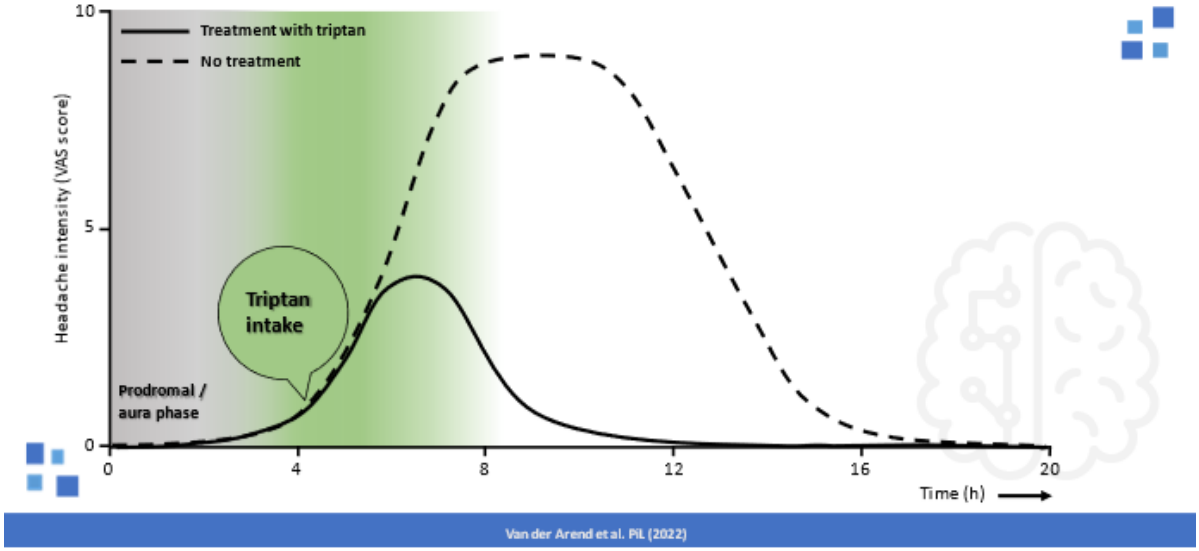


Figure 33. Récidive : le triptan qui a été pris n'offre pas une efficacité suffisamment longue pour la durée prolongée de la crise de migraine (périmenstruelle), de sorte qu'il faut prendre un 2e triptan

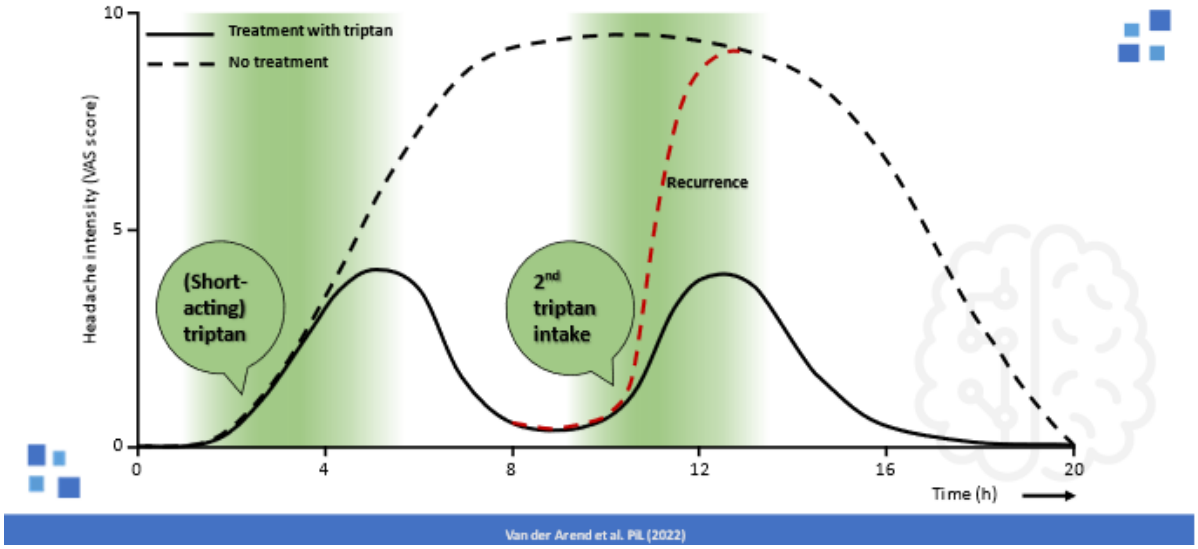


Figure 34. Traitement de récidives à l'aide d'un triptan + un AINS à effet prolongé (etoricoxib)

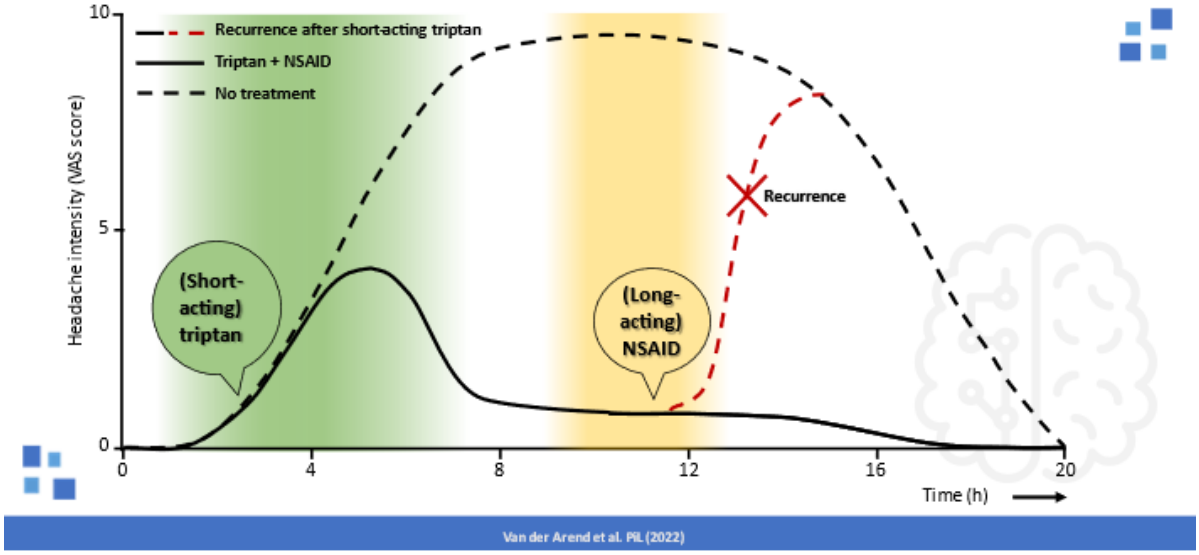
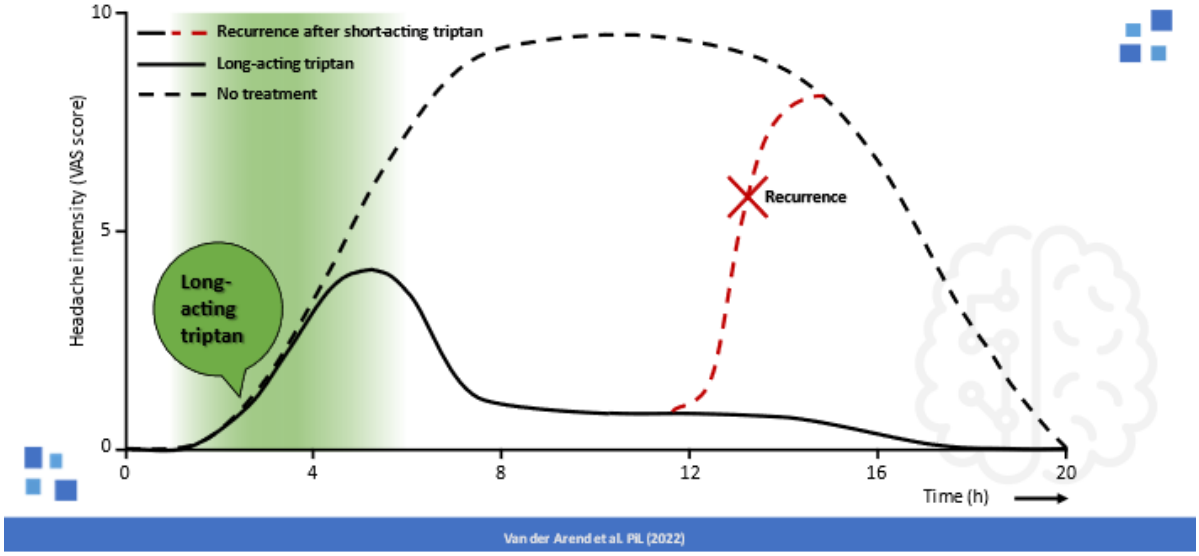


Figure 35. Traitement de récidives à l'aide d'un triptan à effet prolongé



3.4.1.2.6.1.3. Céphalée par surconsommation médicamenteuse (CSM)

Il faut toujours mettre les patients en garde contre la surconsommation de médicaments. Une consommation excessive de paracétamol et/ou d'AINS (≥ 15 jours par mois) ou de triptans (≥ 10 jours par mois) ou d'une combinaison de ces médicaments (≥ 10 jours par mois) pendant ≥ 3 mois peut entraîner une céphalée par surconsommation médicamenteuse (CSM). (Pijpers 2018) Une CSM peut également être provoquée par une consommation excessive de caféine. On parle d'une possible surconsommation de caféine lorsqu'un patient consomme 5 boissons/produits ou plus contenant de la caféine par jour. L'un des éventuels mécanismes sous-jacents de CSM en cas de migraine est une sensibilité altérée par une sensibilisation centrale, lors de laquelle les 2e et 3e sous-neurones sont activés. Le patient le remarque parce que lors d'une crise, par exemple, le fait de toucher le cuir chevelu ou la peau des extrémités est douloureux. Les patients le signalent parfois spontanément en racontant que porter une queue de cheval, des lunettes ou prendre une douche est gênant et douloureux lors d'une crise. Des questions plus précises révèlent que plus de la moitié des patients

migraineux connaissent une forme quelconque de sensibilisation et donc une allodynie lors d'une crise. L'allodynie est un signe avant-coureur d'un risque accru de chronicisation de la migraine et de CSM. Outre cela, des plaintes dépressives laissent présager une surconsommation de médicaments et constituent un facteur de risque pour une chronicisation de la migraine. Une CSM va dès lors toujours de pair avec une migraine chronique. (Pijpers 2018)

La première étape indispensable dans le traitement d'une CSM est un sevrage brutal de tous les médicaments et de la caféine pendant deux (en cas de surconsommation de triptan seulement) à trois mois (en cas de surconsommation d'antalgiques ou de caféine ou d'une combinaison de triptans et d'antalgiques). Les céphalées peuvent s'aggraver dans un premier temps pendant la période de désintoxication, de sorte qu'une bonne information et un accompagnement sont essentiels. Il convient également de tenir compte d'une comorbidité psychiatrique, puisque la dépression est associée à un moins bon résultat du traitement (sevrage) chez les patients CSM. (Pijpers 2018) Une amélioration énorme a été prouvée après une désintoxication de CSM, même si les patients estiment souvent que le défi est de taille. Une étude de l'Université de Leiden a toutefois démontré que l'adjonction d'un traitement au Botox pendant la désintoxication ne présente aucune valeur ajoutée. (Pijpers 2019)

3.4.1.2.7. Conclusions et recommandations

La migraine est trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. La charge de morbidité est également plus élevée pour les femmes. Les fluctuations dans les concentrations d'œstrogènes semblent être un facteur déclencheur important pour la migraine, pouvant entraîner une augmentation du nombre de crises aux alentours de la menstruation et en période de périménopause. Dans le traitement de la migraine chez les femmes, il faut être attentif à la durée plus longue des crises de migraine périmenstruelle. De ce fait, les récidives sont plus fréquentes. Les femmes nécessitent dès lors des triptans pendant plusieurs jours consécutifs, ce qui accroît le risque de surconsommation médicamenteuse. En outre, les femmes signalent également plus souvent des effets secondaires avec les triptans en raison d'un Cmax plus élevé. Dans ce cas, le mieux est de passer à un triptan à effet prolongé (élétriptan 40/80 mg) ou d'ajouter un AINS à effet prolongé s'il y a déjà eu une réaction à un triptan.

3.4.1.3. Conclusion du jury

Il est important de tenir un calendrier pour diagnostiquer une migraine périmenstruelle. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* La tenue d'un calendrier devra couvrir au moins 1 mois ; plusieurs cycles sont évidemment nécessaires pour poser le diagnostic de migraine périmenstruelle. Les crises de migraine menstruelle sont définies comme des crises survenant 2 jours avant et allant jusqu'à 3 jours après le début des menstruations. La spécificité de ces crises est qu'elles sont plus intenses et plus longues.

Il est donc important de choisir un médicament à longue demi-vie (voir tableau 10), pour éviter les récidives. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* On parle de récidive lorsque le traitement est au départ efficace mais que les crises recommencent dans les 24 heures.

- Comme pour les crises survenant en dehors des menstruations, il convient d'abord d'essayer le paracétamol et/ou un AINS. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*
- Les AINS sont préférables, car ils sont également efficaces sur d'autres symptômes menstruels. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*
- Un AINS à longue demi-vie constitue donc un bon choix en cas de récidive après le traitement initial. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

- Les triptans ont plus d'effets indésirables chez les femmes que chez les hommes et ne sont pas plus efficaces. C'est la raison pour laquelle ils sont utilisés en deuxième intention dans le traitement, après le paracétamol et/ou les AINS. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*
- Il est important de noter qu'il est inutile d'administrer une dose plus faible de triptan chez la femme. Il est cependant possible de commencer par une dose plus faible, en particulier pour les crises légères, mais si cela n'apporte pas un soulagement suffisant, il convient d'essayer une dose plus élevée avant de qualifier ce traitement d'inefficace. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*
- Les triptans peuvent être associés à un AINS à longue durée d'action pour prévenir les récidives. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*
- Les triptans à longue durée d'action peuvent cependant être préférables s'il s'est avéré que les crises périmenstruelles sont de plus longue durée. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Tableau 10. Aperçu de la demi-vie par traitement de crise

Classe thérapeutique	Molécule	Demi-vie
	Paracétamol	environ 2,5 (1–4) heures chez l'adulte ; 1,5–2 heure(s) chez l'enfant ; environ 3,5 heures chez le nouveau-né. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 10–30 mL/minute) chez l'adulte : 2–5,3 heures.
	Acide acétylsalicylique	en raison de la capacité d'élimination limitée, celle-ci dépend de la dose et s'élève à 1–3 g par jour : 2–3 heures et 3–8 g par jour : 15–30 heures.
AINS	Ibuprofène	environ 2 (1,8–3,5) heures, environ 2x plus longtemps en cas d'altération de la fonction hépatique (score Child-Pughs 6–10).
	Naproxène	10–17 heures
	Diclofénac	1-2 heure(s) (diclofénac), 1–3 heure(s) (métabolites actifs), du liquide synovial 3–6 heures.
Associations	Paracétamol/AAS/caféine	Pas d'infos combinées
Triptans	Almotriptan	environ 3,5 heures jusqu'à 7 heures max. en cas d'insuffisance rénale sévère.
	Elétriptan	environ 4 heures, 5–6 heures chez les personnes âgées.
	Frovatriptan	environ 26 heures.
	Naratriptan	6 heures en moyenne.
	Rizatriptan	environ 2–3 heures.
	Sumatriptan	environ 2 heures.
	Zolmitriptan	2,5–3 heures. En cas de maladie hépatique grave, la demi-vie est prolongée jusqu'à 12 heures.

3.4.2. Quelle est la prise en charge recommandée pour prévenir les crises menstruelles ?

3.4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.4.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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 périmenstruel 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 périmenstruelle. 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 préventif 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 préventive 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 préventives périmenstruelles 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 préventif de la migraine menstruelle n'est pas recommandée (NHG 2021).

3.4.2.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient pas de données spécifiques sur les études portant sur la migraine menstruelle.

3.4.2.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources

Le jury se réfère à cette fin aux données de la revue de littérature citée au point 2.3.1.2.

3.4.2.2. Avis de l'expert (Terwindt 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

3.4.2.2.1. Traitement préventif

Discutez de l'option d'un traitement préventif chez les patientes connaissant ≥ 2 crises ou ≥ 4 jours de migraine par mois. Pour la migraine épisodique, le candésartan (off label) est le médicament de première intention, en raison d'un profil d'effets secondaires favorable. En deuxième intention, le choix se porte sur un bêta-bloquant (métoprolol ou propranolol). Des schémas structurels pour la prophylaxie de la migraine sont disponibles dans la recommandation « Medicamenteuze behandeling migraine en MOH » de la NvN (Société nationale de neurologie, Pays-Bas). En pratique, les bêta-bloquants s'avèrent moins efficaces chez les femmes que chez les hommes. Les femmes éprouvent également davantage d'effets secondaires, comme des vertiges ou des évanouissements parce que la pression artérielle chute. L'effet préventif de l'amitriptyline en cas de migraine n'est pas suffisamment démontré, ce produit semble surtout efficace auprès de patients migraineux souffrant principalement de céphalées de tension.

Le topiramate et l'acide valproïque sont d'autres traitements préventifs souvent mis en œuvre par le neurologue en cas de migraine, mais pour lesquels soit les effets indésirables, soit la contre-indication pour cause de désir de grossesse constituent une restriction importante. La toxine botulique A s'est avérée efficace uniquement dans le cas de la migraine chronique et n'est mise en œuvre aux Pays-Bas qu'en l'absence de CSM. Le produit n'est donc pas efficace dans le cas de la migraine épisodique.

En outre, depuis peu, les anticorps monoclonaux dirigés contre le CGRP ou le récepteur de CGRP sont disponibles. Ces produits ciblent la protéine CGRP elle-même (éptinézumab, frémanézumab ou galcanézumab) ou bloquent le récepteur du CGRP (érénumab). Les médicaments anti-CGRP ont une longue demi-vie, de sorte qu'ils ne doivent être administrés que tous les mois ou tous les trois mois. En outre, le profil d'effets secondaires est relativement favorable, même s'il est important de signaler que le risque cardiovasculaire à long terme est encore inconnu. Les médicaments anti-CGRP sont entre-temps remboursés pour la migraine chronique (≥ 8 jours de migraine/mois, migraine avec ≥ 15 jours de céphalées/mois, absence de CSM). Le remboursement pour la migraine épisodique sera évalué en 2022 (aux Pays-Bas).

3.4.2.2.1.1. Différences entre les sexes dans la réponse aux traitements préventifs

Trop peu d'études ont été menées sur les différences entre les hommes et les femmes en ce qui concerne les traitements préventifs de la migraine. Pour les femmes, le candésartan prévaut sur les bêta-bloquants, même si ces médicaments sont tous deux décrits comme 1re intention dans la norme de la NHG (Société néerlandaise de médecine générale). Les bêta-bloquants ont un profil d'effets secondaires moins et sont potentiellement moins efficaces chez les femmes. Pour le propranolol, ces

différences entre les sexes ont été étudiées, et une efficacité réduite a été observée chez les femmes (qui prenaient aussi des contraceptifs oraux) par rapport aux hommes. Les hommes utilisent également moins de triptans après un traitement au propranolol par rapport aux femmes. (Rubio-Beltran 2018) Ceci suggère une possible interaction entre le propranolol et les hormones sexuelles.

Les produits anti-CGRP seraient tout aussi efficaces dans la lutte contre les crises périmenstruelles que pour combattre les crises non périmenstruelles (données non publiées, Verhagen et al.). Hélas, aucune information provenant des études initiales n'a été publiée où une distinction est faite entre les hommes et les femmes, de sorte que pour l'instant il n'existe encore aucune possibilité de se prononcer sur des différences d'efficacité entre les hommes et les femmes. Une étude à plus petite échelle a établi l'efficacité du frémanézumab pour les hommes et les femmes séparément, mais avec une force insuffisante pour effectuer une comparaison entre les sexes. (MaassenVanDenBrink 2020) Outre un effet favorable sur la migraine, les produits anti-CGRP auraient potentiellement un impact positif sur les symptômes vasomoteurs. Lors de bouffées de chaleur les concentrations de CGRP augmentent, et les femmes en postménopause souffrant de bouffées de chaleurs ont des concentrations de CGRP dans le plasma plus élevées que les femmes en pré- et postménopause qui n'éprouvent pas de bouffées de chaleur. (de Vries Lentsch 2021) Sur des souris, il a été démontré que le blocage du CGRP peut réduire les symptômes de bouffées de chaleur, mais des études cliniques devront le démontrer de façon plus approfondie.

3.4.2.2.1.2. Traitement préventif de la migraine menstruelle

Chez les femmes souffrant de migraine liée à la menstruation, la décision peut être prise d'entamer un traitement préventif en vue de réduire la sévérité et la durée des crises de migraine périmenstruelle. Les crises de migraine périmenstruelle durent souvent longtemps (4 jours ou plus). Grâce à cela, il est possible d'éviter de devoir traiter les femmes pendant plusieurs jours avec le risque de développement d'une CSM. Lorsque les crises de migraine surviennent exclusivement aux alentours de la menstruation, une prophylaxie de courte durée au moyen d'AINS (étoricoxib 90 mg) ou de triptans (frovatriptan 2,5 mg) est parfois envisagée. Ce traitement est entamé 1 à 2 jours avant les règles pour un total de 5 à 7 jours. À cet effet, le cycle menstruel doit toutefois être régulier ou prévisible, afin de pouvoir lancer le traitement 1 à 2 jours avant le début des règles. Souvent, les femmes signalent cependant un report mais pas une disparition des crises. Par ailleurs, la probabilité d'une surconsommation de médicaments du fait de l'usage prolongé de triptans est grande, surtout si des crises de migraine surviennent en outre en dehors de la menstruation. Nous ne sommes donc pas partisans de cette approche et privilégions plutôt d'autres traitements préventifs. Des études antérieures sur l'effet de la supplémentation d'œstrogènes pour la prévention des crises de migraine chez des femmes souffrant de migraine menstruelle se sont focalisées sur le traitement (supplémentaire) pendant la période périmenstruelle. (Sacco 2018) Ce traitement passerelle devrait faire en sorte de réduire le risque d'une crise de migraine pendant les règles, mais là aussi il y a souvent un report mais pas une disparition des crises.

3.4.2.2.2. Conclusions et recommandations

La migraine est trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. La charge de morbidité est également plus élevée pour les femmes. Les fluctuations dans les concentrations d'œstrogènes semblent être un facteur déclenchant important pour la migraine, pouvant entraîner une augmentation du nombre de crises aux alentours de la menstruation et en période de périménopause. … Actuellement, aucun traitement hormonal spécifique (préventif) n'est disponible pour la migraine. L'utilisation de la pilule contraceptive orale chez les femmes souffrant de migraine menstruelle sans aura est potentiellement efficace, mais les patientes elles-mêmes déclarent que de solides preuves d'efficacité sont nécessaires (voir www.whatstudy.nl) chez les jeunes femmes et les femmes en période de périménopause. La migraine avec aura est un facteur autonome de risque cardiovasculaire, surtout pour les femmes. Les femmes migraineuses avec aura doivent être invitées

à arrêter de fumer, surtout si elles prennent la pilule contraceptive orale. En pratique, les patientes migraineuses trouvent fastidieux d'estimer la fréquence de leurs crises et d'évaluer avec précision la relation avec le cycle menstruel. La tenue d'un calendrier de migraine (numérique) est dès lors fortement recommandée, tant pour le diagnostic que pour la surveillance du(des) traitement(s) mis en œuvre.

3.4.2.3. Conclusion du jury

L'étude de la littérature fait une distinction entre la migraine liée aux menstruations et la migraine menstruelle pure. Dans le cas de la migraine menstruelle pure, les crises surviennent exclusivement pendant les menstruations, avec des crises à partir de 2 jours avant et jusqu'à 3 jours après le début des menstruations. Ces crises durent généralement plus longtemps (4 jours ou plus). Dans le cas des migraines liées aux menstruations, les migraines surviennent également en dehors des menstruations.

Selon l'expert, les migraines menstruelles pures sont très rares, et il n'est donc pas pertinent de faire cette distinction. Cela a surtout une incidence sur l'approche du traitement préventif, car les lignes directrices suggèrent d'administrer un triptan à longue durée d'action 2 jours avant le début des menstruations et jusqu'à 3 jours après dans le cas d'une migraine menstruelle pure. Cela n'est cependant possible que chez les femmes qui ont des menstruations très régulières et dont les migraines correspondent à des migraines menstruelles pures. Cela comporte par ailleurs un risque élevé de céphalée par surconsommation médicamenteuse (CSM). En outre, de nombreuses femmes signalent que cette crise a été retardée, mais qu'elle est tout de même survenue. Pour toutes ces raisons, le jury déconseille cette approche. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Le traitement préventif des migraines périmenstruelles devrait être similaire à celui de la migraine dans la population générale.

3.4.3. Quid de la contraception hormonale ?

3.4.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.4.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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 ≥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" (3.4.1.1. et 3.4.2.1.).

Le jury se réfère également aux deux derniers paragraphes des données de l'étude de la littérature citée à la question 3.4.2.

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 préventif de la migraine menstruelle n'est pas recommandée (NHG 2021).

3.4.3.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient pas de données spécifiques sur les études portant sur la contraception hormonale.

3.4.3.2. Avis de l'expert (Terwindt 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Traitement hormonal spécifique

Dans la pratique de médecine générale, la pilule contraceptive orale est souvent prescrite chez les femmes migraineuses, bien que l'effet de celle-ci n'ait pas été étayé scientifiquement. L'hypothèse sous-jacente à la prescription de la pilule contraceptive orale (qui dans ce cas devrait se faire sans semaine d'arrêt) en cas de migraine vise à stabiliser les hormones féminines. Cette méthode permet notamment d'éviter la diminution des œstrogènes et de la progestérone peu avant les règles, avec potentiellement un effet favorable sur les crises périmenstruelles. Jusqu'à ce jour, elle n'a été examinée que dans des études à trop petite échelle. (Sacco 2018) En raison du risque cardiovasculaire accru de la contraception hormonale combinée, il est conseillé de ne pas prescrire ces médicaments aux femmes migraineuses avec aura ou aux femmes migraineuses sans aura présentant des facteurs additionnels de risque cardiovasculaire. (Sacco 2018) La pilule désogestrel (appelée aussi « minipilule ») contient de la progestérone sans œstrogènes. D'un point de vue cardiovasculaire, cette pilule contraceptive est plus sûre. En conclusion, la preuve de l'efficacité des contraceptifs oraux est à ce jour insuffisante, alors que des risques potentiels y sont liés, notamment pour les femmes migraineuses.

Dans une étude à petite échelle, la vitamine E a été décrite comme un traitement efficace pour la migraine liée au cycle hormonal. Cette étude connaissait toutefois de nombreuses restrictions méthodologiques, dont une durée de traitement brève exclusivement limitée à la fenêtre périmenstruelle et l'absence de bonnes mesures de résultat. (Ziaei 2009) C'est pourquoi l'étude WHAT! a été lancée récemment, une étude randomisée ouverte sur l'efficacité de l'utilisation en continu d'éthinylestradiol/lévonorgestrel (30/50 µg/jour) par comparaison avec la vitamine E (400 UI/jour) comme traitement de la migraine périmenstruelle et de la migraine en période de périménopause. De plus amples informations concernant cette étude sont disponibles sur www.whatstudy.nl.

3.4.3.3. Conclusion du jury

La preuve de l'efficacité des contraceptifs oraux en tant que traitement préventif de la migraine est à ce jour insuffisante, alors que des risques potentiels y sont liés, notamment pour les femmes migraineuses. Le jury déconseille dès lors, à l'instar des experts, d'en donner pour cette indication. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

L'étude de la littérature fait une distinction entre la migraine avec aura et la migraine sans aura. Les patients souffrant de migraines avec aura présentent intrinsèquement un risque accru d'accident vasculaire cérébral. Ce risque augmente avec la prise de la pilule contraceptive (voir tableau 11).
Par conséquent, conformément aux lignes directrices, le jury recommande que, chez les femmes souffrant de migraine avec aura et n'ayant pas de désir d'enfant, les contraceptifs sans œstrogènes soient privilégiés. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*
Le tabagisme est encore plus fortement déconseillé que dans la population générale en raison du risque accru d'accident vasculaire cérébral s'il est associé à la migraine avec aura, et à la prise d'un contraceptif (voir tableau 11).
Chez les patients souffrant de migraines sans aura, la contraception hormonale peut être utilisée en l'absence d'autres facteurs de risque artériel. En cas de facteur de risque artériel > 1, le jury recommande fortement les contraceptifs sans œstrogènes comme dans le cas de la migraine avec aura. 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. Les associations avec des œstrogènes sont fortement déconseillées.

Dans les deux cas, il est important de fournir des informations claires sur les risques.

En cas de prise d'une contraception, il faut conseiller à la patiente que celle-ci se fasse sans semaine d'arrêt, étant donné que la semaine d'arrêt peut abaisser le seuil d'apparition d'une migraine. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Tableau 11. Risque d'utilisation de contraceptifs oraux dans la migraine (présentation Prof. Terwindt)

	Risque relatif d'accident vasculaire cérébral (approximativement)
Migraine sans aura	1–1,5
Migraine **avec aura**	2–2,5
Femmes **(<50 ans) + aura**	6
Femmes **(<50 ans) + aura + fumer**	10
Femmes **(<50 ans) + aura + utilisation de contraceptifs oraux**	15
Femmes **(<50 ans) + aura + fumer + utilisation de contraceptifs oraux**	34

(Tzourio 1995, Chang 1999, Etminan 2005, Kurth 2005, Bousser 2005, Stang 2005, MacClellan 2007)

3.5. Grossesse et allaitement

3.5.1. Quelle est la prise en charge recommandée des crises de migraine (pendant la grossesse et l'allaitement) ?

3.5.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.5.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Grossesse : traitement aigu
Les guides de pratique 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 2e trimestre. Pour FR 2021, les AINS et l'aspirine (> 500 mg/jour) sont contre-indiqués après le 2e trimestre, et il est recommandé de limiter leur utilisation avant le 2e 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.

3.5.1.1.2. Que disent les études ?

La tâche du groupe bibliographique est limitée à la discussion des guides de pratique sélectionnés. Par conséquent, l'étude de la littérature ne contient pas de données spécifiques sur les études portant sur la grossesse et l'allaitement.

3.5.1.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources

Le jury se réfère à cette fin aux données de la revue de littérature citée au point 2.3.1.2.

Paracétamol 2.3.1.2.1.5.
Acide acétylsalicylique 2.3.1.2.2.5.
AINS 2.3.1.2.3.1., 2.3.1.2.3.5.
Associations du paracétamol et ou de l'acétylsalicylique acide avec la caféine 2.3.1.2.4.4.
Gastroprocinetiques 2.3.1.2.5.5
Triptans 2.3.1.2.6.5
Antagonistes du récepteur du CGRP 2.3.1.2.7.4
Bêta-bloquants 2.3.1.2.8.5.
Sartans 2.3.1.2.9.1., 2.3.1.2.9.5.
Flunarizine 2.3.1.2.11.4.
Antidépresseurs ATC (amitriptyline) et ISRN (venlafaxine)2.3.1.2.12.11.
Antiépileptiques 2.3.1.2.13.1., 2.3.1.2.13.2., 2.3.1.2.13.12.
Anticorps monoclonaux 2.3.1.2.14.3.
Toxine botulique 2.3.1.2.15.3.
Mélatonine 2.3.1.2.16.4.

3.5.1.2. Avis de l'expert (Terwindt 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Traitement de la migraine pendant la grossesse et l'allaitement

Les effets des médicaments antimigraineux ont été insuffisamment étudiés en période de grossesse et d'allaitement. C'est pourquoi l'utilisation de médicaments tant aigus que préventifs est déconseillée. La médication préventive doit déjà être arrêtée avant la conception, en respectant une marge de minimum 5x la demi-vie. L'arrêt peut éventuellement se faire à un rythme accéléré ou être immédiat. Ceci est très pertinent dans le cas des médicaments anti-CGRP, en raison de leur longue demi-vie (1 mois). Ceci implique qu'il faut cesser d'administrer le médicament 5 mois avant la grossesse. C'est pourquoi il faut demander à toutes les femmes en période de fécondité, avant d'entamer un traitement (préventif), si elles ont un désir de grossesse dans un futur proche. Un résumé de la médication pendant la grossesse et l'allaitement est donné aux tableaux 12 (médication aiguë) et 13 (médication préventive).

Tableau 12. Médication aiguë pendant la grossesse et l'allaitement. Sur la base de van Casteren 2020

	1er trimestre	2e trimestre	3e trimestre	Allaitement
Paracétamol	√	√	√	√
AINS*	À éviter	À éviter	Contre-indication	√
Inhibiteurs de COX-2**	Données insuffisantes	Données insuffisantes	À éviter	?(√)
Ergotamine	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication
Sumatriptan	?(√)	?(√)	?(√)	√
Autres triptans**	Données insuffisantes	Données insuffisantes	Données insuffisantes	?(√)
Métoclopramide (max. 5 jours)	√	√	À éviter	(√)
Dompéridone (max. 7 jours)	?(√)	?(√)	?(√)	(√)

√ : aucune preuve d'un danger ; (√) : les données suggèrent qu'il est probablement sans danger ; ?(√) : données insuffisantes, probablement sûr.
*Contient du diclofénac, de l'ibuprofène et du naproxène. De préférence ibuprofène et pas de naproxène.
**Contient du célécoxib et de l'étoricoxib.
***Contient de l'almotriptan, de l'élétriptan, du frovatriptan, du naratriptan, du rizatriptan et du zolmitriptan.

3.5.1.3. Conclusion du jury

Le jury suit la recommandation des guides de pratique et de l'expert et se réfère au tableau 12, où le paracétamol est suggéré en première intention. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* Les AINS doivent être évités et sont contre-indiqués au cours du troisième trimestre de la grossesse. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Le jury recommande également de ne prescrire des triptans qu'en concertation avec un spécialiste (neurologue et/ou gynécologue). *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* En ce qui concerne les triptans, seul le sumatriptan a été suffisamment étudié et recommandé dans plusieurs lignes directrices (SIGN 2021, NHG 2021 et FR-non-med 2021). *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

En cas de nausées dues à la migraine pendant la grossesse, le métoclopramide est recommandé (NHG 21, Eigenbrodt 21), mais il est à éviter pendant le troisième trimestre de la grossesse. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* La dompéridone est contre-indiquée pendant la grossesse (NHG 21). *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Tableau 12. Médication aiguë pendant la grossesse et l'allaitement. Sur la base de van Casteren 2020

	1er trimestre	2e trimestre	3e trimestre	Allaitement
Paracétamol	√	√	√	√
AINS*	À éviter	À éviter	Contre-indication	√
Inhibiteurs de COX-2**	Données insuffisantes	Données insuffisantes	À éviter	?(√)
Ergotamine	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication
Sumatriptan	?(√)	?(√)	?(√)	√
Autres triptans**	Données insuffisantes	Données insuffisantes	Données insuffisantes	?(√)
Métoclopramide (max. 5 jours)	√	√	À éviter	(√)
Dompéridone (max. 7 jours)	?(√)	?(√)	?(√)	(√)

√ : aucune preuve d'un danger ; (√) : les données suggèrent qu'il est probablement sans danger ; ?(√) : données insuffisantes, probablement sûr.
*Contient du diclofénac, de l'ibuprofène et du naproxène. De préférence ibuprofène et pas de naproxène.
**Contient du célécoxib et de l'étoricoxib.
***Contient de l'almotriptan, de l'élétriptan, du frovatriptan, du naratriptan, du rizatriptan et du zolmitriptan.

3.5.2. Quelle est la prise en charge recommandée pour prévenir les crises (pendant la grossesse et l'allaitement) ?

3.5.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.5.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Grossesse : prévention
SIGN 2022 mentionne que les femmes souffrant de migraine sans aura devraient s'efforcer d'arrêter les traitements préventifs 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 préventif de la migraine est nécessaire.

NHG 2021 recommande d'arrêter le traitement préventif 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 préventif 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.
Le guide de pratique recommande 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.

3.5.2.1.2. Que disent les études ?

La tâche du groupe bibliographique est limitée à la discussion des guides de pratique sélectionnés. Par conséquent, l'étude de la littérature ne contient pas de données spécifiques sur les études portant sur la grossesse et l'allaitement.

3.5.2.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources

Le jury se réfère à cette fin aux données de la revue de littérature citée au point 2.3.1.2.
Plus spécifiquement pour :
Paracétamol 2.3.1.2.1.5.
Acide acétylsalicylique 2.3.1.2.2.5.
AINS 2.3.1.2.3.1., 2.3.1.2.3.5.
Associations du paracétamol et ou de l'acétylsalicylique acide avec la caféine 2.3.1.2.4.4.

Gastroprocinetiques 2.3.1.2.5.5
Triptans 2.3.1.2.6.5
Antagonistes du récepteur du CGRP 2.3.1.2.7.4
Bêta-bloquants 2.3.1.2.8.5.
Sartans 2.3.1.2.9.1., 2.3.1.2.9.5.
Flunarizine 2.3.1.2.11.4.
Antidépresseurs ATC (amitriptyline) et ISRN (venlafaxine)2.3.1.2.12.11.
Antiépileptiques 2.3.1.2.13.1., 2.3.1.2.13.2., 2.3.1.2.13.12.
Anticorps monoclonaux 2.3.1.2.14.3.
Toxine botulique 2.3.1.2.15.3.
Mélatonine 2.3.1.2.16.4.

3.5.2.2. Avis de l'expert (Terwindt 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Traitement de la migraine pendant la grossesse et l'allaitement

Les effets des médicaments antimigraineux ont été insuffisamment étudiés en période de grossesse et d'allaitement. C'est pourquoi l'utilisation de médicaments tant aigus que préventifs est déconseillée. La médication préventive doit déjà être arrêtée avant la conception, en respectant une marge de minimum 5x la demi-vie. L'arrêt peut éventuellement se faire à un rythme accéléré ou être immédiat. Ceci est très pertinent dans le cas des médicaments anti-CGRP, en raison de leur longue demi-vie (1 mois). Ceci implique qu'il faut cesser d'administrer le médicament 5 mois avant la grossesse. C'est pourquoi il faut demander à toutes les femmes en période de fécondité, avant d'entamer un traitement (préventif), si elles ont un désir de grossesse dans un futur proche. Un résumé de la médication pendant la grossesse et l'allaitement est donné aux tableaux 12 (médication aiguë) et 13 (médication préventive).

Tableau 13. Médication préventive pendant la grossesse et l'allaitement. Sur la base de van Casteren 2020

	1er trimestre	2e trimestre	3e trimestre	Allaitement
Propranolol	À éviter	?(√)	?(√)	(√)
Métoprolol	À éviter	?(√)	?(√)	(√)
Candésartan	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication	?(√)
Topiramate	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication	Données insuffisantes
Valproate	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication	À éviter
Amitriptyline	(√)	(√)	À éviter	(√)
Botulinetoxine A	Données insuffisantes	Données insuffisantes	Données insuffisantes	Données insuffisantes
Anticorps de (récepteur de) CGRP	Données insuffisantes	Données insuffisantes	Données insuffisantes	Données insuffisantes

(√) : les données suggèrent qu'il est probablement sans danger ; ?(√) : données insuffisantes, probablement sûr.

3.5.2.3. Conclusion du jury

Le jury suit l'expert selon lequel toutes les femmes en âge de procréer devraient être interrogées sur un éventuel désir de grossesse, sur l'utilisation de médicaments et sur les contre-indications éventuelles. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* Il convient d'informer les femmes au sujet d'une diminution éventuelle des symptômes de la migraine au cours de la grossesse. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Le jury suit la recommandation des guides de pratique et de l'expert et se réfère au tableau 13, où il est recommandé d'arrêter tout médicament préventif avant la grossesse (SIGN 21, NHG 21) ou de les éviter en cas de désir de grossesse (Eigenbrodt 21). *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

En cas de symptômes sévères et d'effet insuffisant du traitement aigu, il est recommandé de demander l'avis d'un spécialiste/neurologue/gynécologue (NICE 2021, NHG 2021, FR-non-med 21). Le premier choix, en cas de réelle nécessité, est le propranolol (Eigenbrodt 21, FR-non-med 21) ; le métoprolol (FR-non-med 21) et l'amitriptyline (pas au troisième trimestre) (FR-non-med 21) constituent des solutions alternatives si le propranolol est contre-indiqué (Eigenbrodt 21). *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Sont contre-indiqués : topiramate, acide valproïque *(Eigenbrodt 21, FR-non-med 21)*, candésartan (Eigenbrodt 21). *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Les antagonistes de la CGRP ne sont pas recommandés en raison de l'insuffisance de données à leur sujet (SIGN 21, FR-non-med 21, EUR 22). *(Pas de données, recommandation forte)*

Le jury suit l'avis de l'expert selon lequel la période d'élimination correspond à 5x la demi-vie, ce qui, dans le cas des antagonistes du CGRP, correspond à une période de 6 mois. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* À cet égard, il faut tenir compte d'une diminution lente propre au médicament. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Pendant l'allaitement, il est recommandé d'éviter la prophylaxie. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* Du propranolol peut éventuellement être prescrit (Eigenbrodt 21). *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* Les anticorps monoclonaux anti-CGRP, le topiramate et le valproate ne sont pas recommandés. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* Le jury suit la recommandation de prise de paracétamol (NHG 21, Eigenbrodt 21) et d'AINS (NHG 21, Eigenbrodt 21) et, en cas de nausées, de dompéridone et éventuellement de métoclopramide (NHG 21). *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* Le sumatriptan peut être envisagé si les médicaments cités ci-dessus ne sont pas suffisamment efficaces. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* Le jury suit également les lignes directrices préconisant de renvoyer vers un neurologue les patientes présentant des symptômes sévères pendant l'allaitement (NHG 21, Eigenbrodt 21). Cf. 3.5.2.1.1. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Tableau 13. Médication préventive pendant la grossesse et l'allaitement. Sur la base de van Casteren 2020

	1er trimestre	**2e trimestre**	**3e trimestre**	**Allaitement**
Propranolol	À éviter	?(√)	?(√)	(√)
Métoprolol	À éviter	?(√)	?(√)	(√)
Candésartan	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication	?(√)
Topiramate	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication	Données insuffisantes
Valproate	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication	À éviter
Amitriptyline	(√)	(√)	À éviter	(√)
Botulinetoxine A	Données insuffisantes	Données insuffisantes	Données insuffisantes	Données insuffisantes
Anticorps de (récepteur de) CGRP	Données insuffisantes	Données insuffisantes	Données insuffisantes	Données insuffisantes

(√) : les données suggèrent qu'il est probablement sans danger ; ?(√) : données insuffisantes, probablement sûr.

Partie 4. Comment suivre de manière optimale les patients souffrant de migraine ?

Questions pour le jury :

1. Comment suivre de manière optimale les patients souffrant de migraine 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.) ?
2. Comment suivre de manière optimale les patients souffrant de migraine en termes d'effets indésirables éventuels (en tenant compte d'éventuelles comorbidités) ?
3. Répartition des rôles/coopération 1e, 2e et 3e ligne ?

4.1. Comment suivre de manière optimale les patients souffrant de migraine 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.) ?

4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

4.1.1.1.1. Adultes

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 préventif 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 préventif 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 préventifs, ce guide de pratique recommande d'évaluer l'efficacité après au moins 3 mois d'utilisation.
Les auteurs recommandent de diminuer les bêta-bloquants, le candésartan ou l'amitriptyline utilisés a leur dose maximale après 3 mois, en cas d'efficacité insuffisante (voir section "prévention

pharmacologique"). En cas d'efficacité insuffisante, diminuer les bêta-bloquants 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 bêta-bloquants 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 préventif, les guides de pratique recommandent d'évaluer la nécessité de réduire le traitement préventif 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 suggère 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 préventif 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 préventive 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 préventif 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 préventif 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.

4.1.1.1.2. Enfants

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 (≥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.

4.1.1.2. Que disent les études ?

La tâche du groupe bibliographique est limitée à la discussion des guides de pratique sélectionnés. Par conséquent, l'étude de la littérature ne contient pas de données spécifiques sur les études portant sur ce sujet.

4.1.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources

Le jury se réfère à cette fin aux données de la revue de littérature citée au point 2.3.1.2.

4.1.2. Avis de l'expert (Van Dycke 2023) (***traduction*** *: texte original voir Brochure orateurs*)

4.1.2.1. Généralités

Le suivi de patients souffrant de migraine passe de préférence par une bonne collaboration entre la 1ère, la 2ème et si nécessaire la 3ème ligne, en d'autres termes : le médecin généraliste, le neurologue et/ou le spécialiste des céphalées.

Tout commence naturellement par la pose d'un diagnostic correct, tel que défini par l'*International Headache Society* (IHS).

Si le diagnostic de migraine est retenu, le médecin généraliste peut lancer une option de traitement aigu en association avec des traitements non pharmacologiques et un avis sur le mode de vie ('lifestyle') (Ailani 2021b). Si le rétablissement est insuffisant, un renvoi vers la 2ème et/ou la 3ème ligne est nécessaire pour optimiser le traitement.

Un suivi et un feed-back permanents vers la 1ère ligne restent cependant importants.
Pour le suivi, il est essentiel de tenir à jour un journal de la migraine.

4.1.2.2. Qu'en est-il du résultat du/des traitement(s) (y compris le moment exact de l'évaluation, la durée, la diminution progressive et l'arrêt du traitement, les outils pour évaluer l'efficacité…) ?

4.1.2.2.1. Pour le traitement des crises aiguës de migraine

Les différentes options de traitement aigu ont fait l'objet d'une analyse dans un chapitre précédent. Lors du démarrage d'un traitement aigu, le suivi est cependant aussi crucial. Non seulement pour les adaptations en cas de résultats insuffisants, mais aussi pour le suivi des effets indésirables et la prévention des céphalées dues à la surconsommation d'antidouleurs.

Une analgésie générale est souvent déjà démarrée en première ligne (avec souvent un AINS ou une association). En cas de résultats insuffisants, un renvoi vers le neurologue est indiqué. Celui-ci propose alors la plupart du temps un (autre) AINS et/ou un triptan.
Il est important de dire au patient de prendre le plus vite possible le traitement lorsqu'une crise de migraine se déclare. Au besoin, l'analgésie peut encore être répétée après 2 heures (SIGN 2023).
Un deuxième point important qui doit être discuté avec le patient est la limitation de la consommation à max. 2 jours par semaine ou 8 à 10 jours par mois pour éviter les céphalées dues à la surconsommation d'antidouleurs (Ailani 2021b, SIGN 2023).
Le suivi des résultats de l'analgésie est important parce qu'en cas d'échec avec un triptan, il est indiqué de passer à un autre triptan. Si l'effet est insuffisant, de nouvelles options de traitement telles que les gépants seront possibles dans le futur (actuellement pas encore de remboursement en Belgique) (Ailani 2021b).

Il est recommandé de procéder au suivi d'un nouveau traitement aigu après 3 crises traitées (Bensdorp 2021). Un traitement de crise doit avoir des résultats dans 2 des 3 crises pour lesquelles l'analgésique est utilisé. Le moment pour la réévaluation dépend donc de la fréquence des crises chez le patient.
Pour le suivi, l'attention pour le mode de vie reste importante (Ailani 2021b), tant dans la 1ère que dans les 2ème et 3ème lignes (cf. également plus loin).

L'outil le plus important pour suivre l'efficacité d'un traitement est le calendrier des céphalées (calendrier papier ou électronique). Il convient d'y noter au minimum la fréquence et la gravité des migraines, ainsi que l'analgésique utilisé.
On peut aussi utiliser des questionnaires spécifiques, mais il n'existe pas de directive claire en la matière.
Une fois le traitement aigu mis au point, le suivi peut revenir à la 1ère ligne.

4.1.2.2.2. Pour la prophylaxie des crises migraineuses

Au démarrage d'un traitement d'entretien, outre l'efficacité attendue du traitement, il y a lieu de tenir compte également de la/des comorbidité(s) du patient. Certains traitements d'entretien sont mis sur pied lentement pour réduire le risque d'effets indésirables (p. ex. topiramate, amitriptyline, etc.).

Il est généralement admis qu'un traitement d'entretien doit être évalué après minimum 3 mois d'utilisation à la dose maximale supportée (SIGN 2023, Bensdorp 2021). S'il n'y a pas une réduction de 50 % du nombre de jours de migraine, le traitement est considéré comme insuffisamment efficace et un nouveau traitement d'entretien est démarré. Un suivi trimestriel chez le neurologue est donc indiqué à cet effet.

Ces guides de pratique s'appliquent principalement aux traitements d'entretien par voie orale. Pour les traitements d'entretien par onabotulinetoxine A ou anticorps monoclonaux anti-CGRP, il est conseillé de planifier l'évaluation de l'efficacité après 3 mois ou plus (respectivement après 6 à 9 mois pour le botox et 3 à 6 mois pour les anticorps monoclonaux anti-CGRP) (Eigenbrodt 2021, Ducros 2021, Sacco 2022).
En Belgique, sur la base des actuels critères de remboursement, il s'agit de 6 mois après le démarrage du traitement par onabotulinetoxine A et de 3 mois après le démarrage du traitement par anticorps monoclonaux anti-CGRP. Si une diminution de 50 % du nombre de jours de migraines est atteint, la prolongation du remboursement peut être demandée en Belgique.

Après 6 à 12 mois de traitement efficace, la suppression progressive du traitement d'entretien pour la migraine peut être envisagée (Bensdorp 2021). Pour les patients ayant des antécédents de migraines épisodiques très fréquentes ou de migraine chronique, le traitement d'entretien peut se poursuivre sur une plus longue période. Le suivi chez le neurologue peut éventuellement alterner avec un suivi intermédiaire chez le médecin généraliste.

La suppression progressive d'un traitement d'entretien en cas de contrôle de longue durée peut être initiée par le neurologue avec ensuite un retour au suivi dans la 1ère ligne. Il est néanmoins indiqué de communiquer un plan de traitement clair au médecin généraliste lorsque le patient est renvoyé chez lui (Eigenbrodt 2021).

4.1.2.2.3. Traitements non pharmacologiques

Les traitements non pharmacologiques - avis relatifs au mode de vie - sont importants pour tous les patients atteints de migraine (tant ceux qui ont uniquement besoin d'un traitement de crise que ceux qui ont également besoin d'un traitement d'entretien).
Il reste essentiel de continuer à mentionner ces éléments dans le cadre du suivi. Il s'agit d'une part de mesures générales relatives au mode de vie, telles que manger régulièrement, boire suffisamment d'eau, se coucher à des heures régulières et bouger. S'il y a des déclencheurs manifestes, ils doivent également être mentionnés si possible.
De plus, il est pertinent de recommander des exercices de relaxation, p. ex. exercices de respiration, pleine conscience ou yoga. (Ailani 2021b, SIGN 2023)

4.1.3. Conclusion du jury

Le jury conclut qu'un suivi optimal consiste à donner aux patients un traitement contre les crises et/ou un traitement préventif, en tenant compte de la fréquence, de la gravité et du caractère invalidant de la migraine. Les objectifs de ce traitement ont été précisés à la question 3.

Une bonne communication avec le patient est essentielle. Une part importante de cette communication concerne l'éducation au sujet de la maladie, des objectifs des traitements et de la prise correcte de ceux-ci. Le jury souhaite insister non seulement sur la nécessité de fournir des informations, mais aussi d'être attentif aux expériences du patient, aux mesures déjà prises et aux succès rencontrés ou échecs de la thérapie. Les experts soulignent qu'il est nécessaire de prêter attention au mode de vie. Cela implique notamment de faire de l'exercice, de dormir suffisamment, de manger à intervalles réguliers, de s'hydrater suffisamment et d'éviter l'alcool, la caféine et le tabac. Il est important de noter que l'obésité constitue un facteur de risque d'évolution vers la migraine chronique et que, pour ces patients, il est important de donner des conseils sur la perte de poids. Le jury est d'avis qu'un dépliant pourrait être utile.

Le jury souligne l'importance de se munir d'outils de suivi de l'évolution et de l'efficacité de ces traitements. Les recommandations s'accordent sur l'utilisation de calendriers de migraines (papier ou électroniques ; avec préférence pour ces derniers : avec notification par le patient (avant puis après début du traitement) au minimum du nombre de jours de migraine/ de l'intensité et de la durée de la crise/ de la consommation de traitements de crise y compris les OTC. Le patient peut, selon la situation, y indiquer aussi des informations sur d'éventuels facteurs déclenchants : période menstruelle, facteurs alimentaires, climatiques, stress, etc. Les éléments déclencheurs éventuels pourraient également y être ajoutés. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*
p.ex.
- http://www.belgianheadachesociety.be/bhs/download/headache-calendar-NL.pdf
- Week-van-de-Migraine_dagboek_NL.pdf (apb.be))
- P_Ptn-G_Hoofdpijn_10.pdf (domusmedica.be)
Le jury attire l'attention sur l'importance de la validation scientifique de tous ces outils (et d'autres).

Le jury souhaite rappeler ici que toutes les femmes en âge de procréer devraient être interrogées sur un éventuel désir de grossesse, sur l'utilisation de médicaments et sur les contre-indications éventuelles. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* Des informations sur une éventuelle

diminution des symptômes pendant la grossesse doivent également être fournies afin que la patiente puisse prendre une décision éclairée sur le traitement pendant sa grossesse.

Suivi du traitement des crises

Il est préférable d'évaluer un nouveau **traitement des crises** après 3 crises. Dans ce contexte, il est important d'être attentif aux effets indésirables, à l'observance, à la prise correcte et à la prévention des céphalées par surconsommation médicamenteuse (CSM). *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* Dans la détection de ce phénomène, le pharmacien a clairement un rôle à jouer, puisqu'il enregistre la délivrance des produits en vente libre au nom du patient et peut également sensibiliser ce dernier.
L'échec d'un traitement de crise par AINS ou triptans est défini comme suit : pas d'efficacité de la dose maximale tolérée sur au moins 2 des 3 crises.
Il existe différentes stratégies pour optimiser l'efficacité et/ou la tolérance : augmentation des doses d'AINS et/ou de triptans le cas échéant, associations thérapeutiques, passage à une forme pharmaceutique non orale (y compris rectale), passage d'un AINS à un autre AINS, et passage d'un triptan à un autre triptan. *(Recommandation faible)*

Traitement préventif

Un **traitement préventif**, qui n'a pas été utilisé auparavant par le patient, fait l'objet d'une surveillance étroite

- 2 semaines après le début du traitement (surtout dans le cadre des effets indésirables et de l'observance thérapeutique). Si le traitement préventif est instauré par le neurologue, le médecin généraliste peut prendre en charge ce suivi initial.
- 3 mois (1,5 mois pour les personnes âgées) après le début du traitement pour l'évaluation de l'effet, l'objectif étant d'obtenir une réduction de 50 % du nombre de crises et de 30 % dans le cas de la migraine chronique, mais la réduction de la gravité et de la durée des crises aiguës, ainsi que l'amélioration de la qualité de vie peuvent également être des effets recherchés.
    - Pour certains traitements, la date d'évaluation est plus tardive. Après 3 à 6 mois pour les anticorps monoclonaux anti-CGRP, après 6 à 9 mois pour l'onabotulinetoxine A.
- S'il n'est pas suffisamment efficace à ce moment-là, à la dose maximale tolérée, ce traitement préventif est progressivement arrêté et une alternative peut éventuellement être tentée.
- S'il est efficace, le traitement préventif est poursuivi pendant 6 à 12 mois après son instauration. Le choix du moment et de l'opportunité d'un arrêt progressif appartient au médecin traitant et au patient, sauf pour les anti-CGRP et la toxine botulique, pour lesquels seul le neurologue peut renouveler les demandes de remboursement et les prescriptions, selon les procédures légales officielles.
- La poursuite du traitement (> 12 mois) peut être indiquée, par exemple, pour les patients ayant des antécédents de migraines épisodiques très fréquentes ou de migraines chroniques.

Les modalités concrètes d'un arrêt progressif sont passées en revue pour certains traitements préventifs

- L'arrêt progressif des bêta-bloquants et du candésartan peut s'effectuer en 2 semaines (1 semaine à demi-dose, 1 semaine à quart de dose)
- L'arrêt progressif de l'amitriptyline s'étale sur 2 à 4 semaines, avec une réduction de moitié des doses par période de 1 ou 2 semaines. Un arrêt progressif plus lent est recommandé pour les personnes âgées (voir question 3.3.)

Si une récidive survient après l'arrêt du traitement préventif, il est possible de relancer le dernier traitement efficace.

4.2. Comment suivre de manière optimale les patients souffrant de migraine en termes d'effets indésirables éventuels (en tenant compte d'éventuelles comorbidités) ?

4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Le jury se réfère à cette fin aux données citées à la question 4.1.

4.2.1.2. Que disent les études ?

La tâche du groupe bibliographique est limitée à la discussion des guides de pratique sélectionnés. Par conséquent, l'étude de la littérature ne contient pas de données spécifiques sur les études portant sur ce sujet.

4.2.2. Avis de l'expert (Van Dycke 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

La migraine peut s'accompagner d'anxiété, de dépression, de troubles du sommeil et d'autres algies chroniques. C'est principalement chez les patients souffrant de migraine chronique que les comorbidités sont plus fréquentes. Il apparaît également que l'obésité est un facteur de risque important pour le passage de la migraine épisodique vers la migraine chronique. Il convient d'en tenir compte dans les 1ère et 2ème/3ème lignes (Eigenbrodt 2021).

La comorbidité peut aussi avoir un effet sur le choix du traitement d'entretien. L'amitriptyline peut par exemple avoir un effet positif sur l'humeur dépressive et le sommeil, et le topiramate sur le surpoids.

Il est également essentiel de bien suivre le profil cardiovasculaire du patient, surtout si, en raison de son âge avancé, il continue d'avoir besoin de triptans (Bensdorp 2021). Toutefois, pour les jeunes femmes souffrant de migraine avec aura, il est important d'examiner le mode de contraception et de conseiller l'arrêt du tabagisme.

4.2.3. Conclusion du jury

Le jury conclut que dans le suivi des patients migraineux, il est important de tenir compte des comorbidités. Celles-ci peuvent influencer le choix du traitement d'entretien.

Pour le traitement des crises, le jury se réfère aux points 2.3. et 2.4. et souligne à nouveau que même pour les analgésiques simples comme le paracétamol et les AINS, surtout s'ils sont utilisés plus fréquemment, il importe de vérifier soigneusement les contre-indications et d'informer clairement le patient sur les effets indésirables (les plus courants).

En outre, le jury tient à souligner une nouvelle fois qu'il faut surveiller le profil de risque cardiovasculaire, en particulier en cas d'utilisation de triptans auprès de la population âgée et des femmes migraineuses avec aura, ainsi que d'autres facteurs de risque. Une pharmacovigilance accrue au niveau cardiovasculaire est toujours indiquée chez les patients migraineux.

Pour réduire le risque d'effets indésirables, certains traitements préventifs comme l'amitriptyline et le topiramate sont instaurés très progressivement. Les personnes âgées, en particulier, doivent faire l'objet d'une attention supplémentaire. En ce qui concerne le dosage concret, le jury renvoie aux points 2.2.3. (généralités) 3.1.2.3. (adultes), 3.2.2.3. (enfants et adolescents), 3.3.2.3. (personnes âgées) et les tableaux de synthèse 15. Traitements aigus (de crise) des migraines, 16. Traitements préventifs de la migraine, 17. Préoccupations spécifiques pour une population plus âgée, ajoutées aux "Conclusion générale" à la fin du présent rapport.

Lors de chaque moment du suivi, il est judicieux de s'enquérir des effets indésirables. Un moment privilégié pour cela est à prévoir idéalement deux semaines après le début du traitement. Les tableaux 15, 16 et 17 à la fin de ce rapport donne un aperçu des recommandations des différentes sources concernant les contre-indications/comorbidités et les points d'attention en matière d'effets indésirables et de modalités de suivi.

Pour ce qui est des aspects spécifiques du suivi des enfants, des personnes âgées et des femmes enceintes, le jury renvoie aux points 3.2., 3.3. et 3.5.

4.3. Répartition des rôles/coopération 1e, 2e et 3e ligne ?

4.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Le jury se réfère à cette fin aux données citées au point 4.1.1.1.

4.3.1.2. Que disent les études ?

La tâche du groupe bibliographique est limitée à la discussion des guides de pratique sélectionnés. Par conséquent, l'étude de la littérature ne contient pas de données spécifiques sur les études portant sur ce sujet.

4.3.2. Avis de l'expert (Van Dycke 2023) (***traduction*** *: texte original voir Brochure orateurs)*

Comme cela a déjà été mentionné plus haut, une bonne collaboration entre les 1ère, 2ème et 3ème lignes est essentielle pour un bon suivi du patient migraineux.

L'initiation d'un traitement de crise se fait toujours dans la 1ère ligne. En cas de doute quant au diagnostic, de modifications soudaines (de la fréquence) des migraines ou d'échec des traitements de crise standards, un renvoi vers un neurologue est nécessaire. S'il s'agit d'une problématique de céphalées difficile, tant en matière de diagnostique que d'absence d'effet thérapeutique, l'intervention d'un neurologue ayant une expertise dans le domaine des céphalées est indiquée (Bensdorp 2021).

Si le patient ne réagit pas bien au(x) traitement(s) proposé(s), il est évidemment important d'examiner aussi l'adhérence thérapeutique et l'usage correct des médicaments (Bensdorp 2021).

En fin de compte, il convient de renvoyer les patients après avis de la 2ème ou la 3ème ligne vers le médecin généraliste/la 1ère ligne. Si l'avis porte uniquement sur une optimalisation du traitement de crise, cela peut être assez rapide.
Pour le suivi du traitement d'entretien, cela dépend entre autres de la rapidité des effets du traitement ainsi que de la gravité de la migraine (cf. également point 4.1.2.2.2.).
Si le suivi dans la 2ème/3ème ligne dure plus longtemps (ce qui est souvent le cas pour les migraines chroniques et pour les traitements plus récents comme les anticorps monoclonaux anti-CGRP), un suivi intermédiaire chez le médecin généraliste reste indiqué. Le médecin généraliste reste également le point de contact en cas de problèmes de céphalées aiguës. Une bonne communication entre le médecin généraliste et le neurologue est nécessaire à cet effet (Eigenbrodt 2021).

4.3.3. Conclusion du jury

Un **traitement de crise** peut être instauré dans la première ligne de soins, pour tous les groupes cibles. Tous les dispensateurs de soins concernés, en particulier le pharmacien, le médecin et l'infirmier(ère), doivent être attentifs à l'automédication du patient et se renseigner à ce sujet afin d'aider le patient à utiliser celle-ci judicieusement. Il est essentiel de fournir au patient les informations nécessaires.

En ce qui concerne le **traitement préventif**, le médecin généraliste doit être mieux informé de plusieurs options de traitement (préventif), puisque des études américaines et belges révèlent que les traitements préventifs sont encore trop peu utilisés. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*
Le médecin généraliste a donc aussi sa place dans l'instauration de (plusieurs) traitements préventifs, comme évoqué au point 3.1.2.3.3. En cas d'échec de trois traitements au maximum, le patient doit dans tous les cas être renvoyé vers la deuxième ligne. Un renvoi plus rapide est recommandé en cas de doute sur le diagnostic et de changement soudain de la fréquence des crises.

Si un patient est renvoyé vers un spécialiste en vue de **l'optimisation du traitement de crise**, il peut être rapidement réorienté vers la 1re ligne après évaluation et ajustement du traitement de crise. Il va sans dire que des instructions précises du neurologue dans la lettre de renvoi, et une concertation entre la 1re et la 2e ligne sont très importants dans ce contexte.

Si le suivi d'un patient est assuré par le neurologue dans le cadre d'un traitement préventif, il est judicieux de le faire en concertation avec le médecin généraliste, surtout si le patient est stable avec cette thérapie préventive et/ou après avoir amorcé l'arrêt progressif de cette thérapie. Il importe de communiquer/d'établir dans ce cas un plan de traitement à l'intention du médecin généraliste. En cas de poursuite du traitement préventif (> 1 an), le patient est vu par le neurologue au moins une fois par an. Le médecin généraliste assure le suivi intermédiaire, notamment dans le cadre de céphalées aiguës.

Les patients confrontés à une problématique de céphalées difficile quant au diagnostic, à une migraine chronique et à une migraine réfractaire sont de préférence orientés vers un neurologue spécialisé dans les problèmes de céphalées.

L'indication, l'instauration et le suivi de traitements spécialisés tels que les anticorps monoclonaux anti-CGRP et la toxine botulique sont du ressort du neurologue.

Comme évoqué dans la partie 5, une collaboration avec d'autres disciplines est indiquée dans certaines situations.
Le suivi pendant la grossesse s'effectue de préférence dans le cadre d'une collaboration entre neurologue, gynécologue, sage-femme, médecin généraliste et autres intervenants concernés.

Le suivi des **enfants** est toutefois à considérer comme un cas distinct.
Pour le traitement de crises, les recommandations sont assez similaires à celles des adultes (contrôle après 2-3 crises) (NHG 2021). Chez les adolescents, un traitement par triptans peut être instauré, même par le médecin généraliste.
Les enfants et adolescents sont cependant renvoyés plus rapidement vers la 2e ligne : en-dessous de 12 ans dès l'échec d'un traitement au paracétamol et/ou aux AINS, pour tous les enfants et adolescents en cas de doute sur le diagnostic, lorsqu'une thérapie préventive est envisagée et en cas d'absentéisme scolaire fréquent. De même, pour les enfants et adolescents, le jury estime que des instructions précises dans la lettre de renvoi et une concertation/collaboration entre la 1re et la 2e ligne sont extrêmement importantes.

Les personnes âgées doivent faire l'objet d'un suivi plus étroit (à une fréquence accrue) en accordant davantage d'attention à l'apparition d'effets indésirables, à la surconsommation de médicaments et à la présence de comorbidités.

Il va de soi qu'une bonne collaboration est essentielle pour le suivi des patients migraineux. Il est de la responsabilité de l'ensemble des acteurs de répéter à intervalles réguliers l'éducation des patients, en incluant les points d'attention relatifs au mode de vie et en restant attentif au risque de céphalées par surconsommation de médicaments (CSM).

(Avis d'expert/expert opinion, recommandations fortes)

Partie 5. Le rôle des autres professionnels de la santé

Question pour le jury :

1. 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 ?

5.1. 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 ?

5.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Traitement non pharmacologique

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 préventif 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 préventif 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.

Dispositifs pour le traitement de la migraine

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.

5.1.1.2. Que disent les études ?

La tâche du groupe bibliographique est limitée à la discussion des guides de pratique sélectionnés. Par conséquent, l'étude de la littérature ne contient pas de données spécifiques sur les études portant sur ce sujet.

En outre, le jury se réfère aux aspects sur la **Sécurité cardiovasculaire chez les patients migraineux âgés**, au point 2.3.1.1., et à **l'Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources**, citées aux points 2.3.1.2. et i.6.4.4. et déclare que ces informations peuvent également être pertinentes dans le contexte du rôle des différents professionnels de la santé.

5.1.2. Avis de l'expert (Andrée 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

La question 5 était "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 ?"

Pour m'aider, vous m'avez envoyé une évaluation d'un traitement non médicamenteux. J'ai dès lors décidé de scinder mes remarques et les informations supplémentaires.

- Vous trouverez premièrement ce qui concerne le rôle que peuvent jouer les médecins « autres » que les généralistes et les neurologues pour aider les patients migraineux.
- Vous trouverez ensuite ce qui concerne le traitement non médicamenteux proposé ainsi que des suggestions supplémentaires.

5.1.2.1. Introduction

Les migraines constituent un handicap « sans glamour », la Cendrillon de la profession médicale, une maladie sous-estimée et souvent ignorée. Malgré une décennie de progrès, les céphalées ont une prévalence élevée, elles sont peu reconnues, assez peu traitées, en général mal prises en charge, et représentent un lourd fardeau de santé (Stovner 2006, Stovner 2008). En dépit de l'existence de traitements efficaces, les diagnostics erronés posés par les médecins généralistes et la mauvaise prise en charge des céphalées ainsi que l'accès aisé à divers médicaments en vente libre ont engendré un taux élevé d'automédication, ce qui est très préoccupant (WHO 2000). Les principaux problèmes qui en découlent sont les effets indésirables à long terme, la comorbidité élevée avec l'anxiété et la dépression, l'augmentation des céphalées secondaires et la dépendance (Buse 2013). L'échec des soins de santé s'explique par **un échec en matière d'éducation** à chaque niveau et par le manque généralisé de compréhension qui en résulte (WHO 2000, Lifting the Burden.

Une étude menée aux États-Unis en 1988 a montré que dans la population générale, 50 % des personnes migraineuses seulement étaient prises en charge par un médecin. En outre, les chercheurs ont constaté que parmi les personnes ayant consulté un médecin, la majorité avait soit reçu un mauvais diagnostic, soit reçu un diagnostic correct mais un traitement inadéquat, ou encore que même si le diagnostic et le traitement étaient corrects, les personnes n'étaient pas retournées régulièrement chez le médecin pour un examen de suivi. L'étude est arrivée à la conclusion amère qu'un faible pourcentage de personnes migraineuses (6 %) était pris en charge correctement.

Une analyse médicale pan-européenne plus récente a conclu en lançant un appel à une action en Europe, visant à améliorer la prise en charge des personnes souffrant de céphalées. À cet égard, l'accent devrait être mis sur l'éducation tant des dispensateurs de soins de santé que du public (Katsarava 2018).

Un traitement médicamenteux seul pourrait ne pas suffire. L'amélioration de la qualité de vie implique un renforcement du sentiment d'auto-efficacité et de l'autonomie des patients migraineux. Différentes mesures dont l'éducation thérapeutique des patients devraient permettre d'y parvenir (Rohling 2018).

Un modèle de bonne pratique pour la gestion permanente de la migraine serait une approche associant plusieurs acteurs, centrée sur le patient, qui prend en compte **les besoins, les attentes et les responsabilités** de tous les acteurs ainsi que les dimensions médicale, socioéconomique et technologique dans le cadre d'un continuum de soins holistiques.

La qualité des soins dépend fortement de la qualité de la formation et des informations, et de la communication et de la collaboration entre les patients et leur « équipe » thérapeutique de soutien. C'est pourquoi une des étapes vers l'optimisation des soins et vers la prévention peut être la mise au point d'un soutien thérapeutique multidisciplinaire (Scher 2008).

5.1.2.2. Le rôle des médecins « autres » que les généralistes et les neurologues dans l'aide aux patients migraineux

5.1.2.2.1. Les politiciens

Il est urgent que **le monde politique reconnaisse** non seulement l'existence du problème mais aussi la nécessité de prendre des mesures **en matière d'accès aux soins** et de soutenir les travaux de **recherche**.

La volonté de produire de nouveaux médicaments et de nouveaux dispositifs pour soulager la migraine ne sert pas vraiment à grand-chose si une fois ceux-ci développés, ils ne sont pas à la disposition de la plupart des patients.

5.1.2.2.2. L'enseignement supérieur, les universités et les associations professionnelles de dispensateurs de soins

La formation des dispensateurs de soins de santé : l'équipe de base qui prodigue des soins intégrés pour les céphalées comprend des neurologues, **des médecins généralistes** sans oublier des professionnels de la santé **comme les pharmaciens, les psychologues comportementalistes, les physiothérapeutes, les psychiatres, les gynécologues, les ophtalmologues, les médecins ORL, les somnologues...** qui peuvent être consultés si nécessaire.

Il serait utile de concevoir un parcours de formation destiné à acquérir les aptitudes et les compétences requises pour assumer ce rôle spécifique le plus efficacement possible.

Citons comme exemple les modifications du curriculum, les formations, la formation continue certifiante, les cours en ligne comprenant des ateliers pratiques.

La formation de base et la formation continue sur la migraine sont nécessaires pour :

- Améliorer la prise en charge de la migraine, des soins médicaux individualisés et des résultats en matière de santé,
- Améliorer la collaboration entre professionnels,
- Susciter un intérêt accru pour la problématique de la migraine et la recherche sur la migraine.

5.1.2.2.3. Les associations de patients

Souvent les patients connaissent mal la céphalée et son traitement. Dès lors, ils peuvent avoir une conception erronée de la maladie et ne pas bénéficier d'un traitement adéquat. Malheureusement, dans de nombreux contextes et de nombreux pays, les possibilités de communiquer des informations

et des instructions aux patients atteints de cette maladie sont limitées, principalement **à cause du manque de ressources et de preuves scientifiques**.

Éducation thérapeutique du patient
Sur des sujets incluant la classification des céphalées, la physiopathologie et la symptomatologie de la migraine, ses complications et les comorbidités, les traitements aigus et préventifs ainsi que les approches non médicamenteuses et les autres outils pour gérer la maladie (journal).

Éduquer le patient permet
- De partager la prise de décision ; l'autonomisation du patient peut améliorer l'adhésion et la compliance thérapeutiques, ce qui peut accroître la satisfaction par rapport au traitement.
- De renforcer la capacité des patients à gérer les céphalées,
- De réduire la chronicisation des migraines.

Le but global de l'éducation thérapeutique en matière de céphalées est que les patients deviennent des experts de la prise en charge de leurs céphalées.

Faire connaître la migraine
- Promouvoir les objectifs de santé publique et sensibiliser à la problématique de la migraine,
- Sensibiliser à l'incidence considérable de facteurs sociaux et environnementaux sur la santé et le bien-être de la population,
- Promouvoir le bien-être et favoriser la résilience dans les communautés, à l'école, sur le lieu de travail,
- Souligner l'importance et la pertinence de faire de la prévention, y compris en augmentant le financement,
- Créer une communauté de partenaires ayant le même état d'esprit afin de faire de la migraine une question de santé publique,
- Combattre les stéréotypes et la stigmatisation.

Quels sont les avantages potentiels de la diffusion d'informations sur la migraine ?
Cela peut contribuer à :
- Supprimer les obstacles qui limitent les opportunités en matière de santé publique,
- Engendrer des changements positifs dans la législation, les politiques, les pratiques, les services rendus, les évolutions et l'attitude de la communauté,
- Obtenir des subventions publiques pour la recherche,
- Faire comprendre aux personnes souffrant de migraine qu'il s'agit d'une maladie neurobiologique pouvant souvent être traitée efficacement, parfois même simplement en utilisant correctement des médicaments en vente libre.

Certes il n'existe aucune étude récente mais une réunion telle que celle organisée à Bruxelles en mai 2023 n'aurait jamais eu lieu sans une prise de conscience et l'existence de données probantes.
Les associations de patients jouent un rôle plus ou moins important en fonction du pays (ligne téléphonique d'aide, recherche axée sur les patients, etc.).

5.1.2.2.4. Les pharmaciens

Le pharmacien est souvent le premier et le seul interlocuteur du patient qui se plaint de céphalées, il participe à la prise en charge de cette maladie largement répandue. Il/elle devrait être capable de comprendre le problème rencontré par le patient, de lui recommander le traitement symptomatique le plus approprié et, si nécessaire, de le renvoyer vers un médecin généraliste ou spécialiste et de l'informer sur la phytothérapie et la micronutrition.

Moyennant une formation adéquate, le pharmacien d'officine pourrait être chargé d'identifier les patients qui souffrent de symptômes évoquant une migraine alors que ce diagnostic n'a pas encore été posé à cause de la méconnaissance du problème et de l'absence d'avis spécialisés (Giaccone 2014)

Les pharmaciens d'officine sont aussi l'interlocuteur idéal pour prévenir les risques liés à une automédication inadéquate.

Les pharmaciens d'officine occupent une position stratégique : ils ont un aperçu clair des médicaments, prescrits par un médecin ou achetés sans prescription, que prend un patient (Horvat 2012).

Les pharmaciens pourraient

- Évaluer les progrès du patient entre les consultations. Ceci inclut le suivi des consultations médicales.
- Vérifier si les médicaments sont efficaces et s'ils sont tolérés.
- Aider les patients pour leurs modifications de traitement et répondre à leurs demandes.
- Établir l'anamnèse des céphalées, évaluer le degré d'invalidité, fournir un journal de bord des céphalées et évaluer les observations, offrir soutien et conseils.
- Prodiguer des conseils sur le style de vie, informer sur les facteurs déclencheurs, l'utilisation des médicaments, la modification du traitement ou le sevrage des analgésiques en cas d'utilisation excessive.

Les pharmacies ont de larges horaires d'ouverture. En outre, les patients voient leur pharmacien plus souvent que leur généraliste. La pharmacie peut non seulement être un observatoire valable pour l'étude des céphalées mais grâce aux conseils que peut donner un pharmacien formé, elle peut aussi constituer la première étape importante vers l'établissement d'une bonne relation pour la prise en charge des personnes souffrant de céphalées, spécialement celles chez qui le diagnostic de migraine n'a pas été posé. Les orienter en premier lieu vers le médecin généraliste puis vers des spécialistes et vers des cliniques de la migraine peut éviter la chronicisation de la migraine et l'abus de médicaments contre les céphalées. (Brusa 2014, Brusa 2019)

5.1.2.2.5. Les infirmiers spécialisés dans les céphalées

Les infirmiers jouent un rôle important dans le traitement des patients souffrant de céphalées dans les centres européens spécialisés dans la prise en charge des céphalées. Il manque néanmoins une définition uniformisée des tâches infirmières et de la manière de les accomplir (Rasmussen 2023).

Mettre davantage l'accent sur la prise en charge par des infirmiers des patients migraineux est un pas dans la bonne direction. Cependant bon nombre de ces tâches infirmières pourraient probablement être utilisées dans un contexte plus large de prise en charge des céphalées.
En effet, à l'instar des pharmaciens, les infirmiers pourraient (Bhola 2011)

- Évaluer les progrès du patient entre les consultations. Ceci inclut le suivi des consultations médicales.
- Vérifier si les médicaments sont efficaces et s'ils sont tolérés.
- Aider les patients pour leurs modifications de traitement et répondre à leurs demandes.
- Établir l'anamnèse des céphalées, évaluer le degré d'invalidité, fournir un journal de bord des céphalées et évaluer les observations, offrir soutien et conseils.
- Prodiguer des conseils sur le style de vie, informer sur les facteurs déclencheurs, l'utilisation des médicaments, la modification du traitement ou le sevrage des analgésiques en cas d'utilisation excessive.

5.1.2.2.6. Les psychologues

Une intervention psychologique est susceptible d'aider à influencer les facteurs « modifiables » de risque de chronicisation des céphalées (Bigal 2009) tels la fréquence des crises, l'obésité, l'abus de médicaments, les événements stressants de la vie, l'abus de caféine, les ronflements et d'autres syndromes douloureux. Les psychologues peuvent aborder les thèmes suivants:

- La formation en matière de style de vie, l'autogestion,
- L'utilisation des médicaments et les risques d'abus médicamenteux.

Même si les données scientifiques détaillées sont rares, les psychologues sont considérés comme des membres importants des équipes multidisciplinaires. Les traitements non médicamenteux sont reconnus en tant qu'outils de prévention, spécialement pour la migraine selon les guides européens de pratique clinique pour le traitement de la migraine.

- Les principales techniques sont la thérapie psychophysiologique (la relaxation souvent associée au biofeedback) et les thérapies cognitivo-comportementales (Grazzi 2007, Andrasik 2007, Buse 2009, Nicholson 2010).
- Ces méthodes, généralement proposées en 8 à 12 séances (individuelles) peuvent être combinées, condensées en un traitement à domicile (Buse 2009) et proposées sous forme de traitement en autogestion.

En ce qui concerne la prévention des crises de migraine, l'apprentissage d'une méthode d'autogestion a porté ses fruits chez 42 % des personnes (changement moyen : 23 %, taille d'effet : 0,6). En outre, on a observé une hausse marquée du sentiment d'être capable de prévenir les crises ainsi qu'une amélioration au fil du temps de la qualité de vie dans le cas spécifique des migraines.

L'efficacité personnelle, le sentiment de contrôle, le catastrophisme, la volonté de changer (Nicholson 2010) et l'évitement devraient être étudiés. Il conviendrait également de travailler à la gestion active des céphalées.

Les stratégies de gestion et les facteurs liés au style de vie seront identifiés et l'acceptation générale de cette affection sera favorisée. Dans ce cadre, les patients peuvent bénéficier d'une éducation thérapeutique mais aussi partager leur expérience et discuter de la manière dont ils gèrent personnellement la migraine.

5.1.2.2.7. Autres spécialités médicales

Il est important de travailler avec un professionnel de la santé qui a une connaissance de la migraine et qui peut concevoir un traitement personnalisé en fonction des besoins spécifiques du patient et des facteurs déclencheurs qui lui sont propres. Notons que le type de professionnel de la santé impliqué dans le traitement de la migraine peut varier en fonction des préférences et des besoins individuels du patient. Il est toujours préférable de commencer par consulter un médecin généraliste afin de déterminer quel type de spécialiste conviendrait le mieux pour la situation spécifique du patient.

Alors que les gynécologues, les pédiatres, les ophtalmologues, les médecins ORL, les somnologues et les gastroentérologues ne sont pas nécessairement les professionnels de la santé auxquels on pense d'emblée pour le traitement de la migraine, ces spécialistes peuvent jouer un rôle important dans la prise en charge des différents aspects de cette maladie.

Les gynécologues

Chez les femmes, les migraines sont souvent liées aux changements hormonaux pendant le cycle menstruel, la grossesse et la ménopause. C'est pourquoi les gynécologues peuvent être associés à la prise en charge des migraines chez les femmes via la prescription d'un traitement hormonal ou de contraceptifs pour réguler les taux d'hormone et prévenir les migraines.
Selon une étude publiée dans le *Journal of Headache and Pain,* un traitement hormonal tel que celui à base d'œstrogènes et de progestatifs s'est révélé efficace pour réduire la fréquence et l'intensité des migraines chez les femmes souffrant de migraines cataméniales.
(MacGregor 2018)

Les pédiatres

Les pédiatres peuvent être associés à la prise en charge de la migraine chez les enfants et les adolescents. Ils peuvent aider à identifier les facteurs déclencheurs comme le stress ou les troubles du sommeil et leur apprendre comment modifier leur style de vie pour prévenir les migraines. En outre, ils peuvent prescrire des médicaments tels que des triptans ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour gérer les crises aiguës de migraine chez les enfants.
(Winner 2000)

Les gastroentérologues

Les migraines sont souvent associées à des troubles gastrointestinaux tels le syndrome de l'intestin irritable (SII) et la maladie cœliaque. Les gastroentérologues peuvent aider à identifier et prendre en charge les troubles gastrointestinaux sous-jacents susceptibles de contribuer aux crises migraineuses.

Une étude (Lee 2019) suggère que la prévalence des migraines est significativement plus élevée chez les patients souffrant de SII que chez ceux qui n'en souffrent pas. Cette même étude a également montré que traiter le SII pouvait réduire les symptômes migraineux.

Les oto-rhino-laryngologistes (ORL) et les ophtalmologues

Les médecins ORL et les ophtalmologues peuvent jouer un rôle dans le traitement des migraines. Toutefois, leur rôle spécifique peut varier en fonction des symptômes individuels du patient et des causes sous-jacentes de la migraine.

Les médecins ORL peuvent être impliqués dans le traitement de la migraine quand les céphalées sont associées à des déclencheurs spécifiques tels que certains aliments, certaines odeurs ou des changements météorologiques. Dans de tels cas, le médecin ORL peut recommander des modifications du style de vie ou des médicaments pour réduire voire éviter l'exposition aux éléments déclencheurs.

Les ophtalmologues peuvent être impliqués dans le traitement des migraines quand les céphalées sont accompagnées de troubles visuels tels des scotomes (scintillants) qui sont les symptômes caractéristiques de la migraine avec aura. Dans ces cas-là, l'ophtalmologue peut effectuer un examen minutieux de l'œil pour exclure toute autre cause potentielle de troubles visuels et il peut prescrire des médicaments comme des triptans ou des antiépileptiques pour gérer les crises migraineuses.

Une approche multidisciplinaire impliquant tant des médecins ORL que des ophtalmologues peut être nécessaire chez certains patients migraineux afin d'optimiser la prise en charge.
(Bordini 2006, Biousse 2013)

Concernant les médecins, la liste devrait être élargie :

Aux algologues qui peuvent utiliser une large gamme de traitements comme des blocs nerveux, des injections et des antalgiques non opiacés pour gérer les symptômes de la migraine.

Aux psychiatres puisque la dépression et l'anxiété peuvent déclencher ou aggraver la migraine. Ils peuvent prescrire des médicaments ou dispenser une psychothérapie afin d'aider les patients à gérer ces maladies et réduire la fréquence et l'intensité des crises.

Aux somnologues puisque le manque de sommeil ou un sommeil de piètre qualité peuvent déclencher des migraines. Un somnologue peut diagnostiquer et traiter les troubles du sommeil susceptibles de favoriser le déclenchement de crises de migraine comme l'apnée du sommeil ou le syndrome des jambes sans repos.

5.1.2.3. Introduction (à la deuxième partie)

Souvent l'efficacité des thérapies alternatives ou complémentaires n'est pas suffisamment confirmée par des preuves scientifiques. Ce constat vaut également pour de nombreux médicaments utilisés pour prévenir les céphalées. Bon nombre de ces thérapies complémentaires sont peu coûteuses, sans danger et potentiellement efficaces.

5.1.2.3.1. L'acupuncture

Une revue systématique et une méta-analyse de 22 essais contrôlés randomisés (RCT) incluant 4.985 patients ont montré que l'acupuncture était significativement plus efficace que l'acupuncture factice ou aucun recours à l'acupuncture, pour réduire la fréquence des crises de migraine et améliorer la qualité de vie des personnes en souffrant. (Zhao 2017)

Un essai contrôlé randomisé incluant 150 patients souffrant de migraine a montré que pour réduire la fréquence et l'intensité des migraines, l'acupuncture était plus efficace que la flunarizine, un médicament préventif anti-migraineux couramment utilisé. (Li 2012)

Une revue systématique et une méta-analyse de 22 essais contrôlés randomisés (RCT) incluant 4.985 patients ont montré que l'acupuncture était plus efficace que l'acupuncture factice ou un traitement classique pour réduire la fréquence des migraines et qu'elle avait moins d'effets indésirables même si l'effet de taille était faible à modéré. (Linde 2016)

Une autre méta-analyse de 29 essais concernant 17.375 patients a montré que l'acupuncture était efficace pour réduire la fréquence des crises de migraine, leur durée (en jours) et leur intensité. (Yang 2016)

Commentaire : On ne connaît pas bien le mécanisme d'action de l'acupuncture pour le soulagement de la migraine, on pense qu'elle module le système nerveux central et entraîne la production d'opioïdes endogènes et d'autres neurotransmetteurs. L'acupuncture peut aussi contribuer à réduire l'inflammation et favoriser la relaxation, ce qui pourrait expliquer ses effets thérapeutiques.

Les preuves disponibles donnent à penser que l'acupuncture peut être un traitement adjuvant utile pour la migraine même si d'autres recherches sont nécessaires pour comprendre pleinement les mécanismes expliquant les effets thérapeutiques de l'acupuncture en cas de migraine et pour déterminer les protocoles d'acupuncture les plus efficaces pour traiter la migraine.

5.1.2.3.2. L'exercice physique

Une étude a comparé l'efficacité réelle de l'exercice à des techniques de relaxation et au topiramate (un médicament utilisé pour prévenir la migraine) pour prévenir les crises migraineuses. Les résultats ont montré que l'exercice était significativement plus efficace que la relaxation et aussi efficace que le topiramate pour réduire la fréquence des crises migraineuses. (Varkey 2011)

Un essai contrôlé randomisé a étudié les effets de l'exercice aérobie sur la migraine chez les adolescents. Les résultats ont montré que l'exercice aérobie a réduit significativement la fréquence et l'intensité des crises migraineuses et a également amélioré la qualité de vie ressentie. (Houle 2019)

Cet essai contrôlé randomisé pilote a étudié les effets d'un programme d'exercices sur la migraine. Il a montré que l'exercice diminue considérablement la fréquence et la durée des crises de migraine et améliore la qualité de vie. (Huguenin 2015)

Commentaire : Les preuves suggèrent que l'exercice physique peut être un traitement non médicamenteux efficace puisqu'il réduit la fréquence et l'intensité des crises migraineuses.

5.1.2.3.3. Le pétasite

On pense que le pétasite agit en réduisant l'inflammation et en provoquant une vasoconstriction cérébrale. Il a été démontré que ses ingrédients actifs, les pétasines, avaient des propriétés antiinflammatoires. Il a également été démontré que le pétasite réduit la libération d'histamine, une substance pouvant déclencher des migraines chez certaines personnes.

Lors d'un essai randomisé, contrôlé contre placebo, en double aveugle, le pétasite s'est révélé efficace pour réduire la fréquence et l'intensité des migraines. Cette étude concernait 245 patients à qui on a administré de manière aléatoire de l'extrait de pétasite ou un placebo. On a observé une réduction significative de la fréquence des migraines dans le groupe recevant du pétasite : pendant la durée de l'étude, le nombre de crises de migraines a diminué de 48 %.

Une autre étude publiée dans le *Headache Journal* en 2010 a donné des résultats similaires. L'étude concernait 60 patients souffrant de migraine qui, après randomisation, ont reçu soit de l'extrait de pétasite soit un placebo. On a observé une réduction significative de la fréquence et de l'intensité des migraines chez le groupe recevant du pétasite : pendant la durée de l'étude, le nombre de crises de migraines a diminué de 50 %.

Commentaire : Ces études ont montré que le pétasite peut être efficace contre la migraine et qu'il a moins d'effets indésirables que certains médicaments sous prescription. Certains produits à base de pétasite contiennent des alcaloïdes pyrrolizidiniques (AP) qui peuvent être hépatotoxiques et entrainer d'autres effets indésirables. C'est pourquoi il est important d'utiliser un produit à base de pétasite garanti exempt d'AP.

(Lipton 2004, Grossmann 2000, Tschiggerl 2007, Diener 2004e, Tariq 2014)

5.1.2.3.4. Recommandation nutritionnelle/diététique

Commentaires généraux

Il peut toujours être utile d'informer les patients de l'importance générale de boire de l'eau régulièrement (en suffisance) pendant la journée et de manger sainement.

Des déclencheurs alimentaires potentiels comme le fait de succomber à une fringale de chocolat sont souvent des symptômes annonciateurs d'une migraine. Ce n'est toutefois pas une raison pour ne plus manger de chocolat.

Les déclencheurs alimentaires (par ex. la tyramine contenue dans les aliments, la caféine, le glutamate monosodique, le vin rouge, la bière...) peuvent varier fortement d'une personne à l'autre. En outre, ils ne concernent pas toutes les personnes souffrant de migraines. Si on soupçonne que certains aliments déclenchent la migraine, il peut être utile de tenir un journal des crises.

Le régime cétogène

Le régime cétogène a été utilisé pour traiter l'épilepsie.
Une étude publiée dans le *Headache Journal* a montré qu'un régime cétogène réduit significativement la fréquence des migraines chez 90 % des participants.
Une autre étude publiée dans la revue *Neurology* a montré qu'un régime cétogène avait réduit le nombre de crises de migraines par mois de plus de 50 % chez la moitié des participants.

Commentaires

Bien qu'il faille mener davantage de recherches, les preuves recueillies jusqu'à présent suggèrent que le régime cétogène peut être utile pour gérer les migraines. Cependant, ce régime complexe et exigeant pourrait ne pas convenir à tout le monde. Il peut en effet être difficile à respecter à long terme et entraîner des effets indésirables comme de la constipation, des nausées et de la fatigue. Si une personne souffrant de migraine est intéressée par le régime cétogène, elle devrait en parler avec son dispensateur de soins pour déterminer si ce régime lui conviendrait. Elle devrait également s'adresser à un diététicien agréé pour être sûre qu'elle absorbe tous les nutriments nécessaires et pour concevoir un programme de repas durable et agréable.

(Gross 2020, Di Lorenzo 2015, Di Lorenzo 2013, Barbanti 2021)

5.1.2.3.5. Techniques de relaxation

Commentaires

Les techniques de relaxation telles la relaxation musculaire progressive, le biofeedback et la méditation de pleine conscience se sont révélées efficaces pour réduire la fréquence et l'intensité des migraines chez certains patients. Les techniques de relaxation peuvent aider à réduire le stress et l'anxiété dont on sait qu'ils peuvent déclencher des migraines chez de nombreuses personnes.

Certes ces techniques peuvent ne pas fonctionner pour toutes les personnes souffrant de migraines mais elles constituent une option thérapeutique peu risquée et non invasive qui peut aisément être combinée avec des médicaments et d'autres thérapies.

5.1.2.3.6. Dispositifs

Commentaires

Je suis d'accord avec l'affirmation suivante qui fait partie des résultats de recherche : Proposer aux patients souffrant de migraine épisodique, qui demandent des traitements non médicamenteux ou pour qui les traitements médicamenteux ne sont pas assez efficaces, des techniques de neurostimulation en privilégiant la neurostimulation électrique à distance pour le traitement des crises aiguës et la neurostimulation électrique transcutanée supraorbitale pour la prévention de la migraine (force des recommandations : forte).

5.1.2.3.7. Autres

Certaines études suggèrent que les acides gras oméga 3 pourraient être un outil supplémentaire utile pour traiter la migraine mais des recherches plus poussées sont nécessaires pour déterminer leur efficacité réelle.

(Ramsden 2015, Agostoni 2017, Burch 2021b, Soares 2018)

5.1.2.4. Conclusion

Il est important d'identifier quelles modalités thérapeutiques devraient faire partie d'un programme thérapeutique multidisciplinaire individualisé.

Même si un traitement médical seul peut être tout à fait approprié pour des patients souffrant de céphalées peu fréquentes sans comorbidité, une approche multidisciplinaire est recommandée pour des patients atteints de troubles plus complexes et sévères.

Pour être la plus efficace possible, la prise en charge de la migraine se doit d'être collaborative.
Dans sa forme la plus basique, cette collaboration implique la présence de **deux experts en matière de céphalées : le patient et le dispensateur de soins,** chacun ayant sa propre expertise, ses propres responsabilités, besoins, attentes et ressources.

Un éventail d'options peut être proposé aux patients : des exercices aérobies ; des exercices isométriques de renforcement du cou ; le biofeedback, un produit simple ou combiné contenant du magnésium, de la riboflavine et de la co-enzyme Q10 ; le prisatine ; des dispositifs médicaux ; des techniques de relaxation ou l'acupuncture. Le patient doit décider laquelle de ces approches le séduit, est abordable et lui paraît faisable.

Le rôle du dispensateur de soins expert en céphalées est de s'assurer que le patient, lui aussi expert en céphalées, bénéficie d'un accompagnement et d'un feed-back suffisants pour l'aider à gérer efficacement ses migraines.

5.1.3. Conclusion du jury

Sur la base des guides de pratique, de la littérature fournie et de l'avis de l'expert, le jury conclut que les thérapies non pharmacologiques peuvent être envisagées comme traitement d'appoint ou comme traitement à part entière en cas de contre-indication au traitement pharmacologique ou lorsque celui-ci n'est pas suffisamment efficace. *(Recommandation forte)* Ceci s'applique aux traitements suivants : acupuncture (NICE 2021, Eigenbrodt 2021, FR-non-med 2021, Andrée 2023), thérapies manuelles, thérapies psychologiques (FR-non-med 2021, Andrée 2023) et thérapies de relaxation (Andrée 2023). Le choix doit s'effectuer en concertation avec le patient, en tenant compte de sa situation individuelle, de ses préférences ou de ses expériences antérieures, et de la disponibilité de la thérapie.

En ce qui concerne les thérapies manuelles, le jury tient à formuler une remarque concernant les manipulations cervicales (techniques de *high velocity thrust*). Même si le risque d'effets indésirables (graves) est faible, il est néanmoins important de tenir compte, chez les patients migraineux, du risque accru inhérent d'accident vasculaire cérébral. L'odds ratio pour un *accident vasculaire cérébral* est variable : il est de 1 à 1,5 dans le cas de la migraine sans aura. Chez les femmes de moins de 50 ans avec aura, l'odds ratio est de 6. Chez les femmes de moins de 50 ans avec aura, qui fument et qui prennent des contraceptifs oraux, l'odds ratio grimpe à 34 ! En vue d'assurer la sécurité des patients,

le jury déconseille dès lors fortement de pratiquer des manipulations cervicales chez les patients migraineux. *(GRADE B, recommandation forte)*

Pour les enfants, le jury suit la recommandation de la NHG de 2021 d'envisager des thérapies de relaxation avec ou sans traitement médicamenteux ; la thérapie comportementale cognitive, par exemple, a démontré son efficacité. *(GRADE A, recommandation forte)*

L'exercice physique est fortement recommandé (FR-non-med 2021, Andrée 2023) en appoint à un traitement préventif ou en tant que traitement à part entière pour réduire la fréquence et la gravité des crises de migraine. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* S'il s'avère difficile d'entamer une activité physique et de s'y tenir, un renvoi vers un coach d'activité physique[5] ou un kinésithérapeute peut être utile.

En ce qui concerne les régimes, le jury suit les recommandations de l'étude FR non-med_2021 selon lesquelles aucun régime spécifique (sans gluten, sans lactose, cétogène...) n'est à préconiser. Le jury recommande bien entendu de veiller à un régime alimentaire général sain, impérativement axé sur une hydratation suffisante, l'abstinence d'alcool et une régularité des heures de repas.

En ce qui concerne les appareils de neuromodulation, le jury suit les recommandations des guides de pratique Eigenbrodt 2021 et FR-non-med-21 ainsi que de l'expert (Andrée 2023), selon lesquelles ces appareils peuvent être indiqués en cas d'efficacité insuffisante des traitements pharmacologiques. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Le jury soutient la recommandation de l'expert de proposer une formation spécifique sur les céphalées à toutes les parties intéressées, dont les patients, les dispensateurs de soins et les décideurs politiques. L'objectif est de soutenir davantage les options thérapeutiques non pharmacologiques et de les utiliser le plus correctement possible.

Certaines des thérapies susmentionnées sont trop peu accessibles selon le jury, par exemple en raison de longues listes d'attente et de seuils financiers.

Les pharmaciens ont un rôle important à jouer dans la prise en charge efficace de la migraine, tant en ce qui concerne l'orientation des patients et la délivrance responsable de médicaments non soumis à prescription, que dans la mise à disposition et l'accompagnement lors de la délivrance de médicaments soumis à prescription.

- Les patients qui se présentent régulièrement chez le pharmacien en se plaignant de céphalées ont tout intérêt à ce que le pharmacien, au moyen de quelques questions ciblées, puisse déterminer si la personne court un risque de migraine ou souffre d'un autre type de céphalée, et si un renvoi vers un médecin est à recommander. Les pharmaciens devraient être formés à l'utilisation d'outils de dépistage tels que l'ID-3.
- Une partie des médicaments efficaces utilisés comme traitement de crise (paracétamol, acide acétylsalicylique, ibuprofène et leurs combinaisons avec de la caféine) est disponible sans prescription. Il est assurément positif que l'officine ouverte au public, en tant que centre de santé à seuil d'accessibilité bas, soit disponible pour l'ensemble de la population, mais ceci implique des obligations pour le pharmacien : l'application permanente des principes des soins pharmaceutiques de base tels que décrits dans l'AR portant instructions pour les pharmaciens. Le jury songe en particulier à ceci :
    - Enregistrer toutes les délivrances de médicaments dans le dossier pharmaceutique, et le cas échéant inclure ces médicaments dans le schéma de médication du patient.
    - Veiller particulièrement au respect de la dose maximale.
    - Être attentif à une utilisation prolongée et répétée, en raison du risque réel de CSM.

[5] https://www.vlaanderen.be/bewegen-op-verwijzing

Vu l'absence potentielle d'un accompagnement et d'un suivi spécialisés, le jury estime que la vente en ligne, ou en supermarché comme dans d'autres pays, de ces médicaments non soumis à prescription n'est dès lors pas une option judicieuse.

- Des soins pharmaceutiques sont également dispensés lors de l'exécution de prescriptions de médicaments, qu'il s'agisse de triptans ou d'autres médicaments pour le traitement de crises de migraine, ou d'une médication préventive prescrite « on-label » ou « off-label ». Pour chaque catégorie de médication préventive, l'observance thérapeutique est d'une grande importance pour l'efficacité du traitement. Les pharmaciens peuvent jouer un rôle crucial en ce domaine, notamment en précisant le cadre de l'utilisation « off-label » et en informant le patient sur les effets (indésirables) attendus des médicaments.

Prise en charge multidisciplinaire centrée sur le patient et éducation à la santé

A côté de l'approche pharmacologique, la prise en charge des patients migraineux doit se réaliser dans une vision holistique de la santé.

Plusieurs disciplines et spécialités rentrent en ligne de compte aux côtés du médecin généraliste et du neurologue.

Conjointement, il importe d'adapter les modalités de prise en charge du patient selon le niveau de sévérité de la maladie, les comorbidités du patient, le poids que la maladie génère sur sa vie. Pour certains patients avec des situations plus complexes et plus sévèrement atteints il est nécessaire d'assurer une prise en charge multidisciplinaire centrée sur le patient avec une collaboration interprofessionnelle entre les différents acteurs de soins.

L'éducation à la santé du patient apparaît comme approche complémentaire pertinente aux côtés de l'arsenal thérapeutique. L'éducation thérapeutique constitue un levier pour soutenir le patient dans l'acceptation et l'appropriation de la maladie, pour renforcer sa capacité d'agir, soutenir l'observance et le suivi des traitements vers un processus d'autonomisation tenant compte de son environnement et mode de vie.

Les associations de patients : Les associations de patients comptent parmi les acteurs dans la prise en charge de la migraine. Hoofd-stuk et la Ligue Belge contre les céphalées représentent et soutiennent les patients en Belgique. Ces associations jouent un rôle de soutien à la fois aux patients et aux proches en matière d'écoute, d'information, d'échange de bonnes pratiques et partages de vécu autour des questions sur la maladie, les causes, les options thérapeutiques, les échecs et difficultés vécues dans le respect de certaines limites d'action. Ces associations constituent un point de contact accessible et stratégique pour certains patients parfois sans issue ou en situation d' « errance médicale » pour veiller à les réorienter dans le système de soins vers un médecin généraliste ou un neurologue spécialisé dans la prise en charge des céphalées. Enfin, les associations de patients représentent un lieu de défense des droits des patients. Partant des besoins – constats – manquements et revendications, les associations de patients œuvrent pour une meilleure reconnaissance de la maladie dans les politiques, pour un meilleur accès aux soins, aux traitements, à une qualité de vie la plus optimale possible.

Partie 6. Règles de remboursement

Question pour le jury :

1. Les règles actuelles de remboursement des spécialités dans le traitement de la migraine sont-elles à jour ?

6.1. Les règles actuelles de remboursement des spécialités dans le traitement de la migraine sont-elles à jour ?

6.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

L'étude de la littérature ne contient pas de données sur cette question.

6.1.2. Avis des experts

Le jury choisit ici de regrouper les avis des experts en fonction des différentes classes de médicaments.

6.1.2.1. Traitement des crises migraineuses aiguës

6.1.2.1.1. Règles de remboursement pour les triptans

6.1.2.1.1.1. Van Dycke (Van Dycke 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Réglementation : chapitre IV § 4980000 (contrôle : a priori) (www.cbip.be)

La spécialité fait l'objet d'un remboursement lorsqu'elle est prescrite pour la migraine, chez les patients remplissant les critères de diagnostic IHS de migraine et présentant des crises sévères et invalidantes insuffisamment contrôlées par les autres traitements de la crise utilisés à la dose adéquate.

Pour la demande initiale, sur base du formulaire de demande dont le modèle figure à l'annexe A du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin traitant qui atteste que ces conditions sont remplies et qui confirme qu'il sait que le remboursement initial est accordé pour une période de 6 mois à concurrence de 12 comprimés maximum, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire une attestation dont le modèle est fixé sous "b" de l'annexe III du présent arrêté, et dont la durée de validité est limitée à 6 mois maximum.

L'autorisation de remboursement peut être renouvelée par périodes de 12 mois, à concurrence chaque fois de 24 comprimés maximum, sur base du formulaire de demande dont le modèle figure à l'annexe A du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin traitant qui atteste de l'efficacité du traitement, et qui confirme qu'il sait que le remboursement est accordé pour une période de 12 mois à concurrence de 24 comprimés maximum.

En cas de réponse thérapeutique insuffisante ou si 12 comprimés par 6 mois ne suffisent pas, un médecin spécialiste en neurologie ou en neuropsychiatrie doit réorienter la prise en charge thérapeutique. Dans ce cas, l'autorisation de remboursement peut être prolongée pour de nouvelles périodes de 12 mois maximum à concurrence chaque fois de 24 comprimés maximum, sur base du formulaire de demande dont le modèle figure à l'annexe A du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin traitant qui confirme qu'il sait que le remboursement est accordé pour une période de 12 mois à concurrence de 24 comprimés maximum, et qui joint à sa demande un rapport motivé du médecin spécialiste visé ci-dessus confirmant la nécessité de la poursuite du traitement.

Le remboursement simultané des spécialités admises sous le groupe de remboursement B-221 n'est jamais autorisé.

Réponse

D'accord avec l'indication pour le remboursement ; cependant quelques remarques sur les règles de remboursement :

- Il arrive parfois que 24 comprimés soient insuffisants pour une période de 12 mois. Une augmentation du nombre de comprimés serait utile pour les patients présentant des crises plus fréquentes.
- Le remboursement simultané de sc (Imitrex sc : § 1020100) et de la forme orale n'est actuellement pas autorisé. Chez certains patients, les deux formes d'administration sont utiles. Un remboursement simultané des deux formes peut donc aussi s'avérer utile pour certains patients.

6.1.2.1.1.2. Vandenheede (Vandenheede 2023) *(texte complet voir Brochure orateurs)*

Il faudrait envisager également le remboursement des triptans non génériqués, élargissant ainsi la gamme pouvant être prescrite à 5 triptans plutôt que 3. Pour les patients avec nausées et vomissements importants, et ne tolérant pas le sumatriptan en sous-cutané, le remboursement des formes en spray nasal de zolmitriptan et de sumatriptan mériterait d'être envisagés.

6.1.2.1.1.2. Versijpt (Versijpt 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Tous les triptans devraient être disponibles au remboursement, alors que pour le moment, seuls 3 triptans le sont. Par un coup du sort, ce sont les triptans ayant les plus fortes probabilités d'efficacité rapide (sumatriptan sous-cutané, rizatriptan, élétriptan et almotriptan), le *recurrence rate* le plus faible (rizatriptan et élétriptan), la réponse la plus consistante (rizatriptan) et le meilleur taux d'*efficacy over tolerance* (almotriptan) qui sont peut-être trop chers pour le moment pour les patients en Belgique (cf. également de Boer et al. Cephalalgia 2023).

6.1.2.1.2. Règles de remboursement pour les gépants

6.1.2.1.2.1. Vandenheede (Vandenheede 2023) *(texte complet voir Brochure orateurs)*

Le remboursement des gépants pour les patients avec contre-indications aux triptans et/ou ne répondant pas (ou tolérant mal) les triptans devrait également être accordé.

6.1.2.1.2.2. Versijpt (Versijpt 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Les gépants et le lasmiditan doivent recevoir une place dans le paysage de la migraine (aiguë) à un prix abordable pour le patient.

6.1.2.2. Traitement pour prophylaxie des crises migraineuses

6.1.2.2.1. L'enregistrement et les critères de remboursement en Belgique (Paemeleire 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Tableau 3. Traitements préventifs de la migraine sur le marché belge (situation au 1er mai 2023) retenus sur la base des preuves disponibles (voir étude bibliographique) et/ou inclus dans les critères de remboursement belges, répartis par classe et enregistrement en Belgique.

Classe	Médicament on-label	Médicament off-label
Bêta-bloquants	métoprolol	aténolol
	propranolol	bisoprolol
		timolol
Antiépileptiques	topiramate	valproate*
Antidépresseurs	amitriptyline	venlafaxine
Antagonistes calciques	flunarizine	
Sartans		candésartan
Gépants	rimégépant	
AcM anti-CGRP	érénumab	
	frémanézumab	
	galcanézumab	
Toxine botulique	toxine onabotulique A (MC)	

* Le valproate est enregistré auprès de la FDA (États-Unis) pour le traitement préventif de la migraine ; AcM = anticorps monoclonaux ; MC = migraine chronique

Sur la base de ces données, nous pouvons affirmer que les bêta-bloquants métoprolol et propranolol sont préférables dans le contexte belge. Le topiramate, l'amitriptyline et la flunarizine sont des options on-label que le médecin généraliste peut prévoir ; le candésartan et la venlafaxine sont des options off-label que le médecin généraliste peut prévoir. Pour ce qui est du valproate, des réserves ont déjà été formulées ci-dessus. Celles-ci devraient limiter fortement son utilisation (si l'on tient compte du fait que la migraine est aujourd'hui plus fréquente chez les filles et les femmes en âge de procréer). L'érénumab, le frémanézumab, le galcanézumab et la toxine onabotulique A font partie de la pratique des spécialistes. Le rimégépant ne peut actuellement pas être utilisé dans le traitement préventif de la migraine en raison de l'absence de remboursement.

6.1.2.2.2. Règles de remboursement pour le topamax/topiramate

6.1.2.2.2.1. Van Dycke (Van Dycke 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Réglementation : chapitre IV § 3500000 (contrôle : a priori) (www.cbip.be)

La spécialité ne fait l'objet d'un remboursement que si elle est utilisée dans le traitement prophylactique de la migraine chez des bénéficiaires remplissant les critères de diagnostic IHS de migraine, chez qui un traitement prophylactique est indiqué en raison de la fréquence et/ou de l'intensité des crises de migraine et qui ont une réponse insuffisante au propranolol, ou qui ne le tolèrent pas, ou qui présentent un contre-indication reprise dans la notice scientifique officielle du propranolol.

Le médecin prescripteur doit tenir compte d'une posologie journalière maximale remboursable de 2 x 50 mg par jour, qui, dès la fin de la période de titration, sera réalisée avec un maximum de 2 comprimés par jour de traitement.

Le médecin traitant transmet au médecin-conseil un rapport circonstancié démontrant que le patient répond aux critères visés ci-dessus.

Sur base de ce rapport, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire une autorisation dont le modèle est fixé sous "d" de l'annexe III du présent arrêté, dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 6 mois.
L'autorisation de remboursement peut être prolongée pour de nouvelles périodes de 60 mois maximum sur base du modèle "d" dûment complété par le médecin traitant et renvoyé au médecin-conseil de l'organisme assureur.

Réponse

D'accord avec les règles de remboursement.

6.1.2.2.2.2. Paemeleire (Paemeleire 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Tableau 4. Résumé des principaux critères de remboursement pour le traitement d'essai de la migraine par topiramate (BCFI 2023b)

Indication	Migraine
Traitement précédent	Réponse insuffisante au propranolol, ou non tolérée, ou contre-indication telle que mentionnée dans la notice scientifique officielle du propranolol.
Seuil minimum	Non spécifié
Ne peut être combiné avec	Non spécifié
Durée du traitement d'essai	Maximum 6 mois
Effet requis	Non spécifié

Une attestation de remboursement pour le topiramate peut également être établie par un médecin généraliste en Belgique.

6.1.2.2.3. Règles de remboursement pour l'onabotulinumtoxine A

6.1.2.2.3.1. Van Dycke (Van Dycke 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Réglementation : § 9600100 : période d'essai de 6 mois

a) La spécialité pharmaceutique entre en ligne de compte pour un remboursement pour une période d'essai de 6 mois si elle est utilisée dans le traitement de la migraine chronique chez des bénéficiaires adultes (migraine chronique selon ICDH-3 beta), chez des bénéficiaires sans abus médicamenteux, si les conditions suivantes sont remplies :
- après échec d'au moins 2 autres traitements préventifs et traitement non-pharmacologique additionnel à cause d'une efficacité limitée, c'est-à-dire réduction de 50 % du nombre de jours avec céphalées par 4 semaines pendant le traitement comparé aux 4 semaines de traitement avant le début du traitement et/ou intolérance.

b) Le remboursement de cette spécialité ne peut être accordé que si cette spécialité est prescrite par un médecin spécialiste en neurologie ayant une expérience dans l'utilisation de la spécialité dans la migraine chronique, qui atteste que le bénéficiaire répond aux conditions susmentionnées.

c) Le nombre de conditionnements remboursables pour les bénéficiaires qui n'ont pas été traités au préalable pour la migraine chronique par cette spécialité, est limité à :
- une dose maximale de 200 Unités de BOTOX administrée par séance, avec un maximum de 2 séances de traitement pendant cette période d'essai de 6 mois.

d) Le nombre de jours de céphalées est évalué objectivement sur base d'un carnet journalier de céphalées que le bénéficiaire remplit quotidiennement 4 semaines avant le début du traitement avec BOTOX et dont la copie est conservée dans le dossier du bénéficiaire. Le traitement avec BOTOX est considéré comme efficace en cas de réduction de 50% du nombre de jours de céphalées lors des 4 dernières semaines de la période d'essai de 6 mois comparé aux 4 semaines avant le début du traitement. En cas d'absence d'une amélioration significative, le traitement avec BOTOX sera arrêté.

e) Le remboursement simultané de BOTOX (dans l'indication migraine comme mentionné dans le paragraphe §9600100 du chapitre IV de cet arrêté) et de spécialités également remboursées pour le traitement de la migraine au sein du chapitre IV sauf en cas de triptans ou de topiramate, n'est jamais autorisé.

f) Le remboursement est autorisé par le médecin-conseil sur base d'une demande électronique introduite par le médecin spécialiste en neurologie identifié et authentifié par la plateforme e-Health, mentionné sous le point b) qui déclare ainsi :
- que toutes les conditions du point a) sont remplies ;
- s'engager à mettre à disposition du médecin-conseil les pièces justificatives qui confirment les données attestées ;
- savoir que le nombre de conditionnements remboursables est limité à une dose maximale administrée par séance de 200 Unités de BOTOX, avec un maximum de 2 séances de traitement pendant la période d'essai de 6 mois.
- savoir que le remboursement simultané de BOTOX (dans l'indication migraine comme mentionné dans le paragraphe §9600100 du chapitre IV de cet arrêté) et de spécialités également remboursées pour le traitement de la migraine au sein du chapitre IV sauf en cas de triptans ou de topiramate, n'est jamais autorisé.

g) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien hospitalier dispensateur dispose préalablement à la délivrance de cette spécialité, d'une preuve de l'accord électronique visé sous f).

Réglementation : § 9600200 : période renouvelable de 12 mois

a) La spécialité pharmaceutique entre en ligne de compte pour un remboursement pour des périodes renouvelables de 12 mois si elle est utilisée pour le traitement de la migraine chronique chez des bénéficiaires adultes (migraine chronique selon ICHD-3 beta), chez des bénéficiaires sans abus médicamenteux, si les conditions suivantes sont remplies :
- Le bénéficiaire a déjà été traité avec la spécialité concernée pendant un période d'essai de 6 mois avec un remboursement basé sur les conditions mentionnées dans le paragraphe § 9600100 du chapitre IV de cet arrêté ;
- ET lors de l'évaluation après la période d'essai de 6 mois le bénéficiaire a montré une amélioration significative : le nombre de jours avec céphalées est évalué objectivement sur base d'un carnet de céphalées que le bénéficiaire remplit quotidiennement 4 semaines avant le début du traitement et dont une copie est conservée dans le dossier patient. Le traitement avec BOTOX est considéré comme efficace en cas de réduction de 50 % du nombre de jours de céphalées lors des 4 dernières semaines de la période d'essai de 4 mois comparé aux 4 semaines avant le début du traitement.

a') Mesure transitoire :
La spécialité pharmaceutique est remboursée pour des périodes renouvelables de 12 mois si elle est utilisée pour le traitement de la migraine chronique chez des bénéficiaires adultes (migraine chronique selon ICHD-3 beta), chez des bénéficiaires sans abus médicamenteux, si les conditions suivantes sont remplies :
- traitement avec BOTOX sans remboursement au cours des 6 mois précédents, avec amélioration significative : le nombre de jours avec céphalées a été évalué objectivement sur base d'un carnet de céphalées que le bénéficiaire remplit quotidiennement à partir de 4 semaines avant le début du traitement et dont une copie est conservée dans le dossier patient. Le traitement avec BOTOX est considéré comme efficace en cas de réduction de 50 % du nombre de jours de céphalées lors des 4 dernières semaines de la période d'essai de 4 mois comparé aux 4 semaines avant le début du traitement.
- La demande initiale de remboursement sur la base de cette mesure transitoire doit être introduite au cours des 6 premiers mois à partir de l'entrée en vigueur de la réglementation actuelle.

b) Le remboursement ne peut être accordé que si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste en neurologie ayant une expérience de l'utilisation de BOTOX dans la migraine chronique, qui atteste que le bénéficiaire répond aux conditions susmentionnées.

c) Le nombre de conditionnements remboursables est limité à :
- maximum 8 flacons d'injection de BOTOX (100 unités par flacon d'injection) avec une dose maximale administrée de 200 Unités dans une période de 12 mois.

d) Le remboursement simultané de BOTOX (dans l'indication migraine comme mentionné dans le paragraphe § 9600200 du chapitre IV de cet arrêté) et de spécialités également remboursées pour le traitement de la migraine au sein du chapitre IV sauf en cas de triptans ou de topiramate, n'est jamais autorisé.

e) Le remboursement peut être autorisé sur base d'une demande électronique introduite par le médecin spécialiste en neurologie identifié et authentifié par la plateforme e-Health, mentionné sous le point b) qui déclare ainsi :
- que toutes les conditions au point a), ou a') si nécessaire, sont remplies chez le bénéficiaire concerné ;
- s'engager à mettre à disposition du médecin-conseil les pièces justificatives qui confirment les données attestées ;
- savoir que le nombre de conditionnements remboursables est limité à maximum 8 flacons d'injection de BOTOX (100 unités par flacon d'injection) avec une dose maximale administrée par séance de 200 unités, pour une période de 12 mois ;
- s'engager à arrêter le traitement temporairement lorsqu'il constate que le bénéficiaire évolue vers la migraine épisodique (moins de 15 journées avec céphalées par mois pendant 3 mois consécutifs) ;
- savoir que le remboursement simultané de BOTOX (dans l'indication migraine comme mentionné dans le paragraphe § 9600200 du chapitre IV de cet arrêté) et de spécialités également remboursées pour le traitement de la migraine au sein du chapitre IV sauf en cas de triptans ou de topiramate, n'est jamais autorisé.

f) Le remboursement peut uniquement être attribué si le pharmacien hospitalier concerné, avant qu'il ne délivre la spécialité, dispose d'une preuve de l'approbation électronique signifiée en e).

Réponse

D'accord avec les règles de remboursement, sauf pour le point e dans le cadre de la prolongation du Botox : 's'engager à arrêter le traitement temporairement lorsqu'il constate que le bénéficiaire évolue vers la migraine épisodique'.
→ Si le patient répond au traitement, l'arrêter directement en cas d'évolution vers la migraine épisodique est parfois trop rapide, et entraîne un retour rapide du patient vers une migraine chronique. Il semble *indiqué de n'arrêter temporairement le traitement qu'après 6 mois d'évolution vers la migraine épisodique* (avec par conséquent la *possibilité* de *le recommencer* s'il y a une nouvelle évolution vers la migraine chronique).

6.1.2.2.3.2. Paemeleire (Paemeleire 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Tableau 5. Critères de remboursement pour le traitement d'essai de la migraine par onabotulinetoxine A [AR 1.2.2018 – IV – 9600100]

Indication	Migraine chronique sans « abus »* de médicaments
Traitement précédent	Échec d'au moins 2 autres traitements médicamenteux préventifs (non spécifiés) et d'un traitement non pharmacologique supplémentaire en raison d'une efficacité limitée et/ou d'une intolérance.
Seuil minimum	Au moins 15 journées avec céphalées par mois dont au moins 8 sont des migraines (journal)
Ne peut être combiné avec	Le remboursement simultané d'un AcM anti-CGRP
Prescrit par	Neurologue expérimenté dans le domaine de la migraine chronique
Durée du traitement d'essai	6 mois (2 séances de traitement à 3 mois d'intervalle)
Effet requis	Réduction d'au moins 50 % du nombre de jours avec céphalées au cours des 4 dernières semaines de la période d'essai de 6 mois par rapport aux 4 semaines précédant le début du traitement (journal).

* Le terme « abus » doit être distingué du terme « surconsommation » et est sujet à interprétation ; AcM = anticorps monoclonaux

La demande de remboursement de l'onabotulinetoxine A pour le traitement préventif de la migraine chronique ne peut pas être effectuée par un médecin généraliste en Belgique. Après un traitement d'essai réussi, la prolongation du remboursement peut être demandée pour un maximum de 4 séances de traitement, le médecin s'engageant « à arrêter le traitement temporairement lorsque le bénéficiaire évolue vers la migraine épisodique (moins de 15 journées avec céphalées par mois pendant 3 mois consécutifs) » [AR 1.2.2018 – IV – 9600200].

6.1.2.2.3.2. Vandenheede (Vandenheede 2023) *(texte complet voir Brochure orateurs)*

Pour les patients répondeurs à la toxine botulique, la règle d'arrêt dès un retour à une migraine épisodique 3 mois consécutifs devrait être nuancée. En effet, 14 jours/mois 3 jours consécutifs et le traitement doit être stoppé. Une règle différente pourrait être proposée : telle que < 8j/mois 3 mois consécutifs.

6.1.2.2.4. Règles de remboursement pour les anticorps monoclonaux anti-CGRP

6.1.2.2.4.1. Van Dycke (Van Dycke 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Réglementation : chapitre IV § 10710100/10740100/10650100 (contrôle : a priori) (www.cbip.be)

a) **Le traitement d'initiation** avec la spécialité pharmaceutique à base de galcanézumab/frémanézumab/érénumab fait l'objet d'un remboursement s'il est utilisé pour le traitement prophylactique de la migraine chez des bénéficiaires adultes qui répondent aux critères de diagnostic IHS de la migraine sans aura, de la migraine avec aura ou de la migraine chronique et sous réserve que les conditions cumulatives suivantes soient remplies :
1. Un traitement prophylactique de la migraine est indiqué chez le bénéficiaire en raison de la fréquence et/ou de l'intensité des crises de migraine.
2. Au moins les traitements prophylactiques suivants ont échoué chez le bénéficiaire en raison d'un problème de tolérance ou d'une réponse insuffisante (c'est-à-dire une réduction de moins de 50 % du nombre de jours de migraine par mois pendant le traitement par rapport aux 4 semaines avant le début du traitement) malgré l'administration d'un traitement complet et bien conduit :
- au moins un bêta-bloquant (propranolol, métoprolol, aténolol, bisoprolol ou timolol) sauf en cas de contre-indication,
- et topiramate, sauf en cas de contre-indication,
- et au moins un des traitements suivants : l'acide valproïque/valproate ou l'amitriptyline ou la venlafaxine ou la flunarizine ou le candésartan ou l'onabotulinetoxine A pour la migraine chronique.

b) Le bénéficiaire n'était pas encore traité avec la spécialité concernée dans le cadre d'une précédente prise en charge remboursée ou non remboursée par la spécialité concernée.

c) Le médecin prescripteur tient compte de la posologie telle que définie dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

d) Une première autorisation de remboursement est délivrée par le médecin-conseil sur base d'un formulaire de demande, dont le modèle est repris dans l'annexe A de ce paragraphe, signé et dûment complété par le médecin spécialiste en neurologie ou en neuropsychiatrie responsable du traitement et sur lequel le médecin spécialiste en neurologie ou en neuropsychiatrie :
- atteste que le bénéficiaire concerné se trouve dans la situation décrite ci-dessus au moment de la demande,
- et atteste savoir que le nombre de conditionnements remboursables est limité sur base de la posologie maximale stipulée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit,
- et atteste qu'un nombre minimal moyen de 8 jours de migraine par mois, avant le début du traitement avec la spécialité concernée a été confirmé et documenté dans le dossier médical du bénéficiaire, lequel nombre a été calculé pendant une période minimale de 4 semaines sur base d'un journal de migraine soigneusement tenu par le bénéficiaire,
- et s'engage à arrêter le traitement par la spécialité concernée si une réponse insuffisante est constatée après 3 administrations, une réponse insuffisante étant définie comme une diminution inférieure à 50 % du nombre moyen de jours de migraine par mois, mesuré sur une période minimale de 4 semaines sur la base d'un journal de migraine soigneusement tenu par le bénéficiaire, par rapport au nombre minimal de 8 jours de migraine en moyenne par mois, mesuré pendant la période précédant le début du traitement avec la spécialité concernée et documenté dans le dossier médical du bénéficiaire,
- et s'engage à tenir à disposition du médecin-conseil les preuves relatives à la situation du bénéficiaire,

e) Sur base du formulaire de demande mentionné ci-dessus, signé et dûment complété par le médecin traitant, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire l'attestation, déterminée au point « e » de l'annexe III de l'A.R. du 01.02.2018, dont la durée est limitée à 3 mois et le nombre de conditionnements remboursés est limité au total à 4 conditionnements (de 1x120 mg) de la spécialité concernée.

f) Le remboursement simultané de deux médicaments prophylactiques anti-CGRP (catégorie de remboursement B-361) n'est jamais autorisé.

g) Le remboursement simultané de la spécialité concernée et de l'onabotulinetoxine A dans la migraine chronique n'est jamais autorisé.

Réglementation : chapitre IV § 10710200/10740200/10650200 (contrôle : a priori) (www.cbip.be)

a) **La prolongation** du traitement avec la spécialité pharmaceutique à base de galcanézumab/frémanézumab/érénumab est remboursée si elle est utilisée dans le traitement prophylactique de la migraine chez les bénéficiaires adultes qui répondent aux critères de diagnostic IHS de la migraine sans aura, de la migraine avec aura ou de la migraine chronique et sous réserve que les conditions cumulatives suivantes soient remplies :
1. Un traitement prophylactique de la migraine est indiqué chez le bénéficiaire en raison de la fréquence et/ou de l'intensité des crises de migraine.
2. Chez le bénéficiaire concerné, au moins les traitements prophylactiques suivants ont échoué en raison d'un problème de tolérance ou à cause d'une réponse insuffisante (c'est-à-dire une réduction inférieure à 50% du nombre de jours de migraine par mois pendant le traitement comparé aux 4 semaines avant le début du traitement) malgré l'administration d'un traitement complet et bien conduit :
- au minimum un bêta-bloquant (propranolol, métoprolol, aténolol, bisoprolol ou timolol) sauf en cas de contre-indications
- ET le topiramate, sauf en cas de contre-indications,
- ET au moins un des traitements suivants : acide valproïque/valproate ou amitriptyline ou venlafaxine ou flunarizine ou candésartan ou onabotulinetoxine A pour la migraine chronique.

b) Le bénéficiaire était déjà traité par la spécialité concernée dans le cadre d'une précédente prise en charge remboursée ou non-remboursée de la spécialité concernée.
Pour ces bénéficiaires, qui ont déjà été traités avec la spécialité concernée et qui, avant l'instauration du traitement, répondaient à toutes les autres conditions énoncées au point a) ci-dessus, une prolongation du remboursement du traitement peut être autorisée selon les modalités décrites au point d) sous réserve que ce traitement avec la spécialité concernée s'est avéré efficace, sur base d'une diminution d'au moins 50 % du nombre moyen de jours de migraine par mois, par rapport au nombre minimal moyen de 8 jours de migraine par mois, mesuré pendant la période avant le début du traitement avec la spécialité concernée et documenté dans le dossier médical du bénéficiaire.

c) Le médecin prescripteur tient compte de la posologie telle que définie dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

d) L'autorisation de la prolongation du remboursement est délivrée par le médecin-conseil sur base d'un formulaire de demande, dont le modèle est repris dans l'annexe A du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin spécialiste en neurologie ou en neuropsychiatrie responsable du traitement et dans lequel le médecin spécialiste en neurologie ou en neuropsychiatrie :
- atteste que le bénéficiaire concerné se trouve dans la situation décrite ci-dessus au moment de la demande,

- ET atteste qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables est limité à un maximum de 9 conditionnements par période de traitement de 12 mois,
- ET atteste de la nécessité médicale de poursuivre le traitement. La nécessité médicale est démontrée (sauf pour la première demande de prolongation) par une augmentation du nombre moyen de jours de migraine par mois jusqu'au moins 8 jours de migraine par mois, mesuré pendant une période de « treatment holiday » sur base d'un journal de migraine soigneusement tenu par le bénéficiaire et documenté dans le dossier médical du bénéficiaire.
- ET s'engage à arrêter le traitement avec la spécialité concernée si une réponse insuffisante est constatée pendant le traitement, une réponse insuffisante étant définie comme une diminution inférieure à 50 % du nombre moyen de jours de migraine par mois, par rapport au nombre minimal moyen de 8 jours de migraine par mois, mesuré pendant la période précédant le début du traitement par la spécialité concernée et documenté dans le dossier médical du bénéficiaire,
- ET s'engage à tenir à disposition du médecin-conseil les preuves relatives à la situation du bénéficiaire.

e) Sur base du formulaire de demande, mentionné ci-dessus, signé et dûment complété par le médecin traitant, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire l'attestation, déterminée au point « e » de l'annexe III de l'A.R. du 01.02.2018, dont la durée est limitée à 52 semaines et le nombre de conditionnements remboursés est limité à un maximum de 9 conditionnements de la spécialité concernée (1x120 mg).

f) Le remboursement simultané de deux médicaments prophylactiques anti-CGRP (catégorie de remboursement B-361) n'est jamais autorisé.

g) Le remboursement simultané de la spécialité concernée et de l'onabotulinetoxine A pour la migraine chronique n'est jamais autorisé.

Réponse

Quelques réflexions sur les règles de remboursement :

1/ Traitement d'initiation :

- D'accord avec le lancement d'un traitement de 3ème ligne. Cependant, le choix des 3 traitements précédents nécessaires peut être laissé à l'appréciation du neurologue, plutôt que de prévoir une exigence spécifique pour un bêta-bloquant et le topiramate.

2/ Prolongation du traitement :

- Drug-free holiday : d'accord avec ce concept, mais relancer le traitement après la *drug-free holiday* sur la base de minimum 8 jours de migraine n'est pas toujours possible dans la pratique.
  Après le début du traitement, certains patients répondent au traitement avec un total de p. ex. 2 jours de migraine par mois, alors que d'autres patients répondent au traitement avec un total de p. ex. 10 jours de migraine par mois. Pour la prolongation du traitement après la période de *drug-free holiday,* une personne devra donc présenter de nouveau une forte augmentation du nombre de jours de migraine, alors qu'une autre personne (qui répondait au traitement avec 10 jours par mois) bénéficie d'une prolongation, même s'il n'y a pas d'augmentation de son nombre de jours de migraine pendant la période de d*rug-free holiday*. Il me semble donc indiqué de laisser au neurologue la décision de reprendre le traitement dès qu'une augmentation de la gravité de la migraine est constatée (quel que soit le nombre de jours). Ceci est également conforme aux récentes recommandations européennes (Sacco 2022).

6.1.2.2.4.2. Terwindt (Terwindt 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Les médicaments anti-CGRP sont entre-temps remboursés aux **Pays-Bas** pour la migraine chronique (≥ 8 jours de migraine/mois, migraine avec ≥ 15 jours de céphalées/mois, absence de CSM). Le remboursement pour la migraine épisodique sera évalué en 2022 .

6.1.2.2.4.3. Paemeleire (Paemeleire 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Tableau 6. Résumé des principaux critères de remboursement pour le traitement d'essai de la migraine par anticorps monoclonaux (BCFI 2023c)

Indication	Migraine avec ou sans aura, migraine chronique*
Traitement précédent	Échec dû à une réponse insuffisante ou à un problème de tolérance : - d'au moins un bêta-bloquant (propranolol, métoprolol, aténolol, bisoprolol ou timolol), sauf contre-indication, et - du topiramate, sauf contre-indication, et - d'au moins un des traitements suivants : acide valproïque/valproate ou amitriptyline ou venlafaxine ou flunarizine ou candésartan ou toxine onabotulique A (MC)
Seuil minimum	Au moins 8 jours de migraine par mois (journal)
Ne peut être combiné avec	Le remboursement simultané de l'onabotulinetoxine A (MC) Le remboursement simultané d'un autre AcM anti-CGRP
Durée du traitement d'essai	12 semaines (érénumab)/3 mois (frémanézumab, galcanézumab)
Effet requis	Réduction d'au moins 50 % du nombre moyen de jours de migraine par mois par rapport au nombre moyen de jours de migraine par mois mesuré au cours de la période précédant le début du traitement (journal).

*Il n'est pas fait mention de la présence ou de l'absence d'une surconsommation ou d'un « abus » de médicaments ; MC = migraine chronique ; AcM = anticorps monoclonal

La demande de remboursement de ces anticorps monoclonaux pour le traitement préventif de la migraine ne peut pas être effectuée par un médecin généraliste en Belgique.

Le passage d'un anticorps monoclonal anti-CGRP à un autre (érénumab, frémanézumab, galcanézumab) est autorisé en Belgique. Dans la référence Sacco 2022, on peut lire ce qui suit : "In individuals with migraine with inadequate response to one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway, there is insufficient evidence on the potential benefits of antibody switch but switching may be an option". Dans la pratique, en cas d'échec, on passe souvent d'un anticorps dirigé contre le ligand CGRP (frémanézumab, galcanézumab) à un anticorps dirigé contre le récepteur du CGRP (érénumab) et vice versa, mais il n'y a pas de preuves de l'efficacité de (Sacco 2022).

Après un traitement d'essai réussi avec un anticorps monoclonal anti-CGRP (défini comme une réduction d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois), une prolongation peut être demandée pour 1 an, au cours de laquelle il convient de mettre en place ce qu'on appelle un '*treatment holiday*' de 12 semaines/3 mois. Un remboursement supplémentaire n'est possible que si le patient présente à nouveau une augmentation à au moins 8 jours de migraine par mois. En Belgique, le débat sur ce '*treatment holiday*' s'intensifie, le pays étant en effet plus strict par rapport à d'autres pays. Toutefois, on manque actuellement d'études randomisées pour pouvoir se prononcer avec certitude sur l'utilité, la durée et le calendrier de ce *'treatment holiday'*. Le guide de pratique de la European Headache Federation (Sacco 2022) indique ce qui suit : "In individuals with episodic or chronic migraine we suggest considering a pause in the treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway after 12-18 months of continuous treatment. If deemed necessary, treatment should be continued as long as needed. In individuals with migraine who pause treatment, we suggest restarting the treatment if migraine worsens after treatment withdrawal". En fait, le

calendrier de la *'treatment holiday'* en Belgique après 12 mois de traitement (3 mois de traitement d'essai + 9 mois au cours de l'année de prolongation) est déjà conforme à la limite inférieure suggérée dans ce guide de pratique.

6.1.2.2.4.4. Vandenheede (Vandenheede 2023) *(texte complet voir Brochure orateurs)*

Pour les traitements préventifs :

Les anticorps anti-CGRP devraient être stoppés après 12 mois de traitement (et pas 9 en cas de reprise de traitement après une pause de 3 mois).

Pourquoi ne pas envisager une dose de charge du galcanézumab lors de la reprise du traitement après une pause de 3 mois, comme cela est le cas lors de l'initiation ?

Les études montrent que la majorité des patients s'aggravent pendant la période d'arrêt : il semblerait intéressant de permettre la reprise du traitement lors de la pause de manière plus précoce selon la rapidité d'aggravation (après 1 mois d'arrêt ou 2 pour certains patients ; comme cela est le cas en Italie) (Terhart 2021, Nsaka 2022, Raffaelli 2022).

6.1.2.2.4.5. Versijpt (Versijpt 2023) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs)*

Les anticorps monoclonaux font l'objet en Belgique d'un remboursement raisonnable par comparaison avec les pays voisins, cf. illustration ci-dessous qui montre les restrictions imposées dans divers pays européens avant de pouvoir bénéficier d'un remboursement pour ces anticorps monoclonaux (Versijpt et al, in preparation).

Tableau 14. Aperçu des restrictions imposées dans divers pays européens à la prescription remboursée d'un anticorps monoclonal

Reimbursement?	Who can prescribe?	All three mAbs are reimbursed?	Criterium for startup?	Failed preventives required?	MOH to be treated before?	Onabotulinum toxin required in CM?
16/29 countries have some kind of reimbursement	mostly (hospital based) neurologists, sometimes also headache or pain specialists	mostly all three	varying between ≥ 4 MMD ≥ 8 MMD and only for CM; one time requirement on MIDAS score	mostly 3 failed drug(s) (classes), minority 2 or more than 3	only in three countries	only 4 countries

Combination reimbursement allowed?	First evaluation after?	Criterium for response?	Reimbursement prolongation?	Criterium for prolongation?	Switching allowed?
allowed in 8 countries	mostly 3 months, sometimes (extra) evaluation at 6 months	mostly 50% MMD reduction, minority is less or more stringent	mostly yearly, other vary between not specified, more narrow or broader intervals	mostly not specified, only a minority has an obligatory drug holiday	mostly yes, some only in specific directions or if side effects

6.1.3. Conclusion du jury

En suivant les avis des experts, le jury propose une actualisation du remboursement de certains médicaments.

6.1.3.1. Traitements de crise

Les triptans
En raison de leurs pharmacocinétique différente et éventuellement pertinente chez certains patients le jury aimerait voir élargir la possibilité de remboursement à tous les triptans et leur forme galénique. Il devrait également être possible de demander une autorisation de remboursement par le médecin généraliste sans intervention du spécialiste. Bien sûr, à condition que des critères bien et clairement définis soient remplis. Le jury pense par exemple à l'obligation pour le médecin requérant de conserver une (copie du) journal des céphalées dans le dossier du patient (avec possibilité de contrôle a posteriori).
En plus le jury estime également qu'il faudrait augmenter le nombre de conditionnement remboursables par an.

Ditans et gépants
Le jury est d'avis que les nouvelles molécules (ditans et gépants) devraient être remboursées en cas de contre-indications ou en cas d'absence d'efficacité des autres options thérapeutiques.

6.1.3.2. Traitements de fond des migraines épisodiques et chroniques

Le jury constate qu'un nombre de médicaments comme le candésartan, les bêta-bloquants aténolol et bisoprolol, le valproate, sont prescrits **off-label** dans cette indication. Mentionner la migraine comme indication potentielle pour ces produits ne serait que logique.

Actuellement le remboursement de topiramate n'est possible qu'en cas d'inefficacité ou de contre-indication pour le propranolol. Il serait juste de permettre le remboursement en cas d'inefficacité ou de contre-indication pour d'autres **bêta-bloquants**. Il existe différentes raisons pour préférer un autre bêta-bloquant au propranolol.

Pour les **anti-CGRP** la durée du 'wash out' devrait être raccourcie à au « minimum 1 mois » (suffisant si les patients re-souffrent de migraine épisodique avec une fréquence de > ou = 8 crises/ 4 semaines) En plus le jury propose une durée de période de prolongation de 12 mois au lieu de 9+3 mois de 'wash out' actuellement.

Il faudrait aussi **définir le seuil d'efficacité** des traitements préventifs dans la **migraine chronique à 30%** comme déterminé par la fédération européenne des céphalées (European Headache Federation - EHF), et par les experts.

Pour faciliter l'accord de remboursement 'on line' quand les conditions de remboursement sont remplies il faut absolument améliorer le **portail CIVARS** à fin de raccourcir le délai de début de remboursement et optimiser le suivi des patients.

Conclusion générale

Conditions de remboursement

Le jury relève quelques incohérences dans les conditions de remboursement :

- le topiramate peut être remboursé et la demande de remboursement signée par un neurologue ou un médecin généraliste, si échec / inefficacité du propranolol. Et pas les autres bétabloquants.
- le candésartan, le valproate et la venlafaxine sont tous prescrits off-label pour la migraine, mais sont néanmoins inclus dans les critères de remboursement des anti-CGRP. De plus, pour la venlafaxine, il existe même une incertitude quant à son efficacité dans la migraine.
- actuellement, seulement 3 triptans sont remboursés ; selon la revue de la littérature il y aurait un intérêt a avoir plus de triptans remboursés pour ouvrir le champs de possibilité de traitements de certains patients avec migraine.
- Les critères de remboursement des triptans obligeant un spécialiste à revoir la démarche en cas de réponse thérapeutique insuffisante ou si 12 comprimés aux 6 mois ne suffisent pas n'est pas conforme aux décisions du jury. Le médecin généraliste jouera un rôle important dans la mise en place de (jusqu'à 3 différents) traitements préventifs. À cet égard, une référence précoce uniquement pour les triptans à un neurologue n'est, pas médicalement nécessaire, est plus coûteuse et ne contribue pas à résoudre les listes d'attente déjà longues dans les soins spécialisés.

Le jury suit les experts et propose à l'autorité compétente

- de s’attaquer à et de résoudre ces incohérences le plus rapidement possible.
- Le remboursement de tous les triptans, y compris par voie intranasale en cas de nausées et de vomissements,
- et de gépants, pour lesquels un effet a été démontré dans des études cliniques, en cas de contre-indication aux (ou d’échec des) triptans, en particulier pour les personnes âgées,
- dans le cas d'un traitement préventif par CGRP-Mab, rendre possible de reprendre le traitement plus tôt qu'après l'arrêt obligatoire de 3 mois si la migraine s'aggrave rapidement (par exemple dès 1 mois si le critère d’au moins 8 crises/mois est rempli)
- adapte la demande de remboursement des triptans et la rendre possible pour les médecins généralistes : Le jury considère que le médecin généraliste joue un rôle important dans la mise en œuvre de trois traitements préventifs. A cet égard, une orientation précoce vers un neurologue pour la seule application des triptans n'est à son avis pas nécessaire du point de vue médical, est plus coûteuse, et ne contribue pas à une solution pour les listes d'attente déjà longues dans les soins spécialisés.

Le jury espère que les entreprises pharmaceutiques feront un effort en matière de contrôle des prix dans un souci de qualité des soins aux migraineux et de sauvegarde de la sécurité sociale belge, compte tenu du budget limité.

Le jury note également la nécessité de mener des études, notamment

- chez les enfants : Dans l'ensemble, il y a un grand besoin d'études chez les enfants et les adolescents en rapport avec des aspects d'efficacité et de sécurité et pour répondre aux exigences de remboursement d'un plus grand nombre de médicaments préventifs contre la migraine. De futures études sur l'anti-CGRP-Mab, les gépants et dépants et les effets à long terme sont nécessaires avant qu'une recommandation pour les enfants puisse être formulée.
- D'autres études sont également nécessaires dans la population âgée.
- Des études prospectives avec des dépants.

En ce qui concerne les soins proprement dit,

- Le jury souhaite souligner que les soignants impliqués ne doivent pas seulement fournir des informations, mais aussi écouter attentivement les expériences du patient, y compris avec son automédication (OTC), les mesures prises, les succès obtenus et les thérapies qui ont échoué.
- Le jury estime que, dans certaines circonstances, des **traitements non médicamenteux** sont recommandés dans les lignes directrices et par les experts. Il s'agit de la psychothérapie, de la thérapie de relaxation, de l'acupuncture et de la physiothérapie. Cependant, ces thérapies ne sont pas toujours financièrement accessibles aux migraineux.
  Il s'agit principalement de patients gravement atteints (migraine chronique, par exemple) qui sont - partiellement ou non - invalides et disposent donc souvent de moins de ressources financières.
  Une réflexion sur la manière dont ce sous-groupe de migraineux peut également être soutenu dans l'accès à ces thérapies s'impose à nous. Actuellement, ces patients ne remplissent généralement pas les critères pour obtenir le statut de "maladie chronique"[6] et/ou le forfait pour les patients chroniques[7], et il n'existe pas non plus d'accords de réadaptation spécifiques offrant des soins multidisciplinaires, comme c'est le cas pour d'autres maladies chroniques.[8] (Le maximum à facturer (MàF) fixé par la loi, en revanche, permet dans une certaine mesure de contenir les frais médicaux (bien qu'il ne s'applique pas aux médicaments non remboursés tels que certains triptans, aux psychologues hors convention, aux suppléments auprès de prestataires de soins non conventionnés (médecins, kinésithérapeutes, etc.) ; Le maximum à facturer (MàF) limite vos dépenses de soins de santé - INAMI (fgov.be))
- En ce qui concerne **les soins pharmacologiques**, le jury a souligné le rôle que doivent jouer tous les prestataires de soins de santé. Outre les médecins généralistes et les neurologues, il s'agit d'autres médecins tels que les gynécologues, les pédiatres, les gériatres, ... ainsi que les infirmiers et les pharmaciens.
- Sous réserve du consentement éclairé du patient, le médecin traitant devrait également avoir accès à l'historique des médicaments en vente libre fournis, ou le transfert numérique d'informations entre le pharmacien et le médecin traitant devrait être facilité. Cela peut contribuer à un réglage plus fin du traitement, à éviter une prise inutile d'analgésiques et donc de CSM, et finalement à améliorer la qualité de vie du patient.
- Bien entendu, le rôle du patient lui-même est essentiel : le principe de patient acteur de la prise en charge, centrée sur lui, s'applique dans la migraine. L'éducation thérapeutique est pertinente chez ces patients, pour comprendre ce qu'est la migraine, quels en sont les facteurs déclenchants ou favorisants, comment utiliser les outils (principalement les calendriers de migraines), comment gérer les traitements de crise, comment éviter le risque de surconsommation médicamenteuse (CSM).
- De même, le jury souligne l'importance des associations de patients : pour aider les patients dans leur recherche de reconnaissance et de compréhension, mais aussi pour relayer des informations médicales générales, avertir des risques d'abus médicamenteux, et orienter vers les soignants (généralistes ou neurologues spécialisés).
- Le jury considère également que ces associations de patients ont un rôle de représentation de ces patients auprès de la société et des pouvoirs publics.
- Enfin le jury recommande la réalisation et la distribution de brochure destinées aux patients et à leur entourage. Idéalement, ces brochures seront produits sur une base scientifique en consultation mutuelle entre toutes les organisations impliquées Leur distribution pourrait se faire par l'intermédiaire des médecins, des pharmaciens et de leurs associations (scientifiques), des caisses d'assurance maladie, des organisations de patients, à la fois sur papier et via les sites web et les médias sociaux.

---

[6] Le statut de personne atteinte d'une affection chronique améliore l'accès aux soins – INAMI (fgov.be)
[7] Intervention forfaitaire pour malades chroniques – INAMI (fgov.be)
[8] Part personnelle à payer pour les soins dispensés par un centre qui a conclu une convention de rééducation fonctionnelle – INAMI (fgov.be)

Sur le plan des politiques

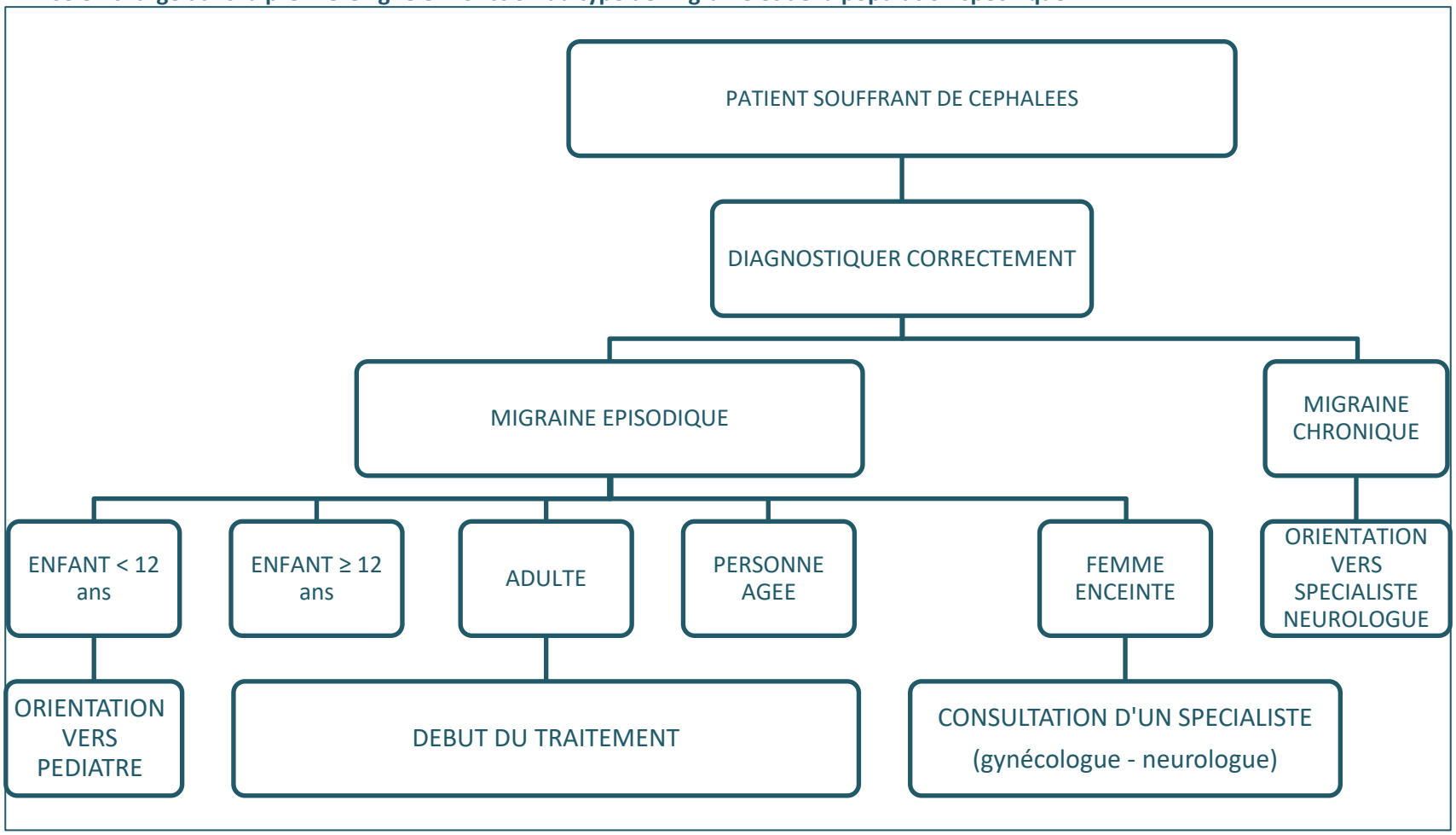
La migraine représente un fardeau important pour la société et constitue un réel enjeu de santé publique. Il importe de soutenir la reconnaissance de la maladie sur le plan politique. Une meilleure reconnaissance de la maladie permettrait de :

- Améliorer et optimaliser l'accès aux soins pour les patients (lutte contre l'errance médicale, mise en place d'un diagnostic correct- de traitements et suivis adéquats dans une approche holistique centrée sur le patient)
- Lutter contre les stéréotypes, soutenir la déstigmatisation, espérer une meilleure compréhension du problème dans le milieu scolaire et professionnel.
- Encourager et soutenir les activités de recherche portant sur la maladie, le développement de traitements spécifiques à la maladie, les méthodes de suivi des patients, l'intérêt de l'éducation thérapeutique du patient.
- Encourager et soutenir les activités d'information, de sensibilisation et de formation auprès de différents intervenants, à savoir, les acteurs de soins concernés, les patients et les décideurs. Au vu de l'évolution de l'état des connaissances sur la maladie, il importe de soutenir de la formation continuée sur la maladie, la gestion et le suivi, les options thérapeutiques pharmacologiques et non pharmacologique pour une optimisation des soins et de la prévention.

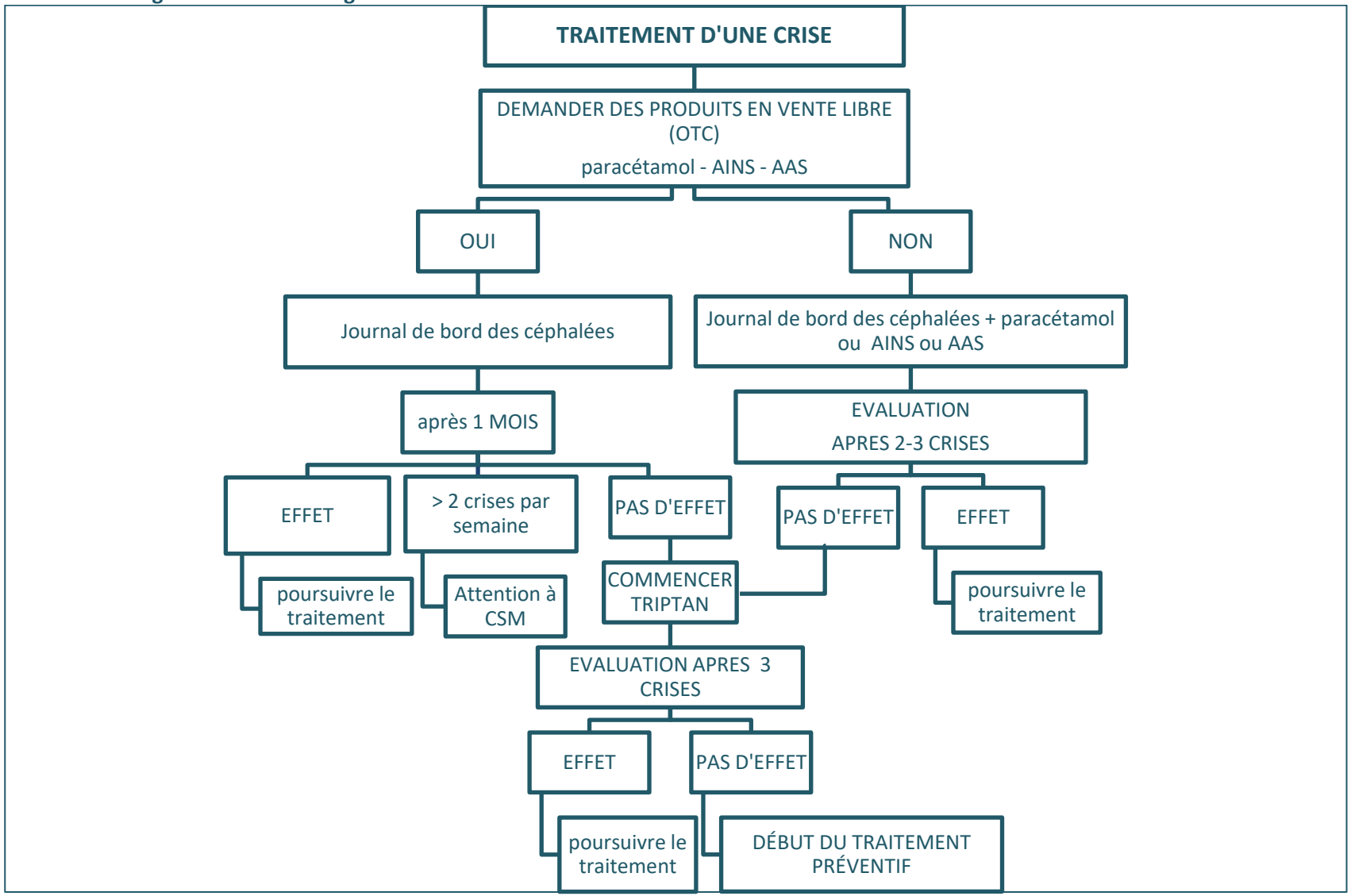
FLOWCHARTS

(Le jury cherche à rationaliser l'approche de la migraine **par le médecin généraliste**)

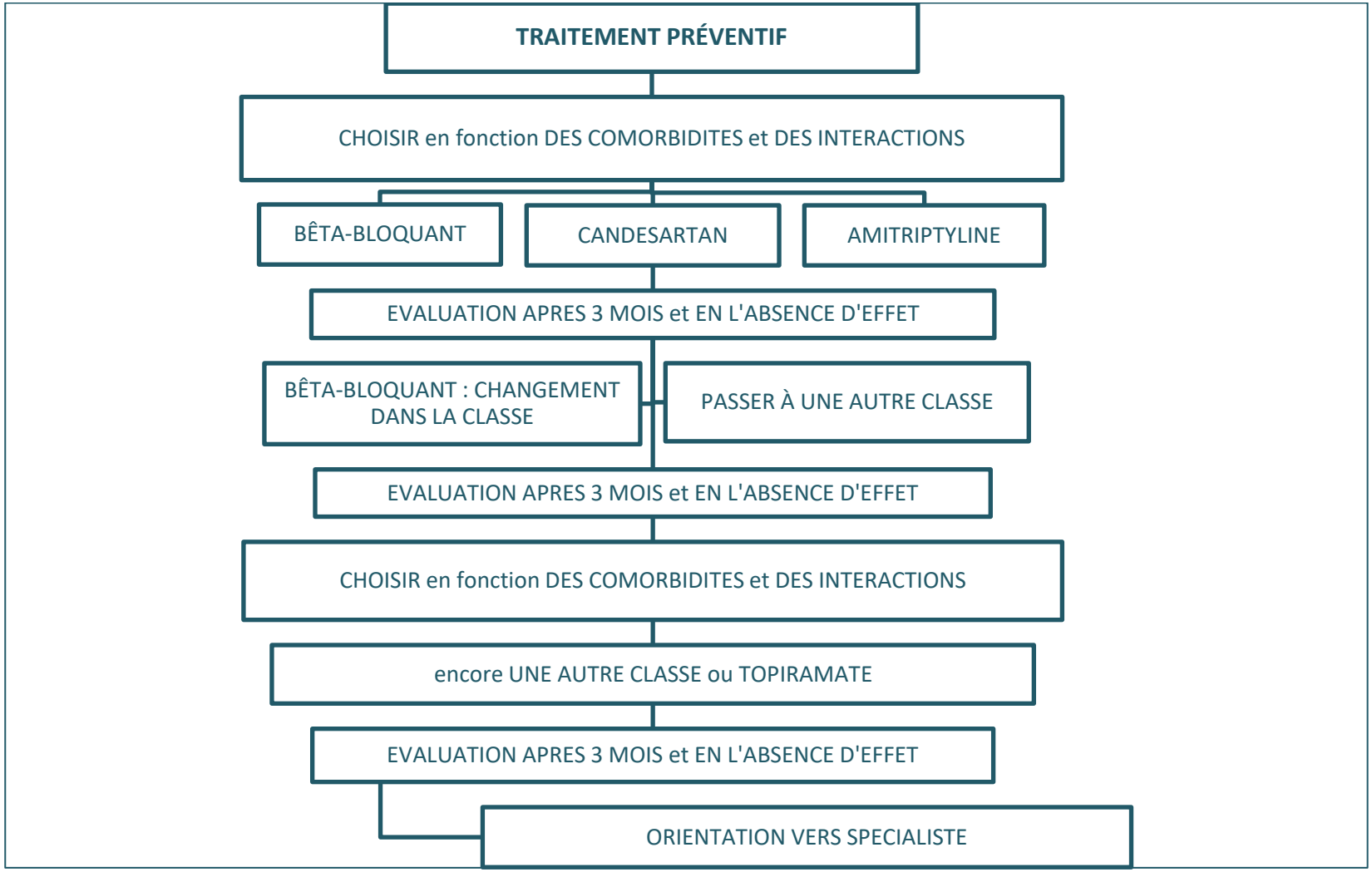
1. Prise en charge dans la première ligne en fonction du type de migraine et de la population spécifique



2. Prise en charge d'une crise de migraine



3. Prévention des crises de migraine



Ces tableaux et ces chiffres sont destinés à servir de **guide aux prescripteurs** uniquement. **Les patients** sont priés de **suivre les conseils de leurs prestataires de soins**.

Tableau 15. Traitements aigus (de crise) des migraines

Classe thérapeutique	Molécule	Dose recommandée par prise	Dose maximale/jour	Effets indésirables	Contre-indications
	Paracétamol	500 – 1.000 mg	Max. – jour : 4.000 mg		Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique
	Acide acétylsalicylique (AAS)	1.000 mg	Max. – jour : 3.000 mg	Saignements, y compris digestifs, syndrome de Reye,	Hémorragie active, Ulcère Gastro-Duodénal, insuffisance rénale ou hépatique sévère
AINS	Ibuprofène	200-600 mg	Max. – jour : 1.200 mg	Troubles gastro-intestinaux, insuffisance rénale aigue, Diclofénac : vigilance particulière risque d'infarctus du myocarde ou d'effets hépatiques	Ulcère Gastro-Duodénal, hémorragie active, maladie de Crohn, insuffisance rénale ou hépatique
	Naproxène	500-550 mg	Max. – jour : 1.100 mg		
	Diclofénac	50-100 mg	Max. – jour : 150 mg		
Associations	Paracétamol/AAS/ caféine	500/400/100 mg Les préparations contiennent des dosages différents. Cfr. CBIP / Paracétamol + acide acétylsalicylique + caféine	Max. – jour : 6 comprimés		Cfr. Paracétamol, AAS, caféine
Triptans	Almotriptan	12,5 mg	Max. – jour : 25 mg	Lourdeur ou oppression thoracique, nausées, vomissements, somnolence, vertiges	Maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, HTA non contrôlée, migraine hémiplégique ou avec aura prolongée ou du tronc cérébral
	Elétriptan	40 mg	Max. – jour : 80 mg		
	Naratriptan	2,5 mg	Max. – jour : 5 mg		
	Rizatriptan	10 mg	Max. – jour : 20 mg		
	Sumatriptan	PO : 50-100 mg	Max. – jour : 200 mg		
		Intranasal : 10-20 mg	Max. – jour : 40 mg		
		SC : 6 mg	Max. – jour : 12 mg		
	Zolmitriptan	PO : 2,5 mg	Max. – jour : 10 mg		
		Intranasal : 5 mg			
Antagoniste récepteur CGRP	Rimégépant	PO : 75 mg	Max. – jour : 75 mg	Nausées, réactions d'hypersensibilité	Insuffisance hépatique Prudence recommandée lors d'antécédents cardiovasculaires

PO : per os ; SC : sous cutané. Les contre-indications et les effets indésirables sont répertoriés à partir du CBIP. Attention au risque de surconsommation médicamenteuse (CSM), surtout avec les associations : cfr. les définitions

Tableau 16. Traitements préventifs de la migraine

Classe thérapeutique	Molécule	Dose recommandée	Effets indésirables	Contre-indications
Première intention				
Bêta-bloquants	Propranolol	PO : 80-160 mg (2x/jour ou 1x le matin si à libération prolongée)	Fatigue, bradycardie, troubles de l'érection, troubles du sommeil, cauchemars, dépression, aggravation Sd de Raynaud	Asthme, bloc AV du 2nd ou 3ème degré, insuffisance cardiaque aigue ou mal contrôlée
	Métoprolol	PO : 100-200 mg (2x/jour ou 1x le matin si à libération prolongée)		
Sartans	Candésartan	PO : 16-32 mg/jour en 1 x le matin	Hypotension, détérioration fonction rénale, hyperkaliémie, troubles gastro-intestinaux	Sténose bilatérale de l'artère rénale, Hyperkaliémie, insuffisance hépatique sévère
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline	PO : 10- 75 mg/jour en 1x au coucher	Hypotension, sédation, prise de poids, sécheresse de bouche, constipation, rétention urinaire	Infarctus du myocarde récent, Co-administration IMAO ou SSRI, glaucome à angle fermé, hypertrophie prostatique
Seconde intention				
Antagonistes calciques	Flunarizine	PO : 5-10 mg/jour en 1x, le soir	Sédation, prise de poids, dépression, signes extrapyramidaux	Dépression
Antiépileptiques	Topiramate	PO : 50-100 mg/jour en 1 à 2 x	Ralentissement cognitif, somnolence, fatigue, paresthésies, dépression, tremblements, ataxie, perte de poids	Lithiase rénale, grossesse,
	Valproate sodique	PO : 600 mg/jour en 1 ou en 2 x (selon comprimé à libération prolongée ou standard)	Nausées, vomissements, prise de poids, altération des fonctions cognitives, tremblements, insuffisance hépatique, thrombopénie, encéphalopathie	Insuffisance hépatique, risque hémorragique, maladies mitochondriales, grossesse
Troisième intention				
Anticorps monoclonaux anti-Calcitonin gene-related peptide (CGRP)	Erénumab	SC : 70 ou 140 mg / 4 semaines	Réactions au site d'injection, constipation, HTA*	Antécédents d'AVC ou de pathologie coronarienne
	Frémanézumab	SC : 225 mg/ mois ou 675 mg/3 mois		
	Galcanézumab	SC : 240 mg la 1ère fois puis 120 mg/mois		
Antagoniste récepteur CGRP	Rimégépant	PO : 75 mg 1 jour sur 2	Nausées, réactions d'hypersensibilité	Insuffisance hépatique Prudence recommandée lors d'antécédents cardiovasculaires

PO : per os ; SC : sous cutané ; bloc AV : Bloc atrioventriculaire ; IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase ; SSRI : Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
Pour tous les médicaments, il est recommandé une titration progressive, ciblant la fourchette basse des recommandations posologiques, à adapter selon la tolérance et l'efficacité.
Les contre-indications et les effets indésirables sont répertoriés à partir du CBIP sauf *HTA : effet indésirable des anti-CGRP, rapporté par les experts et antécédents d'AVC ou de patho coronarienne, critères d'exclusion des études évaluant ces molécules.

Tableau 17. Préoccupations spécifiques pour une population plus âgée

Classe thérapeutique	Recommandation	Dose	Effets indésirables	Précautions particulières	Contre-indication
Acide acétylsalicylique (AAS)	Non recommandé				
AINS	1ère ligne – GRADE A – Recommandation forte		Risque d'hémorragie gastro-intestinale		Hypertension modérée à sévère, insuffisance rénale, ulcère gastrique, insuffisance hépatique sévère
Paracétamol	En cas de contre-indications aux AINS – Recommandation forte	500-1.000 mg par dose max. 2 g par jour			
Triptans	2e ligne GRADE C (population plus âgée exclue) – Recommandation forte			Surveiller la tension artérielle. Commencer par les triptans remboursés : naratriptan 2,5 mg, sumatriptan 50-100 mg, zolmitriptan 2,5 mg.	Maladie coronarienne, hypertension non contrôlée
Dompéridone	Préféré au métoclopramide chez les personnes âgées – GRADE C– Recommandation faible		Dyskinésie tardive en cas d'utilisation à long terme	Risque d'interférence avec l'intervalle QT	
Métoclopramide			Troubles extrapyramidaux Dyskinésie tardive en cas d'utilisation prolongée		
Gepants (rimégépant)	Alternative aux triptans en cas de contre-indications ou d'échec des autres traitements des crises – GRADE C – Recommandation forte			Pas de résultats d'études sur l'utilisation à long terme (coût - non remboursé)	

Bibliographie

Guides de pratique clinique sélectionnés

Traitement pharmacologique de la migraine aiguë et prévention pharmacologique

Abbreviation	Guideline
SIGN 2022	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN; 2022. (SIGN publication no. 155). [February 2022]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk
NICE 2021	Headaches Diagnosis and management of headaches in young people and adults. Clinical Guideline 150. September 2012/update december 2021
NHG 2021 (Bensdorp 2021)	NHG-Standaard Hoofdpijn (M19) versie 5.0, September 2021
Eigenbrodt 2021	Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nat Rev Neurol. 2021;17(8):501-514. doi:10.1038/s41582-021-00509-5
FR 2021 (Ducros 2021)	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. Rev Neurol (Paris). 2021;177(7):734-752. doi:10.1016/j.neurol.2021.07.006

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

EUR 2022 (Sacco 2022)	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, Journal of Headache and Pain, 2022 ;23 (1): 67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x.

Guides de pratiques cliniques pour les enfants

Abbreviation	Guideline
US_prevention 2019 (Oskoui 2019b)	Oskoui M, Pringsheim T, Billinghurst 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.0000000000008105
US_treatment 2019 (Oskoui 2019a)	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.0000000000008728

Guides de pratique clinique pour les traitements non-pharmacologiques

Abbreviation	Guideline
FR_non-med_2021 (Demarquay 2021a)	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

Références

(160-104) 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.

(311CIL/0099 2000) 311CIL/0099. A multicentre, randomised, double-blind trial to compare the eHicacy 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.

(Àfra 2000) ÁFRA J., SÁNDOR P.S. et SCHOENEN J., “Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tend to normalize just before and during the migraine attack”, Cephalalgia, 2000;20:714-719.

(Afshari 2012) 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.

(Agostoni 2017) Agostoni C, Di Tomo P, Rizzo AM, et al. Effects of a balanced omega-6/omega-3 fatty acids supplement on markers of inflammation in chronic migraine patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Clin Lipidol. 2017;11(3):718-729.

(Ahonen 2004) 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.

(Ahrens 1999) 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.

(Ailani 2021a) 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.

(Ailani 2021b) Ailani J, Burch R, Robbins M et al. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache 2021;61:1021-1039.

(Akpunonu 1995) 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.

(Allergan 2021) 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://clinicaltrialsgov/ct2/show/NCT03700320 2021.

(Ambrosini 2003) AMBROSINI A., DE NOORDHOUT A.M., SANDOR P.S. et SCHOENEN J., “Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations”, Cephalalgia, 2003;23:13-31.

(Andrasik 2007) Andrasik F (2007) What does the evidence show? Efficacy of behavioral treatments for recurrent headaches in adults. Neurol Sci 28:70–77

(Andrée 2023) Andrée C. Role of other health professionals (other than GP’s and neurologists) in supporting migraine patients and open issues in relation to non-pharmacological treatments. Réunion de consensus INAMI 25 mai 2023

(Ashcroft 2004) 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.

(Ashina 2020) ASHINA M., “Migraine”, N Engl J Med, 2020 Nov 5;383(19):1866-1876.

(Ashina 2021) Ashina et al, Long terme efficacy and safety of erenumab in migraine prevention : Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomised clinical trial. Eur J of Neurology 2021; 0 :1-10

(Barbanti 2019) Barbanti P, Grazzi L, Egeo G. Pharmacotherapy for acute migraines in children and adolescents. Expert Opin Pharmacother 2019; 20: 455-463.

(Barbanti 2021) Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G, Caprio M. Ketogenic diet in migraine: rationale, findings and perspectives. Neurol Sci. 2021;42(Suppl 1):9-17.

(Bartolini 2005) 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.

(Bates 1994) 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.

(Bates 1998) 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.

(BCFI 2006) BCFI/CBIP. Hoofdpijn door overmatig gebruik van analgetica en antimigrainemiddelen. Folia Pharmacotherapeutica februari 2006.

(BCFI 2015a) BCFI/CBIP. Recent systematisch overzicht van de literatuur naar de ongewenste effecten van paracetamol. Folia Pharmacotherapeutica april 2015.

(BCFI 2015b) BCFI/CBIP. Geneesmiddelen als mogelijke oorzaak van perifere neuropathie. Folia Pharmacotherapeutica februari 2015.

(BCFI 2015c) BCFI/CBIP. Médicaments pouvant provoquer une incontinence urinaire. Folia Pharmacotherapeutica décembre 2015.

(BCFI 2016a) BCFI/CBIP. Hyponatriëmie van medicamenteuze oorsprong. Folia Pharmacotherapeutica juni 2016.

(BCFI 2016b) BCFI/CBIP. Het serotoninesyndroom. Folia Pharmacotherapeutica mei 2016.

(BCFI 2016c) BCFI/CBIP. Alopecia en geneesmiddelen. Folia Pharmacotherapeutica juli 2016.

(BCFI 2016d) BCFI/CBIP. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP): publications récentes et situation actuelle. Folia Pharmacotherapeutica novembre 2016.

(BCFI 2017) BCFI/CBIP. De suggestie van een negatieve invloed van paracetamol op wheezing of astma bij jonge kinderen, wordt verder verzwakt. Folia Pharmacotherapeutica april 2017.

(BCFI 2018a) BCFI/CBIP. Gynaecomastie van medicamenteuze oorsprong. Folia Pharmacotherapeutica oktober 2018.

(BCFI 2018b) BCFI/CBIP. Tremblements d'origine médicamenteuse. Folia Pharmacotherapeutica janvier 2018.

(BCFI 2018c) BCFI/CBIP. Tremor van medicamenteuze oorsprong. Folia Pharmacotherapeutica januari 2018.

(BCFI 2018d) BCFI/CBIP. Crampes musculaires: la quinine toujours à déconseiller, le magnésium n'est pas à recommander. Folia Pharmacotherapeutica avril 2018.

(BCFI 2019a) BCFI/CBIP. Reizen en geneesmiddelen: belangrijkste wijzigingen ten opzichte van 2018, en twee nieuwe items (fotodermatosen door geneesmiddelen; hoogteziekte). . Folia Pharmacotherapeutica mei 2019.

(BCFI 2019b) BCFI/CBIP. Effets indésirables de la mélatonine. Folia Pharmacotherapeutica avil 2019.

(BCFI 2020a) BCFI/CBIP. AINS: néphrotoxicité chez de jeunes adultes en bonne santé. Folia Pharmacotherapeutica août 2020.

(BCFI 2020b) BCFI/CBIP. Grossesse et allaitement: prise en charge des nausées et vomissements Folia Pharmacotherapeutica mars 2020.

(BCFI 2020c) BCFI/CBIP. Abus de venlafaxine. Folia Pharmacotherapeutica février 2020.

(BCFI 2020d) BCFI/CBIP. ISRS et ISRN en fin de grossesse: risque d'hémorragie de délivrance. Folia Pharmacotherapeutica mai 2020.

(BCFI 2020e) BCFI/CBIP. Lamotrigine: ernstige huidreacties voorkomen Folia Pharmacotherapeutica januari 2020.

(BCFI 2021a) BCFI/CBIP. Droge ogen door geneesmiddelen. Folia Pharmacotherapeutica mei 2021.

(BCFI 2021b) BCFI/CBIP. Bewegingsstoornissen door medicatie. Folia Pharmacotherapeutica april 2021.

(BCFI 2021c) BCFI/CBIP. Priapisme d'origine médicamenteuse. Folia Pharmacotherapeutica octobre 2021.

(BCFI 2022) BCFI/CBIP. Traitement des migraines pendant la grossesse. Folia Pharmacotherapeutica avril 2022.

(BCFI 2023a) BCFI/CBIP. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. https://www.bcfi.be/nl/chapters [last accessed: 01/06/2023].

(BCFI 2023b) https://www.bcfi.be/nl/ampps/18739?cat=b (laatst geraadpleegd op 1 mei 2023)

(BCFI 2023c) https://www.bcfi.be/nl/ampps/177584?cat=b (laatst geraadpleegd op 1 mei 2023)

(Bensdorp 2021) Bensdorp AJ, Bouma MD, F., Schep-Akkerman AE, Tellegen EVdS, R., Van Krimpen J, Verburg-Oorthuizen AFE. NHG-Standaard Hoofdpijn (M19). NHG 2021.

(Bhola 2011) Bhola R, Goadsby PJ (2011) A trans-cultural comparison of the organisation of care at headache centres world-wide. Cephalalgia 31:316–330

(Bigal 2009) Bigal ME, Lipton RB (2009) What predicts the change from episodic to chronic migraine? Curr Op Neurol 22:269–276

(Biousse 2013) Biousse V, Newman NJ. Diagnosis and management of migraine. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(4 Headache):1005-1019.

(Bird 2014) Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2014;2014: CD008616.

(Bomhof 1999) 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.

(Bordini 1997) 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.

(Bordini 2006) Bordini CA, Arruda MA. The role of otolaryngology in the management of migraine. Braz J Otorhinolaryngol. 2006;72(1):136-142. doi:10.1590/s1808-86942006000100023

(Borgesen 1974) Borgesen SE, Nielsen JL, Moller CE. Prophylactic treatment of migraine with propranolol. A clinical trial. Acta neurologica Scandinavica 1974;50: 651-6.

(Boureau 1994) 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.

(Bousser 1993) 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.

(Bousser 2005) Bousser MG, Welch KM. Relation between migraine and stroke. Lancet Neurol. 2005 Sep;4(9):533-42. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70164-2.

(Brandes 2004) Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for Migraine PreventionA Randomized Controlled Trial. Jama 2004;291: 965-73.

(Brandes 2007) 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.

(Brayfield 2020) Brayfield A. Martindale: The Complete Drug Reference (40th ed.). London: Pharmaceutical Press; 2020.

(Bruijn 2010) 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.

(Brusa 2014) Brusa P, Allais G, Bussone G, Rolando S, Giaccone M, AguggiaM et al. Migraine attacks in the pharmacy: a survey in Piedmont, Italy. Neurol Sci 2014; 35: S5–S9

(Brusa 2019) Brusa et al Self-medication for migraine: A nationwide cross-sectional study in ItalyPLOS ONE | https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211191 January 23, 2019

(Burch 2019) Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. Neurologic Clinics. 2019;37(4):631-49.

(Burch 2021a) BURCH R., RIZZOLI P. et LODER E., “The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: Updated age, sex, and socioeconomic-specific estimates from government health surveys”, Headache, 2021 Jan;61(1):60-68.

(Burch 2021b) Burch R. Dietary omega 3 fatty acids for migraine BMJ 2021; 374 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.n1535

(Burstein 2019) BURSTEIN R., NOSEDA R. et FULTON A.B., “Neurobiology of Photophobia”, J Neuroophthalmol, 2019 Mar;39(1):94-102.

(Buse 2009) Buse DC, Andrasik F (2009) Behavioral medicine for migraine. Neurol Clin 27:445–465

(Buse 2013) Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. J Neurol 2013; 260(8): 1960–1969.

(Buse 2018) 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.

(Bussone 2000) 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.

(Cady 1991) 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.

(Cady 1993) 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.

(Cady 1998) 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.

(Cady 2014) 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.

(Carpay 2004) 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.

(Chalmer 2018) CHALMER M.A., ESSERLIND A.L., OLESEN J. et HANSEN T.F., « Polygenic risk score: use in migraine research", J Headache Pain, 2018 Apr 5;19(1):29.

(Chang 1999) Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women. *BMJ* 1999;318:1485

(Charles 2017) Charles A. Migraine. N Engl J Med. 2017;377:553–61. Article discusses diagnostic criteria for migraine and discusses treatment strategies for acute attacks and preventive treatment.

(Charles 2018) Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. The Lancet Neurology. 2018;17(2):174-82.

(Charles et Hansen 2015) CHARLES A., et HANSEN J.M., "Migraine aura: new ideas about cause, classification, and clinical significance", Curr Opin Neurol, 2015 Jun;28(3):255-60.

(Charlesworth 2003) 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.

(Chauvel 2018) Chauvel V, Multon S, Schoenen J. Estrogen-dependent effects of 5-hydroxytryptophan on cortical spreading depression in rat: Modelling the serotonin-ovarian hormone interaction in migraine aura. Cephalalgia. 2018;38(3):427-36.

(Chen 2007) Chen LC, Ashcroft DM. Meta-analysis examining the efficacy and safety of almotriptan in the acute treatment of migraine. Headache 2007;47: 1169-77.

(Chua 2022) Chua et al, Drug safety in episodic migraine management in adults. Part 2 : preventive treatments. Current Pain and Headache Reports (2022) 26:493–504

(Codispoti 2001) 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.

(Colloca 2017) Colloca L. Treatment of pediatric migraine. Engl J Med 2017; 376: 1387-1388

(Coppola 1995) 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.

(Couch 1976) Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. Neurology 1976;26: 121-7.

(Croop 2019) 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.

(Croop 2021) 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.

(Cui 2020) 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.

(Cutler 1995) 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.

(Dahlof 1991) Group TOsD-dS. Sumatriptan--an oral dose-defining study. European neurology 1991;31: 300-5.

(Dahlof 1998) Dahlof C, Diener HC, Goadsby PJ, Massiou H, Olesen J, Schoenen J, et al. Zolmitriptan, a 5-HT1B/1D receptor agonist for the acute oral treatment of migraine: a multicentre, dose-range finding study. European journal of neurology 1998;5: 535-43.

(Dahlof 1998) 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.

(Dahlof 2001) 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.

(Dahlof 2009) 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.

(de Tommaso 2007) 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.

(de Vries Lentsch 2021) de Vries Lentsch S, Rubio-Beltrán E, MaassenVanDenBrink A. Changing levels of sex hormones and calcitonin gene-related peptide (CGRP) during a woman's life: Implications for the efficacy and safety of novel antimigraine medications. Maturitas. 2021;145:73-7.

(de Vries Lentsch 2022) de Vries Lentsch S, van der Arend 2 BWH, Maassen VanDenBrink A et al. Blood Pressure in Patients With Migraine Treated With Monoclonal Anti-CGRP (Receptor) Antibodies: A Prospective Follow-up Study. Neurology 2022;99(17):e1897-e1904.

(Demarquay 2021a) 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.

(Demarquay 2021b) DEMARQUAY G., MOISSET X., LANTÉRI-MINET M., DE GAALON S., DONNET A., et al., “Revised guidelines of the French Headache Society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 1: Diagnosis and assessment”, Rev. Neurol., Paris, 2021 Sep;177(7):725-733.

(Denuelle 2007) DENUELLE M., FABRE N., PAYOUX P., CHOLLET F. et GERAUD G., “Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks”, Headache, 2007 Nov-Dec;47(10):1418-26.

(Derry 2012) 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.

(Derry 2012sc) 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.

(Derry 2013) 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.

(Di Lorenzo 2013) Di Lorenzo C, Currà A, Sirianni G, et al. Diet transiently improves migraine in two twin sisters: possible role of ketogenesis?. Funct Neurol. 2013;28(4):305-308.

(Di Lorenzo 2015) Di Lorenzo C, Coppola G, Sirianni G, et al. Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. Eur J Neurol. 2015;22(1):170-177.

(Diamond 1993) Diamond S, Freitag F. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. Headache Q 1993;4: 169-72.

(Diamond 1998) 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.

(Dib 2002) 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.

(Diener 1999) 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.

(Diener 2001) 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.

(Diener 2002a) 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.

(Diener 2002b) 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.

(Diener 2004a) 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.

(Diener 2004b) 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.

(Diener 2004c) 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.

(Diener 2004d) 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.

(Diener 2004e) Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. Eur Neurol. 2004;51(2):89-97.

(Diener 2005a) 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.

(Diener 2005b) 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.

(Diener 2006) Diener HC, Montagna P, Gács G, Lyczak P, Schumann G, Zöller 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.

(Diener 2007) 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.

(Diener 2009) 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.

(Diener 2019) DIENER H.C., DODICK D., EVERS S., HOLLE D., JENSEN R.H., LIPTON R.B., PORRECA F., SILBERSTEIN S. et SCHWEDT T., “Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache”, Lancet Neurol, 2019 Sep;18(9):891-902.

(Diener 2020) 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.

(Diener 2022) 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.

(Djupesland 2010) 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. Cephalalgia : an international journal of headache 2010;30: 933-42.

(DKSMSG 1999) 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.

(Dodick 2002) Dodick DW. Almotriptan Increases Sustained Pain-Free Outcomes in Acute Migraine: Results From Three Controlled Clinical Trials. 2002;42: 21-7.

(Dodick 2005) 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.

(Dodick 2019) Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, et al. Ubrogepant for the Treatment of Migraine. The New England journal of medicine 2019;381: 2230-41.

(Dogan 2019) 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.

(Dos Santos 2022) 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.

(Dowson 2002a) 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.

(Dowson 2002b) 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.

(Ducros 2021) 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.

(Edwards 2000) 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.

(Eigenbrodt 2021) 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.

(Ensink 1991) Ensink FB. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. Sumatriptan International Study Group. Journal of neurology 1991;238 Suppl 1: S66-9.

(Etminan 2005) Etminan M, Takkouche B, Caamaño Isorna F, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63

(Facchinetti 1995) 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.

(Ferrari 1991) Treatment of Migraine Attacks with Sumatriptan. 1991;325: 316-21.

(Ferrari 2001) 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.

(Ferrari 2015) FERRARI MD, KLEVER RR, TERWINDT GM, AYATA C, VAN DEN MAAGDENBERG AM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. Lancet Neurol. 2015 Jan;14(1):65-80.

(Forssman 1983) Forssman B, Lindblad CJ, Zbornikova V. Atenolol for migraine prophylaxis. Headache 1983;23: 188-90.

(Frenken 1984) 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.

(Gallagher 2000) 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.

(Gao 2019) 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.

(Garcia-Ramos 2003) 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.

(Gawel 1992) 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.

(Gawel 2005) 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.

(GBD 2016 Headache Collaborators 2018) Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018;17(11):954-76.

(Geraud 2000) 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.

(Giaccone 2014) Giaccone M, Baratta F, Allais G, Brusa P. Prevention, education and information: the role of the community pharmacist in the management of headaches. Neurol Sci 2014; 35:S1–S4.

(Global Burden of Disease Study 2020) Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019, GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, Lancet, 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222.

(Goadsby 1990) Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of human during migraine headache. Ann Neurol 1990;28:183–7

(Goadsby 1991) 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.

(Goadsby 2000) 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.

(Goadsby 2002) GOADSBY PJ, LIPTON RB, FERRARI MD. Migraine--current understanding and treatment. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):257-70.

(Goadsby 2007) 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.

(Goadsby 2008) PJ Goadsby. The 'Act when Mild' (AwM) study: a step forward in our understanding of early treatment in acute migraine. Cephalalgia. 2008 Sep;28 Suppl 2:36-41. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01689.x

(Goadsby 2020) 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.

(Gobel 2000a) 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.

(Goldstein 1998) 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.

(Goldstein 2002) Goldstein J, Keywood C. Frovatriptan for the acute treatment of migraine: a dose-finding study. Headache 2002;42: 41-8.

(Goldstein 2005a) 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.

(Goldstein 2005b) 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.

(Goldstein 2006a) 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.

(Goldstein 2006b) 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.

(Gomersall 1973) 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.

(Gonçalves 2016) 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.

(Granella 2000) Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, Napp G. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. Cephalalgia. 2000;20(8):701-7.

(Grazzi 2007) Grazzi l (2007) Behavioral treatments: rationale and overview of the most common therapeutic protocols. Neurol Sci28:67–69

(Gross 1994) 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.

(Gross 2019) GROSS EC, LISICKI M, FISCHER D, SÀNDOR PS, SCHOENEN J. The metabolic face of migraine – from pathophysiology to treatment. Nat Rev Neurol 2019 Nov;15(11):627-643.

(Gross 2020) Gross EC, Klement RJ, Schoenen J, D'Agostino DP, Fischer D. Potential Protective Mechanisms of Ketone Bodies in Migraine Prevention. Nutrients. 2020;12(8):2365. Published 2020 Aug 6.

(Grossmann 2000) Grossmann M, Schmidramsl H. An extract of Petasites hybridus is effective in the prophylaxis of migraine. Int J Clin Pharmacol Ther. 2000 Sep;38(9):430-5. PMID: 11020030.

(Gruffyd-Jones 2001) 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.

(Gupta 2007) 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.

(Hadjikhani 2001) HADJIKHANI N, SANCHEZ DEL RIO M, WU O, SCHWARTZ D, BAKKER D, et al Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Apr 10;98(8):4687-92.

(Hämäläinen 1997) 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.

(Harder 2023) HARDER AV, TERWINDT GM, NYHOLT DR, VAN DEN MAAGDENBERG AM. Migraine genetics: Status and road forward. Cephalalgia. 2023 Feb;43(2):3331024221145962.

(Havanka 2000) 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.

(Headache Classification Committee 2013) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33(9):629-808.

(Headache Classification Committee 2018) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed., Cephalalgia, 2018 Jan;38(1):1-211.

(Henry 1993) 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.

(Ho 2008) 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.

(Horvat 2012) Horvat N, Koder M, Kos M. Using the simulated patient methodology to assess paracetamol-related counseling for headache. PLoS One 2012; 7(12): e52510. https://doi.org/10.1371/journal.pone. 0052510 PMID: 23300691

(Houle 2019) Houle T, Nash J, Staines W, et al. Aerobic exercise in adolescents with migraine: A randomized controlled trial. Headache. 2019;59(3):397-410.

(Huguenin 2015) Huguenin J, De Seze J, Verney C, Allard M, Vercouillage J, Deloire M. Exercise training and migraine: a pilot randomized controlled trial. Journal of Neurology. 2015;262(12):2850-2857.

(Ibrahimi 2015) Ibrahimi K, Van Oosterhout WPJ, Van Dorp W, Danser AHJ, Garrelds IM, Kushner SA, et al. Reduced trigeminovascular cyclicity in patients with menstrually related migraine. Neurology. 2015;84(2):125-31.

(Ishkanian 2007) 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.

(Jackson 2015) 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.

(Jackson 2019) 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.

(Jelinski 2006) 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.

(Jensen 1994) 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.

(Jensen 1995) 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.

(Jensen 2008) Jensen R, Stovner L. Epidemiology and comorbidity of headache. May 2008. The Lancet Neurology 7(4):354-61. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70062-0

(Jeric 2018) Jeric M, Surjan N, Jelicic 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.

(Johannsson 1987) 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.

(Johnson 1986) Johnson RH, Hornabrook RW, Lambie DG. Comparison of mefenamic acid and propranolol with placebo in migraine prophylaxis. Acta neurologica Scandinavica 1986;73: 490-2.

(Jones 1996) 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.

(Kaniecki 2006) 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.

(Katsarava 2018) Katsarava et al. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. Journal of Headache and Pain (2018) 19:10 DOI 10.1186/s10194-018-0839-1

(Kellstein 2001) 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.

(Kelman 2007) KELMAN L., “The triggers or precipitants of the acute migraine attack”, Cephalalgia, 2007 May;27(5):394-402.

(Khani 2021) 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.

(Khorvash 2016) 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.

(Kirthi 2013) 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.

(Klapper 2004) Klapper J, Lucas C, Røsjø Ø, Charlesworth B. Benefits of treating highly disabled migraine patients with zolmitriptan while pain is mild. Cephalalgia : an international journal of headache 2004;24: 918-24.

(Klassen 1997) 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.

(Kolodny 2004) 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.

(Koseoglu 2008) Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, Kula M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. Magnesium research 2008;21: 101-8.

(Kosinski 2003) KOSINSKI M., BAYLISS M.S., BJORNER J.B. et al., “A six-item short-form survey for measuring headache impact: The HIT-6”, Qual Life Res, 2003;12:963-974.

(Kramer 1998) 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.

(Krymchantowski 2011) Krymchantowski AV, Jevoux CC. Topiramate vs divalproex sodium in the preventive treatment of migraine: a prospective "real-world" study. Headache 2011;51: 554-8.

(Kudrow 2005) 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.

(Kurth 2005) Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee I-M, Gaziano JM, Diener H-C, Buring JE. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. Neurology 2005 Mar 22;64(6):1020-6. doi: 10.1212/01.WNL.0000154528.21485.3A.

(Kurth 2020) KURTH T., RIST P.M., RIDKER P.M., KOTLER G., BUBES V. et BURING J.E., “Association of Migraine With Aura and Other Risk Factors With Incident Cardiovascular Disease in Women”, JAMA, 2020 Jun 9;323(22):2281-2289.

(Kurth et Diener 2006) KURTH T. et DIENER H.C., “Current views of the risk of stroke for migraine with and migraine without aura”, Curr Pain Headache Rep, 2006 Jun;10(3):214-20.

(Lange 2000) 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.

(Launer 1999) Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort. Neurology. 1999;53(3):537.

(Law 2013) 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.

(Law 2016) 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.

(Leão 1944) LEÃO, A. A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J. Neurophysiol. 7, 359–390 (1944).

(Lee 2019) Lee, Y. J., Park, K. S., & Cho, S. W. (2019). Association between migraine and irritable bowel syndrome: a population-based retrospective cohort study. Journal of Neurogastroenterology and Motility, 25(2), 267-273. doi: 10.5056/jnm18160

(Lempert 2012) LEMPERT T., OLESEN J., FURMAN J., WATERSTON J., SEEMUNGAL B., et al. « Vestibular migraine: diagnostic criteria », J Vestib Res, 2012;22(4):167-72.

(Lewis 2002) Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. Headache 2002; 42: 780-6.

(Li 2006) Li P. Double-blind therapeutic effect of beta-blockers on menopausal migraine. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases 2 2006;9: 120–1.

(Li 2012) Li, Y., Liang, F., Yang, X., Tian, X., Yan, J., Sun, G., … Xiong, J. (2012). Efficacy of acupuncture versus flunarizine in the prophylactic treatment of migraine: A randomized controlled trial. Journal of Chinese Integrative Medicine, 10(6), 626–632.

(Li 2022) 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.

(Liampas 2020a) 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.

(Liampas 2020b) 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.

(Lifting the Burden) Lifting the Burden – The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide. www.l-t-b.org

(Linde 2013a) 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.

(Linde 2013b) 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.

(Linde 2016) Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. Cochrane Database Syst Rev. 2016;6:CD001218.

(Lindkvist 2011) Lindkvist J, Airaksinen M, Kaukonen AM, et al. Evolution of paediatric off-label use after new significant medicines become available for adults: a study on triptans in Finnish children 1994-2007. Br J Clin Pharmacol 2011; 71: 929-935.

(Lines 2001) 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.

(Lipton 1998) 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.

(Lipton 2000a) 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.

(Lipton 2000b) 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.

(Lipton 2000c) R B Lipton, W F Stewart, A M Stone, M J Láinez, J P Sawyer; Disability in Strategies of Care Study group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. JAMA. 2000 Nov;284(20):2599-605. doi: 10.1001/jama.284.20.2599.

(Lipton 2002a) LIPTON R.B., SCHER A.I., KOLODNER K., LIBERMAN J., STEINER T.J. et STEWART W.F., “Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use”, Neurology, 2002;58:885-894.

(Lipton 2002b) LIPTON R.B., CADY R.K., STEWART W.F., WILKS K. et HALL C., “Diagnostic lessons from the spectrum study”, Neurology, 2002 May 14;58(9 Suppl 6):S27-31.

(Lipton 2004) Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM, et al. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. Neurology. 2004 Dec 28;63(12):2240-4.

(Lipton 2005) 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.

(Lipton 2007) Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology 2007;68(5):343-349.

(Lipton 2009) Lipton R, Dodick D, Adelman J, Kaniecki R, Lener S, White J, et al. Consistency of Response to Sumatriptan/Naproxen Sodium in a Placebo-Controlled, Crossover Study. 2009;29: 826-36.Lipton RB, Stewart WF, editors. Acute migraine therapy: Do doctors understand what patients with migraine want from therapy? Headache; 1999.

(Lipton 2010) 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.

(Lipton 2011) 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. 2011;31: 18-30.

(Lipton 2014) Lipton RB, Buse DC, Hall CB, Tennen H, Defreitas TA, Borkowski TM, et al. Reduction in perceived stress as a migraine trigger: testing the "let-down headache" hypothesis. Neurology. 2014;82(16):1395-401.

(Lipton 2018) Lipton RB. Safety and Efficacy Study in Adult Subjects With Acute Migraines. https://clinicaltrialsgov/ct2/show/NCT03235479, last accessed on 06/03/2023 2018.

(Lipton 2019a) 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.

(Lipton 2019b) Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, et al. Effect of Ubrogepant 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.

(Lipton 2022) 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.

(Lisicki 2018) LISICKI M., D'OSTILIO K., COPPOLA G., SCHOLTES F., MAERTENS DE NOORDHOUT A., PARISI V., SCHOENEN J. et MAGIS D., "Evidence of an increased neuronal activation-to-resting glucose uptake ratio in the visual cortex of migraine patients: a study comparing 18FDG-PET and visual evoked potentials", J Headache Pain, 2018 Jul 5;19(1):49.

(Lisicki et Schoenen 2021) LISICKI M. et SCHOENEN J., "Old habits die hard: Dietary patterns of migraine patients challenge our understanding of dietary triggers", Fontiers in Neurology (Headache and Neurogenic Pain) 2021. doi: 10.3389/fneur.2021.748419

(Locher 2020) 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.

(Loder 2005) Loder E, Freitag FG, Adelman J, Pearlmand 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.

(Louis 1981) Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. Headache 1981;21: 235-9.

(Ludin 1989) Ludin HP. Flunarizine and propranolol in the treatment of migraine. Headache 1989;29: 219-24.

(Luo 2012) 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.

(MaassenVanDenBrink 2020) MaassenVanDenBrink A, Galic M, Cohen JM, Ning X, Yang R, Ramirez-Campos V, editors. Impact of age and sex on efficacy of fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: results of the international, multicentre, randomised, placebo-controlled FOCUS study. Journal Of Headache And Pain; 2020.

(MacClellan 2007) MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, Kittner SJ. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. Stroke 2007 Sep;38(9):2438-45. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.488395. Epub 2007 Aug 9.

(MacGregor 2002) MacGregor EA, Dowson A, Davies PTG. Mouth-Dispersible Aspirin in the Treatment of Migraine: A Placebo-Controlled Study. 2002;42: 249-55.

(MacGregor 2018) MacGregor, E. A. (2018). Contraception and headache. Journal of Headache and Pain, 19(1), 1-10. doi: 10.1186/s10194-018-0836-7

(MacLennan 2008) 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.

(Mahdavi 2009) 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.

(Majima 2019) Majima et al, CGRP/CGRP receptor antibodies : potential adverse effects due to blockade of neovascularization ? Trends in Pharmacological Sciences 2019;40(1):11-21.

(Maniyar 2014) MANIYAR FH, SPRENGER T, MONTEITH T, SCHANKIN C, GOADSBY PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. Brain. (2014) 137:232–41.

(Mannix 2009) 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.

(Marcus 2014) 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.

(Mathew 1981) Mathew NT. Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. Headache 1981;21: 105-9.

(Mathew 1992) 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.

(Mathew 1997) 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.

(Mathew 2003) 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.

(Mathew 2007) 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.

(Mathew 2009) 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.

(McKinley 2021) 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.

(Mehuys 2012) Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, et al. Self-medication of regular headache: a community pharmacy-based survey. Eur J Neurol 2012;19(8):1093-1099.

(Mei 2004) 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.

(Menshawy 2018) 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.

(Mentenopoulos 1985) 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.

(Merk and Co. 1999) Inc. MC. Maxalt (rizatriptan) tablets. Physicians Desk Reference Montvale, New Jersey: Medical Economics Company 1999: 1822-7.

(Mikkelsen 1986) Mikkelsen B, Pedersen KK, Christiansen LV. Prophylactic treatment of migraine with tolfenamic acid, propranolol and placebo. Acta neurologica Scandinavica 1986;73: 423-7.

(Misra 2004) 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.

(Misra 2007) 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.

(Moens 2007) MOENS G., JOHANNIK K., VERBEEK C. et BULTERYS S., “The prevalence and characteristics of migraine among the Belgian working population”, Acta Neurol Belg, 2007 Sep;107(3):84-90.

(Moskowitz 1984) MOSKOWITZ M.A., “The neurobiology of vascular head pain”, Ann Neurol, 1984 Aug;16(2):157-68.

(Mushet 1996) 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.

(Myllyla 1998) 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.

(Nambiar 2011) Nambiar NJ, Aiyappa C, Srinivasa R. Oral riboflavin versus oral propranolol in migraine prophylaxis: An open label randomized controlled trial. 2011;16: 223-9.

(Nappi 1994) 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.

(Nett 2003) 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.

(NICE 2021) NICE. Headaches: Diagnosis and management of headaches in young people and adults. NICE Clinical Guideline 2021.

(NICE 2023) https://www.nice.org.uk/guidance/ta260/documents/nice-recommends-botox-for-preventing-headaches-in-adults-who-have-chronic-migraine#:~:text=5.-,The%20guidance%20recommends%20that%20Botox%20injections%20should%20be%20stopped%20if,%E2%80%9Cheadache%20days%E2%80%9D%20per%20month (laatst geraadpleegd op 1 mei 2023)

(Nicholson 2010) Nicholson R (2010) Chronic headache: the role of the psychologist. Curr Pain Headache Rep 14:47–54

(Novartis 2012) Novartis. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin and caffeine with sumatriptan in the acute treatment of migraine. https://clinicaltrialsgov/ct2/show/NCT01248468.

(Nsaka 2022) Nsaka et al, Real-world evidence following a mandatory treatment break after 1-year prophylatic treatment with calcitonin gene related peptide (pathway) monoclonal antibodies. Brain and Behav. 2022;12:e2662

(Obermann 2007) OBERMANN M., YOON M.S., DOMMES P., KUZNETSOVA J., MASCHKE M., WEIMAR C., LIMMROTH V., DIENER H.C. et KATSARAVA Z., “Prevalence of trigeminal autonomic symptoms in migraine: a population-based study”, Cephalalgia, 2007 Jun;27(6):504-9.

(Okoli 2019) 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.

(Onofri 2023) Onofri A, Pensato U, Rosignoli C, et al. Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. J Head Pain 2023; 24: 8.

(Oskoui 2019a) Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, Potrebic S, Billinghurst 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.

(Oskoui 2019b) Oskoui M, Pringsheim T, Billinghurst 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.

(Özge 2017) Özge A, Faedda N, Abu-Arafeh I, et al. Experts' opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD-3rd edition beta in children and adolescents. J Headache Pain 2017; 23; 18.

(Paemeleire 2014) Paemeleire K. Magis D, Schoenen J. (2014) Migraine, Medical Treatment of. In: Aminoff M.J. and Daroff R.B. (eds.) Encyclopedia of the Neurological Sciences, 2nd edition, vol. 3, pp. 49-52. Oxford: Academic Press.

(Paemeleire 2023) Paemeleire K. Preventieve behandeling van migraine bij volwassenen. Réunion de consensus INAMI 25 mai 2023

(Papetti 2019) Papetti L, Ursitti F, Moavero R, et al. Prophylactic Treatment of Pediatric Migraine: Is There Anything New in the Last Decade? Front Neurol 2019; 10: 771.

(Papetti 2023) Papetti L, Frattale I, Ursitti F, et al. Real Life Data on OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine in Pediatric Age. J Clin Med 2023; 12: 1802.

(Pascual 2000a) 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.

(Pascual 2000b) 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.

(Pascual 2007) 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.

(Patten 1991) 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.

(Pavlović 2016) Pavlović JM, Allshouse AA, Santoro NF, Crawford SL, Thurston RC, Neal-Perry GS, et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. Neurology. 2016;87(1):49-56.

(Peikert 1996) 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.

(Peikert 1999) 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.

(Pfaffenrath 1991) 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.

(Pfaffenrath 1998) 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.

(Pijpers 2018) Pijpers JA, Wiendels NJ, Koppen H, Ferrari MD, Haan J, Terwindt GM. [Medication-overuse headache]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D1749.

(Pijpers 2019) Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, van Zwet EW, Ferrari MD, Terwindt GM. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial. Brain. 2019;142(5):1203-14.

(Pini 1985) 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.

(Pini 1995) 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.

(Pini 1999) 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.

(Pini 2012) Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo M, Ciccarese 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.

(Pohl 2020) POHL H., GANTENBEIN A.R., SANDOR P.S., SCHOENEN J. et ANDRÉE C., “Interictal Burden of Cluster Headache: Results of the EUROLIGHT Cluster Headache Project, an Internet-Based, Cross-Sectional Study of People With Cluster Headache”, Headache, 2020 Feb;60(2):360-369.

(Poolsup 2005) Poolsup N, Leelasangaluk V, Jittangtrong J, Rithlamlert C, Ratanapantamanee 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.

(Powers 2013) Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. JAMA 2013; 310: 2622-2630.

(Powers 2017a) Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. N Engl J Med. 2017; 376: 115-124.

(Powers 2017b) Powers SW, Hershey AD, Coffey CS. The Childhood and Adolescent Migraine Prevention (CHAMP) Study: "What Do We Do Now?". Headache 2017; 57: 180-183.

(Pradalier 1989) 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.

(Prior 2010) Prior MJ, Codispoti JR, Fu M. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Acetaminophen for Treatment of Migraine Headache. 2010;50: 819-33.

(Pro 2014) Pro S, Tarantino S, Capuano A, et al. Primary headache pathophysiology in children: the contribution of clinical neurophysiology. Clin Neurophysiol 2014; 125: 6-12.

(Rabbie 2013) 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.

(Raffaelli 2022) Raffaelli et al, Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis : a prospective , longitudinal cohort study. Cephalalgia 2022; 42(4-5):326-334

(Rahimdel 2015) 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.

(Ramsden 2015) Ramsden CE, Faurot KR, Zamora D, et al. Targeted alterations in dietary n-3 and n-6 fatty acids improve life functioning and reduce psychological distress among patients with chronic headache: A secondary analysis of a randomized trial. Pain. 2015;156(3):587-596.

(Rao 2016) Rao AS, Gelaye B, Kurth T, Dash PD, Nitchie H, Peterlin BL. A Randomized Trial of Ketorolac vs Sumatripan vs Placebo Nasal Spray (KSPN) for Acute Migraine. 2016;56: 331-40.

(Rapoport 1997) 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.

(Rapoport 2002) Rapoport AM, Tepper SJ, Bigal ME, Sheftell FD. The Triptan Formulations. CNS drugs 2003;17: 431-47.

(Rasmussen 2023) Rasmussen, A.V., Jensen, R.H., Karlsson, L.E. et al. Consensus recommendations on the role of nurses in the care of headache patients: protocol for a european e-delphi study. BMC Nurs 22, 52 (2023). https://doi.org/10.1186/s12912-023-01211-1

(Reyngoudt 2011) REYNGOUDT H., PAEMELEIRE K., DESCAMPS B., DE DEENE Y. et ACHTEN E., “31P-MRS demonstrates a reduction in high-energy phosphates in the occipital lobe of migraine without aura patients”, Cephalalgia, 2011 Sep;31(12):1243-53.

(Richer 2016) Richer L, Billinghurst L, Linsdell 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.

(Rohling 2018) S. Rohling et al Integrated headache care at theoutpatient headache center of the University Hospital of Munich: The Munich model. Clinical & Translational Neuroscience July-December 2018: 1–7

(Rubio-Beltran 2018) Rubio-Beltran E, Schoon RM, Van der Berg J, Versmissen J, Danser AHJ, van den Meiracker AH, et al. Effect of propranolol in a non-invasive human model of trigeminovascular activation. Journal of Headache and Pain. 2018;19.

(Russell 1994) 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.

(Ryan 1997) 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.

(Ryan 2000) 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.

(Ryan 2002) Ryan R, Géraud G, Goldstein J, Cady R, Keywood C. Clinical efficacy of frovatriptan: placebo-controlled studies. Headache 2002;42 Suppl 2: S84-92.

(S2B-340) 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://wwwgskclinicalstudyregistercom/.

(S2BM03) 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://wwwgsk-clinicalstudyregistercom/.

(Sacco 2018) Sacco S, Merki-Feld GS, KL AE, Bitzer J, Canonico M, Gantenbein AR, et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). The journal of headache and pain. 2018;19(1):76.

(Sacco 2020) Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, Lampl C, Little P, van den Brink AM, et al. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). J Headache Pain 2020;21:76. http://dx.doi.org/10.1186/s10194-020- 01130-5.

(Sacco 2022) 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.

(Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71-72

(Sadeghian 2015) 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.

(Sakai 2002) 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.

(Sakai 2004) 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.

(Salonen 1991) 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.

(Salonen 1994) 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.

(Sándor 2001) SÁNDOR P.S., AGOSTI R.M. et SCHOENEN J., “Migraine – advances in genetic research and possible link to neurophysiological abnormalities”, Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie, 2001;152:183-193.

(Sandor 2005) 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.

(Sandrini 1998) 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.

(Sandrini 2002) 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.

(Sang 2004) 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.

(Saper 2006) 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.

(Sarchielli 2014) 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.

(Sargent 1995) 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.

(Savani 1999) 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.

(Scher 2008) Scher AI, Midgette LA, Lipton RB (2008) The chronification of headache. Headache 48:16–25

(Schoenen 1994) SCHOENEN J., “Pathogenesis of migraine: the biobehavioural and hypoxia theories reconciled”, Acta Neurologica Belgica, 1994;94:79-86.

(Schoenen 1995) SCHOENEN J., WANG W., ALBERT A. et DELWAIDE P.J., “Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks”, European Journal of Neurology, 1995;2:115-122.

(Schoenen 1999) 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.

(Schoenen 2001) SCHOENEN J., “Cluster Headache”, Advanced Studies in Medicine, 2001;1:446-448.

(Schoenen 2006) SCHOENEN J., FRANCO G., SCHRETLEN L. et SOBOCKI P., “Cost estimates of brain disorders in Belgium”, Acta Neurologica Belgica, 2006;106:208-214.

(Schoenen 2011) SCHOENEN J., DODICK D.W. et SÁNDOR P.S., Comorbidity in Migraine, Oxford, Eds Wiley-Blackwell Publishing Ltd, 2011, 142 p.

(Schoenen 2020) SCHOENEN J., MANISE M., NONIS R., GÉRARD P. et TIMMERMANS G., “Monoclonal antibodies blocking CGRP transmission: an update on their added value in migraine prevention”, Revue Neurologique, Paris, 2020;176:788-803.

(Schoenen 2023) Schoenen J. Migraines : diagnostic, impact, pathophysiologie. Réunion de consensus INAMI 25 mai 2023

(Schoenen et Sándor 2003) SCHOENEN J. et SÁNDOR P., “Headache”, in Handbook of Pain Management, Eds R. MELZACK et P.D. WALL, Chap. 33, London, Churchill Livingstone, 2003.

(Schulman 2000) 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.

(Schulte et May 2016) SCHULTE L.H. et MAY A., “The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks”, Brain, 2016 Jul;139(Pt 7):1987-93.

(Schürks 2009) Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2009;339:b3914.

(Shamliyan 2013) Shamliyan TA, Kane RL, Ramakrishnan R, Taylor FR. Migraine in Children: Preventive Pharmacologic Treatments. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews 2013.

(Shapiro 2020) Shapiro RE. What Will it Take to Move the Needle for Headache Disorders? An Advocacy Perspective. Headache. 2020 Oct;60(9):2059-2077.

(Sheftell 2003) 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.

(Sheftell 2005a, Sheftell 2005b) 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.

(Shimell 1990) 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.

(SIGN 2022) SIGN. Pharmacological management of migraine. Available from URL: http://wwwsignacuk; last accessed 01/06/2022 2022.

(SIGN 2023) SIGN. Pharmacological management of migraine – Revised version 2023. Available from URL: http://www.sign.ac.uk; last accessed 26/04/2023.

(Silberstein 2004) 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.

(Silberstein 2006) 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.

(Silberstein 2008) 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.

(Silberstein 2012) Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramaat in chronic migraine. Neurology 2012;78(13):976-984.

(Siniatchkin 2007) 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.

(Smith 2005) 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.

(Soares 2018) Soares AA, Louçana PMC, Nasi EP, Sousa KMH, Sá OMS, Silva-Néto RP. A double- blind, randomized, and placebo-controlled clinical trial with omega-3 polyunsaturated fatty acids (OPFA ω-3) for the prevention of migraine in chronic migraine patients using amitriptyline. Nutr Neurosci. 2018 Apr;21(3):219-223. doi: 10.1080/1028415X.2016.1266133. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28056704.

(Sobocki 2006) Sobocki P, Lekander I, Berwick S, Olesen J, Jönsson B. Resource allocation to brain research in Europe (RABRE). Eur J Neurosci. 2006 Nov;24(10):2691-3. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05116.x.

(Solomon 1997) 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.

(Sørensen 1986) 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.

(Sørensen 1991) 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.

(Soyka 1987a) 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.

(Soyka 1987b) Soyka D, Oestreich W. Flunarizine versus propranolol in migraine prophylaxis—A multicenter double-blind study in 12 hospitals. Nervenheilkunde 1987;6: 177-83.

(Spierings 2001) 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.

(Spierings 2004) 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.

(Stam 2010) Stam AH, de Vries B, Janssens AC, Vanmolkot KR, Aulchenko YS, Henneman P, et al. Shared genetic factors in migraine and depression: evidence from a genetic isolate. Neurology. 2010;74(4):288-94.

(Standnes 1982) 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.

(Stang 2005) Stang PE, Carson AP, Rose KM, Mo J, Ephross SA, Shahar E, Szklo M. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Neurology First published April 7, 2005, DOI: https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158326.31368.04

(Stark 2002) 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.

(Steiner 1997) 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.

(Steiner 2003) 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.

(Storey 2001) 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.

(Stovner 2006) Stovner, Lars Jacob; Hagen, Knut. Prevalence, burden and cost of headache disorders. Current Opinion in Neurology: June 2006 -Volume 19 -Issue 3 -p 281-285

(Stovner 2008) Stovner Lars Jacob, Andrée Colette. Impact of headache in Europe. The Journal of Headache and Pain 1129-2369, 2008

(Stovner 2014) Stovner LJ, Linde M, Gravdahl 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.

(Streel 2014) Streel S, Donneau AF, Dardenne N, Hoge A, Bruyère O, Albert A, Guillaume M, Schoenen. Validation of an extended French version of ID Migraine™ as a migraine-screening tool. J. Cephalalgia 2015, Apr;35(5):437-42. doi: 10.1177/0333102414544910. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25115843.

(Streel 2015) STREEL S., DONNEAU A.F., HOGE A., ALBERT A., SCHOENEN J. et GUILLAUME M., "One-year prevalence of migraine using a validated extended French version of the ID Migraine™: A Belgian population-based study", Rev Neurol, Paris, 2015 Oct;171(10):707-14.

(Streel 2017) STREEL S., DONNEAU A.F., DARDENNE N., HOGE A., ALBERT A., SCHOENEN J. et GUILLAUME M., "Screening for the metabolic syndrome in subjects with migraine", Cephalalgia, 2017 Oct;37(12):1180-1188.

(Stubberud 2019) 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.

(SUM40286) 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://wwwgsk-clinicalstudyregistercom/.

(Talebian 2018) 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.

(Tao 2022) 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.

(Tarighat Esfanjani 2012) 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.

(Tariq 2014) Tariq M, Tepper SJ, Kriegler JS. Role of petasites in migraine prevention: a systematic review. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014 Nov;14(11):490.

(Teall 1998) 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 022 Study Group. Headache 1998;38: 281-7.

(Tek 1990) 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.

(Terhart 2021) Terhart et al, Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies. The Journal of Headache and Pain 2021;22:158

(Terwindt 2023) van der Arend B, Terwindt G. Medicamenteuze behandeling van migraine bij vrouwen. Réunion de consensus INAMI 25 mai 2023

(Tfelt-Hansen 1984) 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.

(Tfelt-Hansen 1995) 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.

(Tfelt-Hansen 1998) Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, Giacovazzo 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.

(Tfelt-Hansen 2006) 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.

(Todd 1955) TODD J., "The syndrome of Alice in Wonderland", Can Med Assoc J., 1955;73(9).

(Toldo 2017) Toldo I, Rattin M, Perissinotto E, et al. Survey on treatments for primary headaches in 13 specialized juvenile Headache Centers: The first multicenter Italian study. Eur J Paediatr Neurol 2017; 21: 507-521.

(Tronvik 2003) 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.

(TRX109011/13) 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.

(Tschiggerl 2007) Tschiggerl H, Böhm K, Franz G, Kayser M, Klimpel G, Schmiederer H. [Butterbur root extract and its active ingredient isopetasin as migraine prophylaxis]. Wien Med Wochenschr. 2007;157(13-14):312-6. doi: 10.1007/s10354-007-0433-4. PMID: 17828577.

(Tuchman 2006) 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.

(Tullo 2010) 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.

(Tzourio 1995) Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, Bousser MG. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. BMJ 1995; 310 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.310.6983.830 (Published 01 April 1995)

(Valeriani 2023) Valeriani M. Acute and prophylactic treatment for migraine of children and adolescents: open issues and future perspectives. Réunion de consensus INAMI 25 mai 2023

(van Casteren 2020) van Casteren DS, van den Brink AM, Terwindt GM. Migraine and other headache disorders in pregnancy. Handb Clin Neurol. 2020;172:187-99.

(van Casteren 2021a) van Casteren DS, Verhagen IE, Onderwater GL, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Sex differences in prevalence of migraine trigger factors: A cross-sectional study. Cephalalgia. 2021;41(6):643-8.

(van Casteren 2021b) van Casteren DS, Verhagen IE, De Boer I, De Vries Lentsch S, Fronczek R, Van Zwet EW, et al. E-diary use in clinical headache practice: A prospective observational study. Cephalalgia. 2021;41(11-12):1161-71.

(van Casteren 2021c) van Casteren DS, Verhagen IE, van der Arend BWH, van Zwet EW, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Comparing Perimenstrual and Nonperimenstrual Migraine Attacks Using an e-Diary. Neurology. 2021:10.1212/WNL.0000000000012723.

(van Casteren 2021d) van Casteren DS, Kurth T, Danser AHJ, Terwindt GM, Maassenvandenbrink A. Sex Differences in Response to Triptans. Neurology. 2021;96(4):162-70.

(Van de Casteele 2023) Van de Casteele M. Cijfermateriaal over gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine. Réunion de consensus INAMI 25 mai 2023

(Van de Ven 1997) 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.

(Van den Bergh 1987) Van den Bergh V, Amery WK, Waelkens J. Trigger factors in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society. Headache. 1987 Apr;27(4):191-6.

(Van Dycke 2023) Van Dycke A. Optimale opvolging (inclusief rolverdeling/samenwerking 1e, 2e en 3e lijn) (+ Terugbetalingsregels). Réunion de consensus INAMI 25 mai 2023

(Vandenheede 2023) Vandenheede M. Prise en charge de la migraine dans différentes populations : Personnes âgées. Quelle prise en charge recommandée. Réunion de consensus INAMI 25 mai 2023

(VanderPluym 2021) 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.

(Varkey 2011) Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. Cephalalgia. 2011;31(14):1428-1438.

(Vatzaki 2018) Vatzaki E, Straus S, Dogne J-M, et al. Latest clinical recommendations on valproate use for migraine prophylaxis in women of childbearing age: overview from European Medicines Agency and European Headache Federation. J Headache Pain 2018;19(1):68.

(Vecsei 2007) 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.

(Versijpt 2023) Versijpt J. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine. Réunion de consensus INAMI 25 mai 2023

(Vetvik 2017) Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. The Lancet Neurology. 2017;16(1):76-87.

(Vetvik 2021) Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. Lancet Neurol. 2021;20(4):304-15.

(Visser 1996a) 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.

(Visser 1996b) Visser WH, Klein KB, Cox RC, Jones D, Ferrari MD. 311C90, a new central and peripherally acting 5-HT1D receptor agonist in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, placebo-controlled, dose-range finding study. Neurology 1996;46: 522-6.

(Vollono 2011) Vollono C, Vigevano F, Tarantino S, et al. Triptans other than sumatriptan in child and adolescent migraine: literature review. Expert Rev Neurother 2011; 11: 395-401.

(Voss 2016) Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, et al. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. Cephalalgia : an international journal of headache 2016;36: 887-98.

(Wang 2003) 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.

(Wang 2007) 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.

(Wang 2020) 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.

(Wentz 2008) 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.

(WHO 2000) Headache disorders and Public Health. Education and Management Implications. Geneva: WHO World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Dependence WHO/MSD/MBD/00.9.

(Wideroe 1974) Wideroe TE, Vigander T. Propranolol in the treatment of migraine. British medical journal 1974;2: 699-701.

(Wijga 2021) WIJGA A.H., GEHRING U., VAN DE PUTTE E.M., KOPPELMAN G.H., VADER S., et al. “Headache in girls and boys growing up from age 11 to 20 years: the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study”, Pain, 2021 May 1;162(5):1449-1456.

(Wijman 1998) WIJMAN C.A., WOLF P.A., KASE C.S., KELLY-HAYES M. et BEISER A.S., “Migrainous visual accompaniments are not rare in late life: the Framingham Study”, Stroke, 1998 Aug;29(8):1539-43.

(Winner 2000) Winner, P., Rothner, A. D., Saper, J. R., & Acevedo, A. (2000). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. Journal of Child Neurology, 15(1), 7-12. doi: 10.1177/088307380001500103

(Winner 2003a, Winner 2003b) 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.

(Winner 2006a) 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.

(Winner 2006b) 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.

(Worz 1992) 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.

(Xu 2016) 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.

(Xu 2017) Xu XM, Liu Y, Dong MX, Zou DZ, Wei YD. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. Medicine 2017;96: e6989.

(Yang 2006) Yang Y, Wang G. Observation on the efficacy of propranolol in preventing menopausal migraine. Chinese Journal of Misdiagnosis 2006;6: 4760-1.

(Yang 2016) Yang Y, Que Q, Ye X, et al. Verum versus sham manual acupuncture for migraine: a systematic review of randomised controlled trials. Acupunct Med. 2016;34(2):76-83.

(Yuan 2005) Yuan Q, Lu X. Preliminary randomized controlled trial of topiramate and propranolol to prevent migraine attacks. Huaxi Pharmaceutical Journal 2005;20: 182 -3.

(Zanchin 2010) ZANCHIN G., “Headache: an historical outline”, Chapter 25, Handb Clin Neurol, 2010;95:375-86.

(Zhao 2017) Zhao, L., Chen, J., Li, Y., Sun, X., Chang, X., Zheng, H., … Wu, X. (2017). The Long-term Effect of Acupuncture for Migraine Prophylaxis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Internal Medicine, 177(4), 508–515.

(Ziaei 2009) Ziaei S, Kazemnejad A, Sedighi A. The effect of vitamin E on the treatment of menstrual migraine. Med Sci Monit. 2009;15(1):Cr16-9.

(Ziegler 1987) 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.