

6

Traitement de la migraine

D. ANNEQUIN, F. BOUREAU, M.-G. BOUSSER, H. MASSIOU, J.-M. SÉNARD

Introduction

Envisager le traitement d'un migraineux requiert au préalable la certitude que le mal de tête dont il souffre est bien une migraine, et non l'une des multiples autres variétés de céphalées recensées dans la classification internationale réalisée sous l'égide de l'International Headache Society (IHS) en 1988.

La migraine, qui occupe la première place dans cette classification, constitue un problème majeur de santé publique qui n'a pas été abordé jusqu'ici, du moins en France, avec le sérieux et les moyens nécessaires. S'il est vrai qu'à l'heure actuelle, la médecine ne sait pas guérir la migraine, elle peut à tout le moins soulager la plupart des patients grâce à l'impressionnante panoplie de traitements, médicamenteux ou non, dont elle dispose. Il est tout aussi essentiel d'expliquer aux migraineux que leur quête incessante du remède miracle relève de l'utopie, que de ne pas sombrer dans le défaitisme. Rien actuellement ne justifie l'attitude nihiliste souvent encore rencontrée tant chez les médecins que chez les patients.

La migraine, avec ses multiples facettes, ses innombrables facteurs déclenchants et les caprices de son évolution, s'accommode mal de positions aussi extrêmes. Une étroite collaboration entre le patient et son médecin, beaucoup de patience et une certaine rigueur de part et d'autre, une grande ouverture d'esprit dans le choix des méthodes thérapeutiques, un solide bon sens dans la conduite du traitement et une implication active du patient dans les décisions thérapeutiques nous paraissent constituer les ingrédients du succès (Bousser et Massiou 1989, 1995 ; Lance 1992 ; Welch 1993).

L'abord du malade migraineux

Étant donné la fréquence de la migraine, le généraliste est souvent en première ligne et c'est lui qui est effectivement le mieux placé pour prendre en charge le migraineux, le spécialiste n'intervenant qu'en cas d'incertitude diagnostique ou de difficulté thérapeutique. Si l'on veut bien se souvenir que

la migraine est la compagne de toute une existence, qu'elle affecte souvent plusieurs membres d'une même famille, qu'elle peut entraver la carrière professionnelle, voire bouleverser la vie familiale, on comprend aisément le rôle stratégique du généraliste : lui seul, en effet, peut à la fois traiter le migraineux pendant longtemps et bien connaître l'entourage dans lequel il évolue.

La première consultation du migraineux se déroule presque toujours de la même manière. Le patient commence par une description aussi minutieuse que possible de ses maux de tête, étape indispensable pour distinguer la migraine des autres variétés de céphalées. Au cours de cet entretien, le médecin tente d'appréhender la personnalité de son malade : il cherche à se faire une idée de son mode de vie, à déceler les éventuels facteurs déclenchants des crises, à apprécier le retentissement familial et professionnel de la migraine, à connaître les souhaits ou les préjugés du patient à l'égard de tel ou tel traitement.

L'étape suivante est celle de l'examen clinique. S'il est normal et si la migraine est typique, le médecin peut dès lors rassurer son patient, notamment quant à l'absence de tumeur ou d'autre lésion cérébrale, et lui expliquer l'inutilité de pratiquer des examens complémentaires qui ne sauraient en aucun cas découvrir la cause, encore inconnue, de la migraine. Si l'examen clinique est anormal ou si la migraine est atypique, le scanner cérébral, sans et avec injection de produit de contraste, est actuellement l'examen de première intention pour éliminer l'une ou l'autre des lésions organiques intracrâniennes susceptibles de provoquer des céphalées.

Lorsque, sur les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique, le médecin est convaincu du diagnostic de migraine et que le patient se sent tout à la fois rassuré et pris au sérieux, un grand pas a été franchi et l'on peut alors entamer la discussion sur le traitement proprement dit, en commençant par annoncer franchement au patient qu'il ne doit pas s'attendre à une guérison totale mais qu'il peut espérer une diminution, parfois considérable, de la sévérité et de la fréquence des crises.

Avant d'aborder les diverses modalités du traitement, le médecin aidera son patient à reconnaître les éventuels facteurs déclenchants des crises. Les patients ont souvent remarqué le rôle des contrariétés, des émotions, de l'alimentation, des contraceptifs oraux ou des règles ; ils auront même déjà supprimé certains aliments tels que chocolats ou alcools. Le médecin peut de son côté attirer l'attention sur des facteurs déclenchants moins connus : grasse matinée, consommation excessive de café ou, au contraire, baisse de cette consommation pendant les jours de repos, suppression d'un repas. La gestion de ces facteurs déclenchants, lorsqu'elle est possible, peut aboutir à une réduction de moitié de la fréquence des crises (Blau 1992). Lorsqu'un facteur déclenchant est unique, une amélioration spectaculaire peut être obtenue en le supprimant ou en le modifiant : c'est le cas des migraines cataméniales pures qui peuvent être prévenues par l'administration d'oestrogènes (voir infra). Bien souvent cependant, les facteurs déclenchants sont multiples et

peu modifiables, ou, à l'inverse, absents, les crises semblant survenir sans raison apparente, ce qui rend impossible une approche thérapeutique par ce biais.

L'étape suivante consiste à expliquer la différence fondamentale qui existe entre le traitement de la crise – (à prendre au coup par coup pour interrompre la crise ou, à tout le moins, en réduire la sévérité et la durée) – et le traitement de fond (traitement quotidien visant à diminuer la fréquence des crises). Les modalités et la façon de conduire chacun de ces traitements, seront expliquées dans les moindres détails lors de leur prescription (voir ci-dessous). Enfin, le médecin respectera les sympathies ou aversions de son patient vis-à-vis des modalités thérapeutiques envisagées, médicamenteuses ou non.

Médicaments ou thérapeutiques non médicamenteuses ?

L'étude de l'efficacité des thérapeutiques antimigraineuses se heurte à de multiples écueils :

- la physiopathologie de la migraine reste mystérieuse, les parts respectives revenant aux altérations neuronales, vasculaires et biochimiques demeurant mal connues ;
- il n'existe pas de véritable modèle animal de cette maladie, même si l'inflammation neurogène de la dure-mère qui résulte de l'activation du système trigémino-vasculaire apparaît, de plus en plus, comme un modèle valide de la céphalée migraineuse, permettant le *screening* de molécules visant à traiter la crise de migraine ;
- il n'existe pas de possibilité reproductible de déclenchement des crises chez l'homme et la question demeure débattue de la similitude entre crises provoquées et spontanées ;
- l'effet placebo est important, variable et imprévisible. On l'évalue en moyenne à 20 % dans le traitement de la crise et à 30 % dans le traitement de fond, les chiffres pouvant aller jusqu'à 60 %.

Il résulte de ces considérations que l'efficacité d'un médicament antimigraineux ne peut être démontrée que par des essais réalisés en double aveugle contre placebo, avec une méthodologie optimale, s'inspirant, si possible, des recommandations de l'IHS (1991). Il est clair que ces recommandations s'appliquent bien aux médicaments mais sont plus délicates à réaliser pour les thérapeutiques non médicamenteuses.

Est-ce à dire qu'il faille systématiquement recourir aux médicaments et rejeter en bloc les thérapeutiques non médicamenteuses ? Sûrement pas car certaines, comme l'acupuncture, la relaxation et le *biofeedback*, ont été étudiées avec rigueur et ont obtenu des pourcentages importants de succès (voir infra).

Le choix entre ces deux approches (étant entendu qu'il n'existe aucune ambiguïté quant au diagnostic de migraine) dépend de la sévérité de la

migraine, des habitudes de prescription du médecin et des souhaits du patient. Elles ne sont d'ailleurs pas mutuellement exclusives et nombre de migraineux tirent, par exemple, grand bénéfice de l'apprentissage d'une technique de relaxation en traitement de fond avec ou sans prophylaxie médicamenteuse associée (Edmeads 1993) et du recours aux médicaments en cas de crise.

Traitement médicamenteux de la crise

Les gestes simples

La migraine étant caractérisée par des crises entre lesquelles le sujet ne souffre pas, le traitement de la crise constitue la base du traitement de la migraine, applicable à tous ceux qui souffrent de cette affection. Il n'existe ni remède miracle ni schéma thérapeutique standard, le traitement optimal variant d'un sujet à l'autre et n'étant souvent trouvé qu'après divers tâtonnements et ajustements.

Nombreux sont les migraineux dont l'état est amélioré par quelques gestes simples, tels que presser la tempe du côté douloureux, appliquer sur la tête des compresses glacées ou bouillantes, frictionner le front avec une boule de menthe, porter des verres teintés, boire du café fort ou avaler un morceau de sucre. Couramment le migraineux se couche, à l'abri du bruit et de la lumière, en attendant l'éventuelle délivrance du sommeil. Toutefois, il est clair que ces méthodes ne sont pas toujours immédiatement applicables et que, de toutes façons, elles ne procurent en général qu'un soulagement relatif et temporaire, ne dispensant donc qu'exceptionnellement de recourir à un véritable traitement de la crise, qui sera le plus souvent médicamenteux.

Quatre groupes de substances ont une efficacité démontrée dans la crise migraineuse : les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les dérivés de l'ergot de seigle et les triptans ; les deux premiers sont des antalgiques non spécifiques de la migraine alors que les deux derniers sont dits « spécifiques » car utilisés exclusivement ou essentiellement dans la migraine. D'autres substances (caféine, antiémétiques et psychotropes) sont utiles comme adjuvants.

Antimigraineux non spécifiques

Antalgiques périphériques et AINS Propriétés pharmacologiques générales

On regroupe sous le terme antalgiques périphériques, l'ensemble des médicaments antalgiques exerçant leurs effets par l'intermédiaire de l'inhibition de la

cyclo-oxygénase, l'enzyme essentielle de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes impliqués dans la nociception et l'inflammation. La dénomination « antalgique périphérique », si elle reste utilisée à des fins de simplification pédagogique, s'avère inexacte. En effet, il est maintenant clair que ces médicaments exercent une part importante de leurs effets sur la douleur par l'intermédiaire d'une modification centrale du métabolisme de l'acide arachidonique.

D'un point de vue moléculaire, on connaît l'existence de deux isoformes de la cyclo-oxygénase (COX). L'isoforme COX₁ représente la forme constitutive associée aux rôles physiologiques des prostaglandines au niveau de la muqueuse gastrique, du rein ou des plaquettes sanguines (Pairet et Engelhardt 1996). L'isoforme COX₂ est une enzyme inductible dont l'expression augmente au cours des processus inflammatoires. Ces constatations expliquent le développement d'AINS de « nouvelle génération », sélectifs de la COX₂, censés présenter (pour une même activité anti-inflammatoire) moins d'effets indésirables, en particulier digestifs. En ce qui concerne la douleur, les choses restent moins claires. COX₂ est exprimée au niveau du SNC dans les régions responsables du traitement de l'information nociceptive. Par contre, les propriétés antalgiques des inhibiteurs sélectifs de la COX₂ n'ont jamais été clairement différenciées de leurs propriétés anti-inflammatoires.

Sur le plan pharmacoépidémiologique, les antalgiques « périphériques » constituent une classe particulière. En effet, leur consommation s'avère extrêmement élevée dans toutes les études réalisées à ce jour, mais la part utilisée pour le traitement de la migraine n'a jamais été clairement précisée. Une large part de cette consommation relève de l'automédication, traditionnelle pour cette classe thérapeutique, encore favorisée par le développement de l'OTC (vente de médicaments conseil). Les enjeux économiques ne doivent pas être négligés puisque l'importance des volumes de ventes compense le prix souvent bas de ces médicaments. Aussi, par exemple, Bayer, privé depuis la fin de la Première Guerre Mondiale, des droits d'exploitation de l'aspirine, les récupère progressivement et en fait un argument publicitaire.

Dans ce qui suit, nous analyserons les données de la littérature internationale concernant l'efficacité des antalgiques et des AINS dans le traitement de la crise de migraine. Pour chaque médicament ou classe, un rappel bref des données de pharmacovigilance (lorsqu'il s'avère nécessaire) permettra une évaluation du rapport bénéfice-risque.

Antalgiques périphériques

Aspirine Aucune étude méthodologiquement satisfaisante n'a envisagé l'efficacité de l'aspirine versus placebo. Les seules données découlent d'essais cliniques en *cross-over* dont l'un des bras comportait le traitement de la crise par l'aspirine seule, à des posologies variables, allant de 650 mg (Tfelt-Hansen

et Olesen 1984) à 1 000 mg (Boureau *et al.* 1994). Toutes concluent à une supériorité de l'aspirine sur le placebo en ce qui concerne l'évolution de la céphalée.

Deux essais comparant l'association aspirine (900 mg)-métoclopramide (10 mg) au placebo (Chabriat *et al.* 1994 ; Henry *et al.* 1995) montrent la supériorité de l'association sur la céphalée, les signes digestifs associés ou le recours à un traitement de secours. Peu ou pas d'études satisfaisantes ont comparé l'aspirine aux autres antalgiques non spécifiques. Par contre, il existe des essais versus sumatriptan qui seront discutés ailleurs.

Les données disponibles permettent de conclure à l'efficacité de l'aspirine dans le traitement de la crise de migraine. L'association au métoclopramide s'avère supérieure, mais uniquement sur les signes digestifs d'accompagnement et pas sur la céphalée. Dans tous les cas, les formes galéniques utilisées sont des formes hydrosolubles (acétylsalicylate de lysine, carbasalate de lysine, forme effervescente) dont la pharmacocinétique s'avère plus favorable en termes de vitesse d'absorption et de biodisponibilité que celles des formes standard ou entériques, peu adaptées à la crise de migraine. En France, deux spécialités associant aspirine et métoclopramide possèdent une indication pour le traitement de la crise de migraine : Migpriv[®] et Céphalgan[®]. On remarquera que le prix de ces deux spécialités est très élevé. Aussi, le traitement d'une crise par ces produits revient à environ 5 fois le coût de la prise simultanée d'une aspirine hydrosoluble et de métoclopramide à doses équivalentes. De plus, l'association de deux principes actifs majore le risque d'événements indésirables (le profil des effets indésirables est bien connu et ne sera pas détaillé).

En conclusion, malgré l'efficacité démontrée de l'aspirine, il n'existe pas de justification à l'utilisation systématique des spécialités contenant du métoclopramide, qui devraient être réservées aux patients souffrant de troubles digestifs intenses. Leur coût apparaît disproportionné.

Paracétamol Le nombre d'essais cliniques évaluant le paracétamol dans le traitement de la crise de migraine et répondant à un minimum de critères méthodologiques ou pratiques, se révèle ridiculement faible. Dexter et coll. (1985) concluent à la supériorité du paracétamol (1 000 mg) associé au métoclopramide (10 mg) sur le placebo dans un essai de petite taille (n = 44). L'association paracétamol (400 mg)-codéine (25 mg) s'avère aussi efficace que 1 000 mg d'aspirine et supérieure au placebo (Boureau *et al.* 1994). Ce faible nombre d'essais cliniques explique qu'il est aujourd'hui impossible de conclure quant à l'intérêt du paracétamol pour le traitement de la crise. Cela contraste avec sa très large utilisation dans le cadre d'une automédication, sous-tendue par sa réputation d'innocuité probablement surévaluée.

En effet, au chapitre pharmacovigilance, on retiendra l'hépatotoxicité du paracétamol justifiant une posologie maximale journalière inférieure à

10 grammes. Ces doses correspondent à peu près au contenu des conditionnements des spécialités les plus courantes. Des cas de lésions hépatiques sévères ont été rapportés après l'usage répété de posologies inférieures aux doses toxiques, posant le problème de la nécessaire éducation des patients migraineux souffrant de crises durables et forts consommateurs de paracétamol. Les autres facteurs favorisant l'hépatotoxicité sont l'alcoolisme chronique, l'association aux médicaments inducteurs enzymatiques et les troubles du comportement alimentaire (anorexie mentale, boulimie). Le problème mérite d'être souligné puisque en 1993, 4 000 cas d'intoxications au paracétamol ont été notifiés aux centres antipoisons du Royaume-Uni (Vale et Proudfoot 1995).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

De multiples essais ont envisagé l'efficacité des AINS dans le traitement de la crise de migraine. Sauf pour les plus récents d'entre eux, on pourra consulter la revue de Tfelt-Hansen et Johnson (1993). Nous ne discuterons que les molécules pour lesquelles au moins un essai clinique satisfaisant sur le plan méthodologique est disponible.

Naproxène Au moins trois essais randomisés ont évalué le naproxène par rapport au placebo, à des posologies allant de 750 mg à 825 mg per os. Ces trois essais montrent la supériorité du naproxène sur le placebo. Deux essais ont comparé 825 mg de naproxène au tartrate d'ergotamine (2 mg) et concluent à la supériorité de l'AINS, tant sur la sévérité de la crise que sur la fréquence des effets indésirables.

Ibuprofène On retiendra deux essais positifs versus placebo à des posologies très différentes (200 et 800 mg). Un essai a comparé 400 mg d'ibuprofène à 900 mg de paracétamol et conclut à la supériorité de l'AINS. Récemment, Hämäläinen et coll. (1997a) ont étudié, chez 88 enfants, dans une étude croisée, l'ibuprofène (10 mg/kg en sirop), le paracétamol (15 mg/kg en sirop) et le placebo, et concluent à une supériorité de l'ibuprofène sur le paracétamol et le placebo.

Acide tolfénamique Il existe au moins un essai en faveur de la supériorité de l'acide tolfénamique (200 mg) sur le placebo. Cette même dose semble aussi efficace que 1 mg de tartrate d'ergotamine ou 500 mg d'aspirine, ce qui ne constitue pas une référence car les posologies des comparateurs, dans cet essai ancien, ne sont pas en accord avec les données essentielles. Enfin, un essai comparatif versus paracétamol indique que 200 et 400 mg d'acide tolfénamique sont supérieurs à 500 mg et 1 000 mg de paracétamol.

Autres AINS La littérature fait état d'essais positifs versus placebo pour le diclofénac et, à un moindre degré, le flurbiprofène. Les données concernant le kétoprofène et l'acide méfénamique restent plus discutables.

AINS et traitement de la crise de migraine : commentaires

La diversité des molécules ayant donné lieu à des essais positifs suggère un effet de classe renvoyant aux mécanismes physiologiques de la douleur migraineuse. L'efficacité des AINS pourrait être assise par la réalisation d'une méta-analyse reprenant l'ensemble des essais disponibles, contournant ainsi la principale limite des données disponibles, à savoir la taille limitée des populations exposées.

Sur le plan fondamental, un certain nombre de points restent à éclaircir :

- L'effet sur la douleur migraineuse est-il lié à une action antalgique ou à un effet anti-inflammatoire ? Compte tenu des doses utilisées jusqu'à présent, on ne peut répondre à cette question.
- Existe-t-il une relation entre l'efficacité et l'affinité relative pour les isoformes de la cyclo-oxygénase ? Des essais cliniques utilisant les « nouveaux AINS », sélectifs de la COX₂, pourraient répondre à cette question.

En pratique, d'autres problèmes doivent être soulevés concernant les aspects réglementaires et le rapport bénéfice-risque des AINS dans le traitement symptomatique de la crise de migraine :

- Toutes les molécules ayant fait l'objet d'essais cliniques positifs ne sont pas disponibles en France. C'est par exemple le cas de l'acide tolfénamique.
- Le rapport bénéfice-risque dans l'indication particulière du traitement de la crise de migraine n'a jamais été correctement évalué. Ainsi, parmi les multiples effets indésirables des AINS, le risque d'hémorragie digestive apparaît extrêmement variable selon les molécules et dépend de la dose, de la durée du traitement et, peut-être, de la spécificité pour COX₁ (Langman *et al.* 1994).

Autres antalgiques non spécifiques

Il n'existe aucun essai permettant de valider l'utilisation des dérivés de la pyrazolone ou de la floctafénine dans le traitement de la crise migraineuse. De plus, il semble clair que leur rapport bénéfice-risque ne peut pas être considéré comme favorable dans cette indication.

Antalgiques opiacés

Les opiacés sont souvent retrouvés dans les arbres décisionnels du traitement de la crise de migraine, en particulier dans la littérature américaine (voir, par exemple, Capobianco *et al.* 1996). L'analyse de la littérature met en évidence la faiblesse des arguments sous-tendant cette utilisation. En effet, peu d'opiacés ont fait l'objet d'études cliniques convaincantes :

Le butorphanol est un agoniste-antagoniste utilisable uniquement par voie injectable ou per-nasale, en raison d'un effet du premier passage hépatique. Un seul essai randomisé a comparé le butorphanol per-nasal au placebo et montre une amélioration nette ou une disparition de la céphalée chez 47 %

des patients (contre 16 % après placebo) une heure après l'administration (Hoffert *et al.* 1995). Selon les auteurs eux-mêmes, les effets indésirables sont très fréquents (malaises, nausées et/ou vomissements, somnolence). Cette molécule n'est pas disponible en France.

La mépéridine a fait l'objet de plusieurs essais randomisés comparatifs versus methotriméprazine (phénothiazine antihistaminique) ou kétorolac (AINS) dans le cadre d'administrations parentérales (i.m. ou i.v.) chez des patients admis dans les services d'urgence. Les résultats de ces essais s'avèrent contradictoires et ne permettent pas de retenir la mépéridine comme étant un médicament de la crise de migraine.

D'autres opiacés, telles la nalbuphine, la pentazocine, la méthadone ou la morphine, ont fait l'objet d'essais parfois fantaisistes, sans aucune portée pratique. Une place à part doit être faite au dextropropoxyphène contenu dans deux spécialités commercialisées en France, le Propofan[®] et le Di-antalvic[®] (en association avec le paracétamol et/ou la caféine). Cet antagoniste Mu n'a jamais fait l'objet d'une évaluation sérieuse dans le traitement de la crise migraineuse mais fait l'objet d'une prescription et d'une consommation larges. Or, sur le plan cinétique, la demie-vie du dextropropoxyphène s'avère longue (12 heures) et fait courir le risque d'accumulation en cas de prises répétées. Ce dérivé opiacé est, par ailleurs, très souvent rencontré comme médicament en cause dans les céphalées chroniques associées à une pharmacodépendance.

Au-delà de l'analyse des essais cliniques, un certain nombre de points doivent être discutés resituant l'intérêt réel de cette classe pharmacologique :

- une anomalie des systèmes opiacés centraux a été évoquée dans la migraine, pouvant être responsable d'une incidence accrue de réactions dysphoriques chez ces patients ;
- dans les essais cliniques, les effets indésirables sont nombreux et parfois sévères. Ainsi, les opiacés augmentent les nausées et les vomissements, en accord avec leurs propriétés pharmacologiques fondamentales ;
- la répétition des prises fait courir le risque de pharmacodépendance qui s'observe avec tous les dérivés opiacés. Certaines études ont même montré un recoupement entre les patients surconsommateurs d'antalgiques opiacés et surconsommateurs de sumatriptan.

Au total, en dehors de situations spéciales et rares, l'usage des opiacés dans le traitement de la crise doit être évité. Cette recommandation s'avère également valable pour le tramadol, récemment commercialisé en France.

Antimigraineux dits spécifiques

Pendant longtemps limitée aux dérivés ergotés (tartrate d'ergotamine et dihydroergotamine, DHE), cette famille s'élargit, depuis quelques années, avec le

développement des molécules de la famille des triptans dont le chef de file est le sumatriptan. Si depuis 1938, les propriétés des dérivés ergotés sont attribuées à leur action vasoconstrictrice sur les artères céphaliques (Graham et Wolff 1938), la mise en évidence du rôle des récepteurs 5HT_{1D} a permis de reconsidérer les propriétés pharmacologiques de ces médicaments anciens. Ainsi, dérivés ergotés et sumatriptan sont des agonistes 5-HT_{1D} et déterminent une vasoconstriction des artères cérébrales ainsi qu'une diminution de l'extravasation protéique responsable de l'inflammation méningée dans les modèles expérimentaux. Malgré les incertitudes concernant le mécanisme d'action intime, on doit considérer l'effet vasoconstricteur comme essentiel.

Dérivés de l'ergot de seigle

A côté de leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques, l'ergotamine et la DHE interagissent avec les récepteurs dopaminergiques (ce qui explique une partie de leurs effets émétisants) et avec le système noradrénergique. Tous deux inhibent la recapture neuronale de la noradrénaline et ont des effets variables sur les récepteurs adrénergiques. Les effets post-synaptiques dépendent de la molécule, de la voie d'administration et de la dose. Ainsi, si les propriétés vasoconstrictrices puissantes du tartrate d'ergotamine ne sont pas discutées, les effets vasculaires de la DHE vont d'une vasoconstriction par effet alpha-stimulant à des effets alpha-bloquants. Cette pharmacologie hésitante explique sans doute les multiples emplois de cette substance. Elle est, à la fois, utilisée dans le traitement de la crise et le traitement préventif de la crise de migraine.

Les dérivés ergotés partagent des propriétés pharmacocinétiques particulières, telles qu'une biodisponibilité faible par voie orale (surtout pour la DHE, d'où son utilisation en per-nasal ou en injectable), un métabolisme hépatique dépendant du cytochrome P450 à l'origine d'interactions médicamenteuses et une longue demi-vie, facteur d'accumulation du médicament en cas d'usage fréquent.

Bien que ces substances soient utilisées depuis plus de 50 ans, les études de pharmacologie clinique attestant sans équivoque de l'efficacité des dérivés ergotés sont rares et souvent discutables. Seule la DHE en spray nasal a fait l'objet d'essais cliniques récents et de qualité. La plupart des études cliniques concernant les dérivés de l'ergot de seigle sont discutées dans la revue de Silberstein et Young (1995).

Dihydroergotamine

L'analyse de la littérature permet de retrouver au moins une trentaine d'essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité de la DHE dans le traitement de la crise de migraine. Les voies d'administration (et la dose) s'avèrent multiples (i.m., i.v., orale, per-nasale) et doivent être analysées séparément.

Voie per-nasale L'administration per-nasale du mésylate de DHE a fait l'objet d'une dizaine d'essais cliniques contre placebo, pas tous indépendants, dont deux uniquement comportent un nombre de patients suffisant pour atteindre une puissance statistique indiscutable (Ziegler *et al.* 1994 ; Gallagher *et al.* 1996). Un troisième article rassemble les résultats obtenus au cours de deux essais cliniques de construction identique, ayant fait l'objet de publications séparées (The Dihydroergotamine Nasal Spray Multicenter Investigators 1995). Malgré les incertitudes concernant l'indépendance des essais publiés, les données semblent suffisamment fiables pour affirmer la supériorité de l'administration de 2 mg de mésylate de DHE par voie per-nasale sur le placebo, dès la première heure suivant l'administration. Le rapport bénéfice-risque semble optimal pour la dose de 2 mg puisque l'efficacité apparaît discutable pour des doses plus faibles (Tulunay *et al.* 1987) et les effets indésirables plus fréquents à la dose de 3 mg (Gallagher *et al.* 1996). La DHE en spray est commercialisée en France depuis 1987 et inscrite sur la liste des médicaments ouvrant droit au remboursement depuis 1995.

Formes injectables A notre connaissance, la voie intramusculaire n'a jamais été évaluée dans un essai clinique randomisé contre placebo. Plusieurs séries ouvertes, de taille parfois conséquente, rapportent l'efficacité de l'injection i.m. de 1 mg DHE (Winner *et al.* 1993 ; Saadah 1992), parfois dans le cadre d'une autoadministration (Weisz *et al.* 1994).

La démonstration de l'intérêt de la voie sous-cutanée est encore moins satisfaisante. Seul l'essai de Klapper et Stanton (1992) a étudié l'effet de l'auto-injection sous-cutanée de DHE. Une sédation complète de la douleur survient chez 46 % des patients et une amélioration dans 77 % des cas. Le résultat le plus intéressant de cet essai ouvert concerne la faisabilité de l'auto-injection qui fut correctement réalisée par 92 % des patients.

Pour la voie intraveineuse, il n'existe aucun essai contrôlé contre placebo. Seuls existent des essais en double aveugle contre ketorolac ou mépéridine (Scherl et Wilson 1995 ; Klapper et Stanton 1991) ainsi qu'un essai en simple aveugle comparant DHE, chlorpromazine et lidocaïne (Bell *et al.* 1990). Le caractère parfois fantaisiste des comparaisons, l'absence d'essais versus placebo ne permettent pas de retenir la voie intraveineuse comme un traitement à part entière.

Outre le traitement de la céphalée migraineuse, il existe un certain nombre de publications relatant l'efficacité de la DHE intraveineuse dans le traitement des céphalées chroniques surtout d'origine médicamenteuse (voir, pour revue, Silberstein et Young, 1995).

Forme orale Encore une fois, les données sont pauvres. Un essai en double aveugle versus l'association carbasalate-métoclopramide conclut à la supériorité de l'aspirine sur la DHE, à la dose de 2 mg per os (Pradalier *et al.* 1995). Dans un grand essai croisé, la DHE seule (2 mg) ou associée à 1 000 mg de paracétamol s'avère plus efficace que le placebo (Hoernecke et Doenicke

1993). Cet essai intéressant pêche par un nombre élevé de patients non inclus dans l'analyse finale (39 %), rendant toute conclusion peu fiable.

Tartrate d'ergotamine

Le bilan des essais cliniques apportant la preuve de l'efficacité du tartrate d'ergotamine est encore plus stupéfiant que celui de la DHE. Plus de cinquante ans après son introduction en thérapeutique, il n'existe qu'un seul essai à la limite de l'acceptable montrant son efficacité (voir Silberstein et Young, 1995). De multiples formes galéniques (voie orale ou sublinguale, forme rectale ou effervescente, per-nasale) ont été proposées, ce qui reflète probablement l'écueil le plus important rencontré avec ce dérivé ergoté, à savoir sa très médiocre biodisponibilité rendant son efficacité aléatoire. Finalement, seule la voie orale semble devoir être retenue à des posologies recommandées qui ont été définies par l'usage et non lors d'essais cliniques (2 mg per os). En France, deux spécialités contiennent du tartrate d'ergotamine associé à la caféine (Gynergène caféiné[®]) et à la cyclizine (Migwell[®]).

De nombreux essais cliniques ont comparé en double aveugle le tartrate d'ergotamine au naproxène (Pradalier *et al.* 1985 ; Trèves *et al.* 1992), à l'acide tolfénamique (Hakkarainen *et al.* 1979), au kétoprofène (Kangasniemi et Kaaja 1992) ou au pirprofène (Kinnunen *et al.* 1988) et concluent tous à la supériorité des AINS sur l'ergotamine, tant en termes d'efficacité que d'effets indésirables. Il existe d'autres comparaisons, à l'aspirine et aux opiacés, mais plus douteuses quant au *design* des essais. Les résultats de la comparaison au sumatriptan seront discutés plus loin.

Pharmacovigilance des dérivés ergotés

La pharmacologie complexe et les caractéristiques cinétiques de ces composés expliquent bien le profil des effets indésirables observés. La revue récente de Lipton (1997) fait un point de qualité sur cet aspect.

Pour la DHE, les nausées restent l'effet le plus fréquemment observé, quel que soit le mode d'administration. Cependant, l'association aux antiémétiques ne diminue pas leur incidence (Winner *et al.* 1994). Concernant l'administration per-nasale, on retiendra la forte prévalence des congestions nasales et des modifications du goût. Les effets indésirables vasculaires (vasoconstriction dans des territoires divers, HTA) sont bien connus et pourraient être favorisés par l'association aux autres médicaments sérotoninergiques, vasoconstricteurs ou inhibiteurs du métabolisme enzymatique.

Pour le tartrate d'ergotamine, on retrouve les troubles digestifs et probablement une incidence plus élevée d'effets liés à la vasoconstriction, reflétant la forte activité intrinsèque alpha-adrénergique de ce produit.

Enfin, pour les deux dérivés ergotés, il convient d'insister sur leur imputabilité dans l'installation des céphalées chroniques médicamenteuses. Cette transformation de la céphalée primitive est favorisée par l'utilisation de fortes doses, mais surtout par les prises répétées, voire quotidiennes. A cet égard, les

posologies maximales recommandées semblent bien trop élevées (pour le tartrate d'ergotamine en France : 6 mg/jour et 10 mg/semaine).

Comme pour tous les médicaments, un respect strict des règles d'utilisation des dérivés ergotés lors du traitement de la crise s'impose. L'éducation du patient vis-à-vis du risque lié aux prises trop fréquentes permet une prévention des céphalées liées à l'ergotisme chronique.

Les triptans : le sumatriptan

Généralités

Le sumatriptan a la particularité d'avoir été développé spécifiquement comme antimigraineux selon l'hypothèse qu'il existe, au moment de la crise de migraine, une déplétion en sérotonine ; c'est un agoniste sélectif des récepteurs à la sérotonine du type 5-HT_{1D}, qui agirait par l'intermédiaire d'une vasoconstriction intracrânienne et/ou d'une diminution de l'inflammation neurogène (Humphrey *et al.* 1991 ; Humphrey et Goadsby 1994 ; Moskowitz et Cutrer 1993 ; Plosker et McTavish 1994). Cette action s'exercerait par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT_{1DB} (5-HT_{1B}) car le sumatriptan n'empêche pas l'inflammation neurogène secondaire à la stimulation électrique du trijumeau chez les souris dépourvues de récepteurs 5-HT_{1B} (Yu *et al.* 1996).

Le sumatriptan a d'abord été étudié sous forme intraveineuse, puis selon d'autres modalités d'administration : sous-cutanée, orale, nasale et rectale. Bien que des études soient encore en cours, il est peu probable qu'elles viennent modifier radicalement notre appréciation de l'activité antimigraineuse de cette substance dont on peut dire que :

- Jamais un antimigraineux n'a fait l'objet d'un aussi grand nombre d'études, (une quarantaine conduites en double aveugle (voir Tableaux 6-I a,b,c,d). Ces études ont été multicentriques, souvent multinationales, conduites presque toutes selon la méthode parallèle et réalisées chez des patients âgés de 18 à 60 ou 65 ans. Elles ont toutes utilisé comme critère de jugement l'amélioration ou la disparition de la céphalée, le plus souvent 2 heures après traitement et au cours de la première crise traitée. Le soulagement a ainsi été défini comme le passage d'une céphalée sévère ou modérée (cotée 3 ou 2) à une céphalée légère ou absente (cotée 1 ou 0).
- Ce médicament a ouvert une ère nouvelle dans le traitement de la migraine car, d'une part, il est très efficace, d'autre part, il est le premier d'une nouvelle classe pharmacologique. Enfin, il a déjà considérablement accru notre connaissance de la physiopathologie de cette affection.
- Le sumatriptan est un médicament de la céphalée migraineuse et non de la totalité de la crise. En effet, non seulement il est inefficace sur les symptômes de l'aura neurologique, mais son administration pendant l'aura n'empêche pas la survenue de la céphalée (Bates *et al.* 1994).
- Les effets secondaires sont fréquents mais, sous réserve d'un respect des contre-indications, ils sont habituellement mineurs et transitoires.

- L'un des principaux inconvénients du sumatriptan est sa durée d'action brève avec, dans un tiers des cas, une rechute dans les heures qui suivent la première prise. Cette rechute est elle-même sensible à une nouvelle prise alors que si le sumatriptan a échoué d'emblée, une deuxième prise demeure inefficace.

Essais thérapeutiques

Ils sont résumés dans les tableaux 6-I (a à d), mis à jour en mars 1997.

Sumatriptan sous-cutané (ampoules à 6 mg) Vingt études ont été effectuées, 15 en parallèle, 5 en cross-over, 18 versus placebo, 2 versus dihydroergotamine (DHE). Dans les 18 études versus placebo, le sumatriptan est toujours significativement plus efficace, entraînant un soulagement à 2 heures dans 70 à 83 % des cas contre 15 à 34 % sous placebo. Une disparition complète de la céphalée est obtenue dans 40 à 62 % des cas contre 8 à 12 % sous placebo. Ces études montrent par ailleurs l'inefficacité du sumatriptan pendant l'aura, l'inefficacité d'une deuxième injection si la première a échoué, la survenue d'une rechute dans un tiers des cas et l'efficacité d'une deuxième injection sur ces rechutes.

Dans les études comparatives avec la DHE, le sumatriptan est plus efficace que la DHE intranasale (1 mg + 1 mg) (81 % vs 53 % de soulagement) (Touchon *et al.* 1996) ; comparé à la DHE sous-cutanée (1 mg), son effet varie en fonction du temps. Deux heures après l'injection, le sumatriptan est supérieur à la DHE (85 % vs 73 %) mais, à 4 heures, il n'y a plus de différence et, à 24 heures, la DHE est supérieure car il y a moins de rechutes sous DHE (18 %) que sous sumatriptan 45 % (Winner *et al.* 1996).

Sumatriptan per os (comprimés à 100 mg) Douze études ont été effectuées, 9 contre placebo, 3 contre produit de référence. Dans les études versus placebo, le sumatriptan est toujours significativement plus efficace que le placebo, avec soulagement à 2 heures dans 49 à 67 % des cas contre 10 à 33 % sous placebo, et disparition de la céphalée dans 14 à 34 % contre 3 à 15 % sous placebo. Dans les 3 études de *dose ranging*, les doses supérieures à 100 mg ne sont pas plus efficaces mais sont plus mal tolérées que la dose de 100 mg. Les doses de 25 à 50 mg sont aussi efficaces que celle de 100 mg avec une tolérance légèrement meilleure, ce qui suggère que la dose de 100 mg, la seule commercialisée en France, est probablement trop forte (une forme à 50 mg est en voie de commercialisation).

Une étude a montré la supériorité du sumatriptan sur le tartrate d'ergotamine caféiné (2 mg + 200 mg), avec un soulagement dans, respectivement, 66 et 48 % des cas, et une disparition de la céphalée dans 35 et 13 % des cas (MOSCCSG 1991).

Dans deux études comparant le sumatriptan à l'association aspirine-métoclopramide (OSAMSG 1992 ; Tfelt-Hansen *et al.* 1995), aucune différence significative n'a été constatée entre les deux produits : soulagement dans 54 à 56 % des cas sous sumatriptan contre 45 et 50 % sous aspirine-métoclopramide. Sur la disparition de la céphalée, le sumatriptan était plus efficace dans une étude (26 % versus 14 %) (OSAMSG 1992) mais pas significativement dans l'autre (32 % versus 23 %) (Tfelt-Hansen *et al.* 1995).

Sumatriptan intranasal (10 - 20 mg) (en cours d'enregistrement en France) Huit études ont été effectuées, 7 contre placebo avec, dans toutes, une supériorité du sumatriptan (soulagement dans 37 à 78 % versus 25 à 35 % sous placebo) et une versus DHE avec une supériorité du sumatriptan pour le soulagement (63 % vs 51 %) mais une différence non significative pour la disparition de la céphalée (39 versus 32 %).

Sumatriptan - suppositoires (12,5 et 25 mg) (non encore commercialisé) Trois études ont été effectuées contre placebo, avec constamment une supériorité significative du sumatriptan : soulagement dans 51 à 74 % contre 21 à 48 % sous placebo, disparition de la céphalée dans respectivement 36 à 42 % versus 19 à 22 %.

En résumé, L'efficacité du sumatriptan varie selon la voie d'administration, la voie sous-cutanée étant la plus efficace et la voie orale la moins efficace.

Tableau 6-II Efficacité du sumatriptan sur la céphalée migraineuse à 2 heures selon la voie d'administration

Voie	Soulagement (3 ou 2 à 1 ou 0)	Disparition (0 céphalées)
Sous-cutanée	70-83 %	40-62 %
Orale	49-67 %	14-34 %
Intranasale	37-78 %	39-53 %
Rectale	51-74 %	36-42 %

Tolérance

Les effets secondaires du sumatriptan sont fréquents (30 à 40 % des cas) mais mineurs et transitoires. Il s'agit, le plus souvent, de réactions locales au point d'injection, mais aussi de sensations diverses, chaleur, picotements, pression, qui peuvent siéger n'importe où, notamment dans la poitrine, risquant alors d'être interprétées comme une crise d'angine de poitrine. Ceci peut être d'autant plus trompeur que le sumatriptan est un vasoconstricteur formellement contre-indiqué en cas d'insuffisance coronarienne. Il l'est également dans l'hypertension artérielle et, d'une manière générale, la plus grande prudence s'impose dans toutes les affections cardiovasculaires. Enfin, il n'a pas encore été étudié au-delà de 65 ans, chez l'enfant, pendant la grossesse et

Tableau 6-1a Sumatriptan - Voie sous-cutanée

Étude (référence)	Type d'étude : double aveugle, randomisée, contrôlée	N total*	Sumatriptan		Autre traitement		Soulagement à 2 h (%) (1 ^{ère} crise)			Disparition de la céphalée à 2 h (%)					
			N	Dose (mg)	N	Dose (mg)	Sumatriptan	Autre	p	Sumatriptan	Autre	p			
• AKPUNONU <i>et al.</i> 1995 (urgence)	parallèle	136	88	6	48	placebo	70 à 60 min**	35 à 96 min**	< 0,001	33 à 60 min**	8 à 96 min**	0,001			
• BATES <i>et al.</i> 1994 (aura)	parallèle	167	87	6	80	placebo	55 à 60 min	30 à 60 min	0,035	N.P.	N.P.	N.P.			
• BOUSSER <i>et al.</i> 1993 (migraine du réveil)	cross-over (2 crises), migraine du petit matin	81	81	6 (±6 à 1 h)	81	placebo	78	28	< 0,0001	44	18	< 0,0001			
• CADY <i>et al.</i> 1993 (MSA + MA)	cross-over (4 crises)	120	120	6 (3 crises)	120	placebo (1 crise)	86-90 à 90 min	9-38 à 90 min	< 0,0005	56-74 à 90 min	3-19 à 90 min	< 0,0005			
• CADY <i>et al.</i> 1991 (MSA + MA)	parallèle	1 104	734	6 (±6 à 1 h)	370	placebo	81	34	< 0,001	N.P.	N.P.	N.P.			
• DAHLOF <i>et al.</i> 1992 (MSA + MA)	cross-over	19	19	8	19	placebo	84 à 1 h	11 à 1 h	< 0,001	63	0	N.P.			
• ENSINK <i>et al.</i> 1991 (recherche dose) (MSA + MA)	parallèle	242	30	1	62	placebo	N.P.	22 à 1 h	0,0037	N.P.	N.P.	N.P.			
			30	2			N.P.						0,002	N.P.	N.P.
			30	3			N.P.						0,002	N.P.	N.P.
			30	4			N.P.						0,015	N.P.	N.P.
			30	6			73						< 0,001	N.P.	N.P.
			30	8			80						< 0,001	N.P.	N.P.
• FACCHINETTI <i>et al.</i> 1995 (mig. menstruelle)	parallèle	179	83	6	96	placebo	73	31	< 0,001	55	14	N.P.			
• SSISG 1991 (MSA + MA)	parallèle	615	202	6	104	placebo	75	30	< 0,001	N.P.	N.P.	N.P.			
			203	6 (±6 à 1 h)			81						< 0,001	N.P.	N.P.
			106	8			82						< 0,001	N.P.	N.P.
• GROSS <i>et al.</i> 1994 (autoinjecteur)	parallèle	66	48	6 (±6 à 1 h)	18	placebo	88 à 1 h	11 à 1 h	< 0,001	N.P.	N.P.	N.P.			
• HENRY et D'ALLENS 1993 (+ DHE en Tt fond)	parallèle	76	37	6 (±6 à 1 h)	39	placebo	70	21	< 0,0001	51	8	< 0,0001			

Tableau 6-1a Sumatriptan - Voie sous-cutanée (suite)

• MATTHEW <i>et al.</i> 1992 (<i>dose ranging</i>)	parallèle	242	30 30 30 30 30	1 2 3 4 6 8	62 placebo	43 57 57 50 73 80	à 1h	24 à 1h	< 0,04 < 0,04 < 0,04 < 0,04 < 0,04 < 0,04	20 10 27 33 60 53	3 N.P. < 0,006 < 0,006 < 0,006 < 0,006	
• MUSHET et CLEMENTS 1992 (autoinjecteur)	parallèle	158	79	6	79 placebo	76	32		< 0,001	58	11	< 0,001
• PASCUAL 1995 (mig. menstruelle)	parallèle	226	N.P.	6	N.P. placebo	73	31		< 0,001	N.P.	N.P.	N.P.
• SAISG 1991 (autoinjecteur)	parallèle	175	121	6 (±6 à 1 h)	54 placebo	83	30		< 0,001	62	13	N.P.
• RUSSEL <i>et al.</i> 1993 (<i>general practice</i>)	cross-over	209	209	6	209 placebo	62	15		< 0,001	N.P.	N.P.	N.P.
• THOMSON 1993 (New Zealand)	parallèle	50	28	4	22 placebo	64 à 30 min	27 à 30 min		0,01	18 à 30 min	5 à 30 min	N.P.
• TOUCHON <i>et al.</i> 1996	cross-over	266	266	6	266 DHE nasale	81	53		< 0,001	66	31	< 0,001
• VISSER <i>et al.</i> 1992 (<i>dose ranging</i>)	parallèle	685	170 171 172	1 (±3 mg à 30min) 2 (± 3 mg à 30 min) 3 (±3 mg à 30 min)	172 placebo	39 à 30 min 44 à 30 min 55 à 30 min	22 à 30 min		< 0,001 < 0,001 < 0,001	9 à 30 min 14 à 30 min 14 à 30 min	5 à 30 min	N.P.
• WINNER <i>et al.</i> 1996	parallèle	295	150	6	145 DHE SC (1 mg)	85	73		0,002	N.P.	N.P.	N.P.

N total* : nombre de sujets inclus ou nombre de sujets sur lequel a porté l'analyse.

** : temps médian d'évaluation à la sortie de l'hôpital.

DHE : Dihydroergotamine.

MA : Migraine avec aura. MSA : Migraine sans aura.

N.P. : non précisé.

Soulagement : passage d'une céphalée sévère ou modérée (3 ou 2) à légère ou absente (1 ou 0).

Tableau 6-1b Sumatriptan - Voie orale

Étude (référence)	Type d'étude : double aveugle, randomisée, contrôlée	N total*	Sumatriptan		Autre traitement		Soulagement à 2 h (%) (1 ^{ère} crise)			Disparition de la céphalée à 2 h (%)		
			N	Dose (mg)	N	Dose (mg)	Sumatriptan	Autre	p	Sumatriptan	Autre	p
• BANERJEE et FINDLEY 1992 (aura)	parallèle (3 crises)	71	34	200	37	placebo	63	33	0,023	14	3	0,034
• CUTLER <i>et al.</i> 1995 (dose ranging)	parallèle	259	66 62 66	25 50 100	65	placebo	52 50 56	26	< 0,05 < 0,05 < 0,05	21 16 23	8	< 0,05 N.P. < 0,05
• GOADSBY <i>et al.</i> 1991	cross-over (4 crises)	41	41	100 (2 crises)	41	placebo (2 crises)	51	10	< 0,01	N.P.	N.P.	N.P.
• GROSS <i>et al.</i> 1995 (mig. menstruelle)	cross-over	93	93	100	93	placebo	67 (à 4 h)	33 (à 4 h)	< 0,01	N.P.	N.P.	N.P.
• NAPPI <i>et al.</i> 1994 (MSA + MA)	parallèle	223	142	100	81	placebo	51	31	0,003	24	12	N.P.
• REDERICH <i>et al.</i> 1995 (MSA + MA)	cross-over (12 crises)	101	101	100 (9 crises)	101	placebo (3 crises)	49 sur 12 crises	18	< 0,005	25 à 28	4 à 8	N.P.
• SARGENT <i>et al.</i> 1995 (dose ranging)	parallèle	187	48 46 46	25 50 100	47	placebo	52 54 57	17	< 0,05 < 0,05 < 0,05	N.P. N.P. N.P.	N.P. N.P. N.P.	N.P. N.P. N.P.
• OSAMSG 1992 (Aspirine - Métoclopramide)	parallèle	355	133	100	138	LAS (900 mg) + MTC (10 mg)**	56	45	0,078	26	14	0,016
• OSDDSG 1991 (dose ranging)	parallèle (3 crises)	1 130	268 252 268	100 200 300	175	placebo	67 73 67	27	< 0,001 < 0,001 < 0,001	N.P. N.P. N.P.	N.P. N.P. N.P.	N.P. N.P. N.P.
• OSIMDSG 1991 (2 ^e dose)	parallèle	195	120	100 (±100 mg à 2 h)	75	placebo	50	19	< 0,001	26	5	< 0,001
• MOSCCSG 1991 (ergotamine tartrate)	parallèle (3 crises)	466	220	100	246	Cafergot***	66 sur les 3 crises	48	< 0,001	35 sur les 3 crises	13	< 0,001
• Tfelt-Hansen <i>et al.</i> 1995 (Aspirine - Métoclopramide)	parallèle (2 crises)	385	122	100	137	LAS (900mg) + MTC (10 mg)	53	57	0,50	30	22	N.S.

* N total : Nombre de sujets inclus ou nombre de sujets sur lequel a porté l'analyse.

** LAS : Acétylsalicylate de lysine + MTC : métoclopramide.

*** Cafergot : 2 mg ergotamine + 200 mg de caféine.

N.P. : non précisé. N.S. : non significatif.

Soulagement : passage d'une céphalée sévère ou modérée (3 ou 2) à légère ou absente (1 ou 0).

Tableau 6-Ic Sumatriptan - Voie nasale

Étude (référence)	Type d'étude : double aveugle, randomisée, contrôlée	N total*	Sumatriptan		Autre traitement		Soulagement à 2 h (%)			Disparition de la céphalée à 2 h (%)		
			N	Dose (mg)	N	Dose (mg)	Sumatriptan	Autre	p	Sumatriptan	Autre	p
• BECKER <i>et al.</i> 1995	parallèle	544	123	2,5	64	placebo	37	25	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.
			122	5			49	< 0,05	N.P.	N.P.	N.P.	
			115	10			46	< 0,01	N.P.	N.P.	N.P.	
			120	20			64	< 0,001	N.P.	N.P.	N.P.	
• HERNANDEZ-GALLEGO 1995	parallèle	761	304	10	156	placebo	44	25	< 0,001	N.P.	N.P.	N.P.
			301	20			55	< 0,001	N.P.	N.P.	N.P.	
• MASSIOU 1996	cross-over (2 crises)	327	327	20	327	DHE (1 ± 1 mg à 30 min)	63	51	< 0,01	39	32	N.S.
• RAPOPORT 1996	parallèle (étude n° 1)	408	106	10	100	placebo	54	35	< 0,01	N.P.	N.P.	N.P.
			202	20			63	< 0,001	N.P.	N.P.	N.P.	
• RAPOPORT 1996	parallèle (étude n° 2)	436	109	10	112	placebo	43	29	N.S.	N.P.	N.P.	N.P.
			215	20			62	< 0,001	N.P.	N.P.	N.P.	
• RYAN <i>et al.</i> 1995	parallèle (3 crises)	1 076	297	5	198	placebo	44	32	< 0,001	N.P.	N.P.	N.P.
			293	10			54	< 0,001	N.P.	N.P.	N.P.	
			288	20			60	< 0,001	N.P.	N.P.	N.P.	
• SALONEN <i>et al.</i> 1994	parallèle	245	40	1	40	placebo	N.P.	35	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.
			42	5			N.P.	< 0,05	N.P.	N.P.	N.P.	
			40	10			N.P.	< 0,01	N.P.	N.P.	N.P.	
			41	20			78	< 0,01	N.P.	N.P.	N.P.	
			42	40			N.P.	< 0,001	N.P.	N.P.	N.P.	
• FSGCCRG 1991	parallèle	74	37	20 (+ 20mg à 15 min)	37	placebo	75	32	< 0,001	53	11	< 0,001

* N total : Nombre de sujets inclus ou nombre de sujets sur lequel a porté l'analyse.

D.H.E : Dihydroergotamine par voie orale.

N.P. : non précisé. N.S. : non significatif.

Soulagement : passage d'une céphalée sévère ou modérée (3 ou 2) à légère ou absente (1 ou 0).

Tableau 6-Id Sumatriptan - Suppositoires

Étude (référence)	Type d'étude : double aveugle, randomisée, contrôlée	N total*	Sumatriptan		Autre traitement		Soulagement à 2 h (%)			Disparition de la cépha- lée à 2 h (%)		
			N	Dose (mg)	N	Dose (mg)	Sumatriptan	Autre	p	Sumatriptan	Autre	p
• GOBEL 1995	parallèle	431	77	6	35	placebo	N.P.	37	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.
			84	12,5			65	< 0,004	N.P.	N.P.	N.P.	
			80	25			72	< 0,004	N.P.	N.P.	N.P.	
			76	50			66	< 0,004	N.P.	N.P.	N.P.	
			79	100			70	< 0,004	N.P.	N.P.	N.P.	
• HENRIKSSON 1995	parallèle	389	158	12,5	76	placebo	51	21	< 0,001	37	22	< 0,01
			155	25			65					
• KLASSEN <i>et al.</i> 1995	cross-over (4 crises)	271	134	12,5	233	placebo	69	48	< 0,001	36	19	< 0,001
			125	25			74	< 0,001	42		< 0,001	

* N total : Nombre de sujets inclus ou nombre de sujets sur lequel a porté l'analyse.

NP : non précisé.

Soulagement : passage d'une céphalée sévère ou modérée (3 ou 2) à légère ou absente (1 ou 0).

l'allaitement. Depuis la commercialisation du sumatriptan, actuellement effective dans une cinquantaine de pays, quelques observations ont fait état de complications cardiaques, mais elles sont loin d'emporter la conviction car, soit la contre-indication cardiologique du produit n'avait pas été respectée, soit le bilan cardiaque n'avait pas été exhaustif. Que le sumatriptan (comme les dérivés de l'ergot de seigle) comporte un risque coronarien est indiscutable mais ce risque est extrêmement faible puisqu'aucun cas n'a été observé chez les quelques 20 000 sujets inclus dans les essais thérapeutiques et que le nombre de cas rapportés reste infime en regard de la vaste consommation de ce produit (plusieurs millions des crises traitées).

Autres triptans

Dans la foulée du sumatriptan, d'autres agonistes 5-HT_{1B/1D} ont été développés (le zolmitriptan, le naratriptan, le rizatriptan, l'eletriptan, l'avitriptan, l'alniditan, et le frovatriptan) dont certains sont en cours d'enregistrement (naratriptan, rizatriptan).

Ces nouveaux triptans ont pour objectif une meilleure efficacité que le sumatriptan ; ils essaient de s'en distinguer par une augmentation de la puissance au niveau du récepteur, une meilleure sélectivité pour le territoire carotidien (et donc un moindre risque de vasoconstriction coronarienne), une meilleure biodisponibilité après administration orale et une demi-vie plasmatique plus longue afin d'essayer d'éviter les récurrences (Tableau 6-III). Il existe actuellement 8 triptans de deuxième génération pour lesquels on dispose d'essais contrôlés. Le développement de deux d'entre eux a été arrêté : l'avitriptan (BMS 180048) et l'alniditan (Janssen). Le frovatriptan VML 251 (Vanguard) possède un profil pharmacologique intéressant avec une demi-vie plasmatique nettement plus longue que celle des autres triptans, mais, son développement étant encore très préliminaire, nous n'en parlerons pas davantage.

Tableau 6-III Pharmacologie des triptans per os

	Sumatriptan 100 mg	Zolmitriptan (311C90) 5 mg	Rizatriptan (MK-462) 40 mg	Naratriptan (GR-85548) 5 mg	Eletriptan (UK-116,044) 30 mg	Almotriptan (LAS-31416) 25 mg
C _{max} (ng/ml)	53,8	9,1	38-62,6	20	81,6	103
t _{max} (h)	1,5	1,5	1,6	2	1	1,46
Demi-vie plasmatique (h)	2	2,77	1,8	6	4,8	3,19
Biodisponibilité (%)	14	46	45	74	50	80

Zolmitriptan (311C90) Zomig®

Le zolmitriptan (comprimés à 2,5 mg) vient d'être commercialisé en France et il est remboursé par la Sécurité sociale. Il a fait l'objet de 6 études contrôlées versus placebo (Dahlöf *et al.* 1995 ; Visser *et al.* 1996 ; Edmeads et Millson 1997 ; Rapoport *et al.* 1997 ; Schoenen et Sawyer 1997 ; Solomon *et al.* 1997) et d'une étude contrôlée versus sumatriptan

Parmi les 6 études versus placebo, 5 ont été conduites en groupes parallèles et une en *cross over* à des doses allant de 1 à 20 mg pour une crise. L'efficacité est définie en termes d'amélioration ou de disparition de la céphalée ; elle a été obtenue dans 63 % des cas avec 2,5 mg et 65 % avec 5 mg (26 % pour le placebo). Une disparition de la céphalée a été observée dans 1 à 7 % des cas sous placebo, 27 % avec 2,5 mg et 14 à 39 % avec 5 mg. Dans un tiers des cas, des récurrences sont survenues. Une réponse qualifiée de complète – c'est-à-dire une efficacité totale à 2 heures sans récurrence – a été observée dans 17 % des cas sous placebo, 50 % des cas sous Zomig. La tolérance a été dans l'ensemble satisfaisante, avec 5 à 6 % de symptômes thoraciques et 8 à 9 % d'étourdissements.

L'étude contrôlée versus sumatriptan (Diener et Klein 1996) a été conduite avec 5 mg de zolmitriptan contre 100 mg de sumatriptan per os. L'amélioration ou la disparition de la céphalée a été observée dans 59 % des cas avec le zolmitriptan et dans 61 % des cas avec le sumatriptan ; la disparition totale de la céphalée dans 29 % des cas avec le zolmitriptan et dans 30 % des cas avec le sumatriptan. Aucune différence significative de tolérance n'a été observée entre les deux substances.

En résumé, le zolmitriptan à la dose de 2,5 mg est pratiquement aussi efficace qu'à la dose de 5 mg et n'entraîne pas plus d'effets secondaires centraux que le sumatriptan 100 mg. Son efficacité est superposable à celle du sumatriptan et semble donc être la dose optimale.

Naratriptan (GR 85548) Naramig®

Sept études en double aveugle ont été conduites avec le naratriptan : 2 recherches de dose, 4 versus placebo (3 en groupes parallèles, 1 en *cross over*) et 1 comparative au sumatriptan 100 mg. Les critères d'inclusion et d'efficacité ont été les mêmes que ceux utilisés pour le sumatriptan (Bomhof *et al.* 1997 ; Elkind *et al.* 1997 ; Kempisdorf *et al.* 1997 ; Mathew *et al.* 1997).

A la dose retenue pour la mise sur le marché de 2,5 mg, le naratriptan per os est moins efficace que le sumatriptan à deux heures (amélioration dans 50 % des cas) mais, à 4 heures, son efficacité est à peu près identique : amélioration ou disparition de la céphalée dans 60 à 76 % des cas contre 76 à 84 % pour le sumatriptan. Le taux de récurrence est légèrement plus faible (45 %) qu'avec le sumatriptan (57 %).

En résumé, le naratriptan, qui est en cours d'enregistrement en France, a une efficacité initiale moindre que celle du sumatriptan à 100 mg mais sa tolérance est légèrement meilleure avec un taux de récurrence légèrement plus faible.

Rizatriptan (MK 462) Maxalt®

Le rizatriptan a fait l'objet de 2 très grandes études de recherche de dose et d'une importante étude comparative au sumatriptan (Visser *et al.* 1996 ; Cutler *et al.* 1996 ; Teall *et al.* 1997 ; Kramer *et al.* 1997). La dose retenue est celle de 10 mg, moins efficace que les doses de 20 et 40 mg mais mieux tolérée, avec notamment moins d'effets secondaires centraux et une nette supériorité sur le placebo en termes de qualité de vie (Santanello *et al.* 1997). A 10 mg, le pourcentage d'amélioration n'est pas significativement différent de celui obtenu avec le sumatriptan 100 mg : 48 à 52 % pour le rizatriptan versus 46 % pour le sumatriptan ; il en est de même pour la disparition totale de la céphalée à deux heures : 26 à 28 % pour le rizatriptan et 22 % pour le sumatriptan. En revanche, l'action du rizatriptan est un peu plus rapide, avec un raccourcissement du délai d'amélioration ou de disparition de la céphalée.

Eletriptan (UK 116044)

Une grande étude contrôlée portant sur 692 patients et comparant l'eletriptan 80 mg, le sumatriptan 100 mg et un placebo a été réalisée mais les résultats n'en ont été présentés qu'en congrès et ne sont pas encore publiés. Deux heures après la prise, une amélioration de la céphalée a été observée dans 77 % des cas avec l'eletriptan, 55 % des cas avec le sumatriptan et la disparition de la céphalée à deux heures respectivement dans 37 et 24 %. Un retour à une activité normale à deux heures est observée dans 75 % des cas avec l'eletriptan et 53 % avec le sumatriptan. L'eletriptan à la dose de 80 mg paraît donc plus efficace que le sumatriptan per os 100 mg mais il est moins bien toléré avec, en particulier, des effets secondaires centraux tels que la somnolence (Färkkilä 1996 ; Jackson 1996).

Almotriptan (LAS 31416)

L'almotriptan a été étudié par voie injectable, sous-cutanée et per os : en sous-cutané, une amélioration de la céphalée à deux heures a été observée dans 97 % des cas et une disparition dans 59 % des cas contre, respectivement, 50 et 25 % des cas avec le placebo.

Per os, le développement est encore restreint avec une étude de recherche de doses à 5, 25, 100 et 150 mg ; les taux d'amélioration de la céphalée à deux heures oscillent entre 66 et 86 % et ceux de disparition de la céphalée entre 43 et 52 % (Cabarrocas 1997). Une étude comparative au sumatriptan est en cours.

En résumé, malgré des profils pharmacologiques assez différents, il n'apparaît pas, jusqu'à maintenant, de différence majeure d'efficacité parmi les triptans. De façon schématique, on peut dire que :

- le zolmitriptan (2,5 mg), le premier triptan remboursé en France, est d'efficacité très proche de celle du sumatriptan,
- le naratriptan (2,5 mg) est légèrement moins efficace que le sumatriptan mais expose à moins de rechutes,
- le rizatriptan a une action plus rapide que celle du sumatriptan pour un taux de succès voisin,
- l'életriptan est légèrement plus efficace mais avec un peu plus d'effets secondaires sur le système nerveux central, notamment une somnolence.

Jusqu'à maintenant, aucune étude ne permet de savoir s'il existe une efficacité ou une résistance croisée pour l'ensemble des triptans.

Médicaments adjuvants

Les médicaments adjuvants sont de trois types :

- la caféine augmente et accélère l'absorption digestive du tartrate d'ergotamine et lui est systématiquement associée dans les préparations orales et rectales. D'autres médicaments de crise en contiennent également (Actron[®], Propofan[®], Lamaline[®], Optalidon[®], etc). Elle a sans doute une efficacité antimigraineuse propre mais, en cas de consommation quotidienne (plus de 15 g/mois), elle expose au risque de céphalée de sevrage dans les 24 heures suivant la dernière absorption ;
- les anxiolytiques sont utiles, non seulement pour atténuer l'anxiété contemporaine de la crise, mais aussi pour favoriser un sommeil volontiers curateur ;
- parmi les antiémétiques, seul le métoclopramide par voies intramusculaire et rectale a fait l'objet d'une étude contrôlée contre placebo, dans laquelle il diminue significativement la fréquence des nausées et des vomissements sans cependant réduire la sévérité de la céphalée. Le métoclopramide a surtout l'intérêt d'augmenter l'absorption digestive, et donc théoriquement l'efficacité de certains médicaments tels que l'ergotamine, le paracétamol ou l'aspirine, auxquels il est souvent associé.

Futurs antimigraineux

Dans le futur, certains des agonistes 5HT_{1D} seront spécifiques des récepteurs 5-HT₁ neuronaux et d'autres des récepteurs vasculaires, permettant ainsi de franchir un pas décisif dans la compréhension de la physiopathologie de la crise, en montrant l'importance respective des phénomènes neuronaux et vasculaires (Boussier 1993).

Dans l'hypothèse de l'activation du système trigémino-vasculaire comme mécanisme principal de la crise de migraine, certains neuropeptides vasodilatateurs sont susceptibles de jouer un rôle crucial ; ce sont les tachykinines (substance P et neurokinine A), le CGRP (*calcitonin-gene-related peptide*) et la cholécystokinine. Il est donc tentant de penser que des antagonistes de ces substances pourraient être efficaces dans le traitement des crises de migraine. Il en est de même des agonistes H3 de l'histamine, qui inhibent l'inflammation neurogène au niveau de la dure-mère (Dimitriadou *et al.* 1993).

Étant donné le rôle important joué par les phénomènes vasomoteurs au cours de la crise de migraine, une autre approche du traitement de la crise consiste à tenter d'administrer, soit un vasodilatateur au cours de l'aura, soit surtout un vasoconstricteur au cours de la céphalée, à l'instar de la DHE ou du sumatriptan. Les deux substances qui retiennent actuellement le plus l'attention sont l'endothéline, en raison de ses propriétés vasoconstrictrices, et le monoxyde d'azote (NO) qui est, à l'inverse, un puissant vasodilatateur et dont l'enzyme de synthèse (NO-synthétase) est activée dans les cellules endothéliales du cortex lors de la dépression corticale propagée (Chopp *et al.* 1993).

Choix et règles d'utilisation des antimigraineux

On a vu que les quatre variétés d'antimigraineux de crise pouvaient être regroupés en deux catégories : les antimigraineux non spécifiques (antalgiques et AINS), médicaments de première intention, et les antimigraineux « spécifiques » (dérivés de l'ergot de seigle et sumatriptan) qui sont des vasoconstricteurs, réservés de préférence aux crises sévères résistant aux médicaments précédents. D'une manière générale, les formes injectables, qui sont les plus efficaces, ne sont à utiliser qu'en cas d'échec des autres voies d'administration.

Quel que soit le médicament choisi, quelques règles d'utilisation sont essentielles à respecter (Boussier et Massiou 1989, 1992, 1995).

- La prise ne doit se faire qu'au moment des crises, ne pas être trop fréquente et encore moins quotidienne, car elle expose alors à un double risque : le premier, en fait assez rare, est lié à une toxicité propre de certaines substances, par exemple, les complications vasculaires des dérivés ergotés, gastriques de l'aspirine et des anti-inflammatoires, hépatiques du paracétamol, etc. Le second, fréquent mais sous-estimé, est la survenue d'une accoutumance, avec apparition d'une céphalée de sevrage entre les prises, conduisant à une surconsommation médicamenteuse qui s'apparente à une véritable toxicomanie avec apparition d'une céphalée chronique quotidienne (voir *infra*).
- Le médicament de la crise doit être pris le plus tôt possible, c'est-à-dire dès que le migraineux sait qu'il s'agit bien d'une crise de migraine. La seule exception à cette règle concerne l'utilisation des antimigraineux vasoconstricteurs à éviter pendant l'aura neurologique. Cela ne s'applique pas aux

antalgiques et anti-inflammatoires qui gagnent, en revanche, à être pris dès l'aura. Le mode optimal d'administration est à déterminer pour chaque sujet. En effet, si la plupart des patients préfèrent la voie orale, celle-ci n'est pas souhaitable en cas de nausées sévères ou de vomissements, d'autant que s'y associe souvent une diminution de l'absorption digestive des médicaments. Les voies rectale, nasale ou injectable sont alors préférables.

Il est exceptionnel qu'une crise de migraine nécessite une hospitalisation, sauf dans certains cas de céphalées chroniques quotidiennes. Aucun essai randomisé n'a été effectué dans cette condition, mais les auteurs s'accordent à reconnaître l'utilité de l'hospitalisation, d'un éventuel sevrage d'ergotamine ou d'antalgiques, de l'administration de fortes doses de tranquillisants et d'antiémétiques. Selon les auteurs, sont préconisées : la thioridazine (Melleril[®]) associée à l'amobarbital, la clomipramine (Anafranil[®]), la chlorpromazine (Largactil[®]). D'autres auteurs utilisent la DHE par voie veineuse ou les corticostéroïdes en perfusion. Nous utilisons les perfusions d'amitryptiline (Laroxyl[®]), substance dont les propriétés anxiolytiques, antidépressives et antimigraineuses propres sont bien établies. La dose maximale tolérée est maintenue pendant 8 à 10 jours puis un relais est pris per os en diminuant progressivement la posologie, jusqu'à l'obtention de la dose minimale efficace pour prévenir les crises (voir Traitement de fond).

Cas particulier : la migraine cataméniale pure

Chez les femmes souffrant de migraines exclusivement cataméniales et dont les cycles sont réguliers, l'œstradiol en gel percutané (Cestrogel[®]) a une excellente efficacité préventive lorsqu'il est commencé 48 h avant la date prévue de survenue de la migraine et poursuivi pendant les 7 jours suivants (1 mesure de 2,5 mg de gel). Ces résultats, obtenus à partir d'études contrôlées contre placebo (de Lignières *et al.* 1986), confortent l'hypothèse que la chute physiologique de l'œstradiol en fin de cycle est le principal facteur déclenchant des migraines menstruelles. L'œstradiol percutané est bien toléré mais peut parfois entraîner des irrégularités des règles. Ce traitement n'est pas efficace lorsque la migraine cataméniale n'est pas « pure », c'est-à-dire lorsque des crises surviennent aussi à d'autres moments du cycle. Les crises cataméniales, souvent particulièrement sévères, doivent alors être traitées comme toutes les autres crises.

Traitement médicamenteux de fond

188 Le traitement de fond a pour objectif principal la réduction de la fréquence des crises. Il est généralement proposé aux patients qui souffrent d'au moins

2 crises par mois. Son indication dépend aussi de la réponse aux traitements des crises, de la durée et de l'intensité de celles-ci, de leur retentissement sur la qualité de vie. La prise d'un traitement médicamenteux de fond est une astreinte quotidienne, fréquemment grevée de l'apparition d'effets secondaires. Le recours à ce type de traitement est néanmoins indispensable chaque fois que la fréquence et la sévérité des crises sont telles que s'instaure un abus d'antimigraineux de crise, qui expose au risque d'installation d'une céphalée chronique quotidienne.

Médicaments

Plus d'une centaine de médicaments ont été essayés dans cette indication. Les médicaments majeurs sont ceux dont l'efficacité a été démontrée contre placebo dans au moins 2 essais thérapeutiques contrôlés pouvant être considérés de qualité satisfaisante. Il s'agit de certains bêta-bloquants, du pizotifène, du méthysergide, de l'oxétorone, de la flunarizine, des AINS et du valproate de sodium (Tableau 6-IV).

Bêta-bloquants

Si l'on ne retient que les études contrôlées effectuées en double aveugle, d'une durée suffisamment prolongée et portant sur un nombre assez élevé de sujets, on constate qu'il existe 5 bêta-bloquants efficaces dans le traitement de fond de la migraine :

- le propranolol (Avlocardyl[®]),
- le timolol (Timacor[®]),
- le métoprolol (Lopressor[®], Seloken[®]),
- l'aténolol (Ténormine[®]) et
- le nadolol (Corgard[®]).

Leur pouvoir antimigraineux est sensiblement comparable. En revanche, les autres bêta-bloquants testés : acébutolol, oxprénolol, alprénolol, pindolol se sont avérés inefficaces. Les doses sont celles habituellement utilisées dans les autres indications mais l'adaptation posologique se fait de façon empirique, l'efficacité antimigraineuse pouvant être obtenue sans aucune modification du rythme cardiaque ou de la tension artérielle. La meilleure indication en est la migraine sans aura, alors que la prudence s'impose en cas de migraine avec aura, en raison de l'aggravation possible de la sévérité ou de la durée de l'aura. Les effets secondaires sont ceux de tous les bêta-bloquants ; le plus gênant et le plus fréquent dans cette indication est l'asthénie, particulièrement mal supportée par cette population jeune. Les contre-indications sont l'asthme, l'insuffisance cardiaque décompensée, les blocs auriculoventriculaires de haut degré, les bradycardies importantes. Quelques cas de spasme artériels ont été

Tableau 6-IV Médicaments antimigraineux de fond majeurs

Médicament	Posologie (par jour)	Effets secondaires	Contre-indications
Bêta-bloquants			
• Propranolol (Avlocardyl®)	40-240 mg	Fréquents : - asthénie	Asthme Insuffisance cardiaque
• Métoprolol (Lopressor®, Seloken®)	100-200 mg	- mauvaise tolérance à l'effort	BAV - bradycardies Syndrome de Raynaud
• Timolol (Timacor®)	10-20 mg	Rares : insomnie, cauchemars, impuissance, dépression	NB : possibilité d'aggravation des migraines avec aura. Potentialisation de l'effet vasoconstricteur du tartrate d'ergotamine
• Aténolol (Tenormine®)	100 mg		
• Nadolol (Corgard®)	80-240 mg		
Antisérotoninergiques			
• Pizotifène (Sanmigran®)	2 mg (3 cp) (en une prise le soir)	Somnolence Prise de poids	Glaucome Adénome prostatique
• Oxétorone (Nocertone®)	120-180 mg (2-3 cp) (en une prise le soir)	Fréquent : somnolence Rare : diarrhée, nécessitant l'arrêt du traitement	
• Méthysergide (Désernil®)	4-6 mg (2-3 cp) Arrêt nécessaire 1 mois tous les 6 mois	Fréquents : nausées, vertiges, insomnie	HTA, insuffisance coronarienne, artériopathies, ulcère gastrique, insuffisance hépatique et rénale
Flunarizine (Sibélium®)	10 mg (1 cp le soir) pas plus de 6 mois d'affilée	Fréquents : somnolence, prise de poids Rares : dépression, syndrome extrapyramidal	Syndrome dépressif Syndrome extrapyramidal
Amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®)	20-50 mg le soir	Sécheresse de bouche Somnolence Prise de poids	Glaucome, Adénome prostatique
AINS ex : naproxène (Naprozine®, Apranax®)	1 100 mg	Troubles digestifs Ulcère Baisse d'efficacité du stérilet	Ulcère digestif Stérilet
Valproate de sodium (Depakine®)	500-1 000 mg	Nausées, prise de poids, somnolence, tremblement, alopecie, atteinte hépatique	Pathologies hépatiques

décrits chez des patients prenant simultanément du propranolol et du tartrate d'ergotamine en traitement de crise. Parmi les propriétés pharmacologiques, seule l'activité sympathomimétique intrinsèque paraît corrélée, mais de façon négative, au pouvoir antimigraineux : les bêta-bloquants efficaces dans la migraine ne possèdent pas cette activité, alors que ceux qui sont inefficaces la possèdent (Massiou, 1992 ; Tfelt-Hansen et Shanks 1993).

Antisérotoninergiques

Pizotifène (Sanmigran[®])

C'est un dérivé tricyclique possédant des effets antisérotonine, antihistamine, calcium inhibitrice et faiblement anticholinergique. La posologie habituelle est de 3 comprimés par jour (soit 2 mg/j) qui peuvent être pris en une seule prise le soir. Les effets secondaires les plus gênants sont la somnolence et surtout la prise de poids.

Oxétorone (Nocertone[®])

Ses propriétés pharmacologiques sont multiples : antisérotonine, antihistamine, antiémétique, antalgique. La posologie est de 2 ou 3 comprimés par jour (120-180 mg). L'effet secondaire essentiel est la somnolence, qui peut cependant être limitée par la prescription en une seule prise vespérale. Une diarrhée sévère peut rarement être observée.

Méthysergide (Désernil[®])

C'est un dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle. La dose habituelle est de 4 à 6 mg par jour (2 à 3 comprimés). Les effets secondaires mineurs sont fréquents : nausées, troubles du transit, sensations vertigineuses, insomnie. Les effets secondaires graves sont très rares : ergotisme et fibrose rétropéritonéale. Celle-ci est exceptionnelle et régresse dans 80 % des cas à l'arrêt du traitement. Afin d'éviter cette complication, le méthysergide doit être interrompu un mois tous les 4 à 6 mois. Dans la grande majorité des cas, le traitement peut être interrompu après 12 à 18 mois. Dans les cas exceptionnels où il est nécessaire de le poursuivre d'avantage, il est conseillé de vérifier l'absence de complication par une échographie ou un scanner abdominopelvien. Les contre-indications sont l'hypertension artérielle, l'insuffisance coronarienne, les artériopathies périphériques, l'ulcère gastrique, l'insuffisance hépatique ou rénale grave (Ollat 1992 ; Tfelt-Hansen et Saxena 1993).

Amitriptyline (Laroxyl[®], Elavil[®])

C'est un antidépresseur tricyclique dont les activités antimigraineuse et antidépressive ne sont pas strictement corrélées. En effet, les doses nécessaires à l'effet antimigraineux sont nettement inférieures (< 50 mg) à celles utilisées dans la dépression et, dans les études portant sur des migraineux déprimés, il n'y a pas de parallélisme strict entre l'amélioration de la migraine et celle de la dépression. Les effets secondaires, aux doses utilisées dans la migraine, sont la sécheresse de la bouche, la somnolence et la prise de poids. Ce médicament est particulièrement utile et efficace dans les céphalées dites « mixtes » où s'associent migraines et céphalées de tension (Mylecharane et Tfelt-Hansen 1993).

Flunarizine (Sibelium®)

C'est un antagoniste calcique, utilisé aux doses de 10 mg/j chez l'adulte et 5 mg/j chez l'enfant. Les deux principaux effets secondaires sont la prise de poids et la somnolence qui fait conseiller la prise au coucher. En revanche, les syndromes dépressifs et extra-pyramidaux sont exceptionnels dans cette population jeune. Il est néanmoins conseillé de limiter sa prescription à une période de 2 mois (Montastruc et Sénard 1992 ; Toda et Tfelt-Hansen 1993).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les mieux évalués sont le naproxène (Naprosyne®, Apranax®), efficace à la dose de 550 mg deux fois par jour, et l'acide tolfénamique (non commercialisé en France), à la dose de 300 mg/jour. L'indobufène, le fénoprophène (Nalgésic®), l'acide méfénamique (Ponstyl®), le flurbiprofène (Antadys®, Cébutid®) semblent également efficaces. Les principaux effets secondaires sont digestifs (gastrite, ulcère) et limitent leur utilisation au long cours. Ils sont contre-indiqués en cas de contraception par stérilet, dont l'efficacité est diminuée sous AINS (Pradalier et Vincent 1992 ; Johnson et Tfelt-Hansen 1993).

Valproate de sodium (Dépakine®)

Son efficacité antimigraleuse a été démontrée dans plusieurs études contrôlées récentes. La dose quotidienne recommandée est de 500 à 1 000 mg. Il n'y a pas de corrélation stricte entre l'efficacité antimigraleuse et les taux plasmatiques qui peuvent être inférieurs à ceux nécessaires à l'obtention d'une activité antiépileptique. Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées. Plus rarement peuvent s'observer une somnolence, un tremblement, une prise de poids, une perte de cheveux réversible à l'arrêt du traitement. L'hépatotoxicité est exceptionnelle, mais justifie le dosage des enzymes hépatiques après 3 mois de traitement. Les antécédents de maladie hépatique sont la principale contre-indication (Mathew 1995 ; Rothrock 1997).

Autres substances

D'autres substances peuvent être utilisées en traitement de fond, mais leur efficacité est moins bien étayée, soit qu'elles n'aient fait l'objet que d'un seul essai clinique, soit que la méthodologie des essais visant à démontrer leur efficacité soit critiquable (Mylecharane et Tfelt-Hansen 1993).

Dihydroergotamine (DHE) (Dihydroergotamine Sandoz®, Ikaran®, Séglor®, Tamik®...) Largement utilisée à la dose habituelle de 10 mg/j, la DHE est très bien tolérée ; contrairement au tartrate d'ergotamine, elle ne provoque

pas d'ergotisme lorsqu'elle est utilisée seule : les rares cas observés l'ont été lors de l'association avec certains macrolides.

Aspirine La dose efficace n'est pas connue. Elle paraît particulièrement utile dans le traitement de fond des migraines avec aura à crises fréquentes, voire dans les états de mal d'aura migraineuse

Indoramine (Vidora[®]) La démonstration de son efficacité antimigraineuse repose sur des essais en ouvert et sur une étude contrôlée contre placebo. Ses principaux effets secondaires sont la somnolence, la congestion nasale, la sécheresse de la bouche et les troubles de l'éjaculation.

Vérapamil (Isoptine[®]) Ce médicament est actuellement le meilleur traitement de fond de l'algie vasculaire de la face à des doses de l'ordre de 240 à 360 mg par jour. Son intérêt est moindre dans la migraine. Il est généralement bien toléré. Les principaux effets secondaires sont la constipation, l'œdème des membres inférieurs, l'hypotension, la bradycardie. Les contre-indications sont la bradycardie et les blocs de conduction auriculoventriculaires. Ce médicament n'a l'AMM ni pour la migraine, ni pour l'AVF.

Clonidine (Catapressan[®]) Antihypertenseur d'action centrale, il a donné des résultats tellement contradictoires qu'il n'est quasiment pas utilisé dans cette indication.

Antidépresseurs La fluoxétine (Prozac[®]) et la fluvoxamine (Floxyfral[®]), qui sont des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, n'ont pas d'efficacité démontrée.

Les IMAO, dont l'efficacité dans la migraine n'est pas clairement prouvée, sont très peu utilisés en raison de leurs effets secondaires importants et de leurs nombreuses interactions avec d'autres médicaments.

D'autres substances ont fait récemment l'objet d'études préliminaires positives, dont les résultats demandent à être confirmés par d'autres essais : le vigabatrin (Sabril[®]) la gabapentine (Neurontin[®]), le cyclandélate (Cyclergine[®], Cyclospasmol[®],...), la dihydroergokristine. Avec le magnésium, un essai a été positif (Peikert *et al.* 1996), l'autre négatif (Pfaffenrath *et al.* 1996). L'efficacité antimigraineuse de la lamotrigine (Lamictal[®]) n'a pas été retrouvée supérieure à celle du placebo dans une étude récente (Steiner *et al.* 1997).

Homéopathie, extraits végétaux Les extraits de grande chrysanthème pourraient avoir un effet antimigraineux.

Le seul essai contrôlé comparant homéopathie et placebo (Wallach *et al.* 1997) n'a pas trouvé de différence significative entre les 2 traitements.

Mécanisme d'action des traitements de fond

Il reste très mal connu. Les principaux mécanismes proposés pour rendre compte d'une action antimigraineuse préventive sont l'antagonisme des récepteurs 5HT₂, la modulation de l'extravasation protéique plasmatique, la modulation de l'activité aminergique centrale et les effets stabilisateurs de membrane au niveau de canaux voltage-dépendants (Goadsby 1997).

Choix du traitement de fond

Un traitement de fond est jugé efficace lorsqu'il permet de réduire la fréquence des crises d'au moins 50 %, ce qu'il faut expliquer au patient qui pense souvent que ses crises vont complètement disparaître. Dans les essais contrôlés, les traitements de fond majeurs ont une efficacité supérieure d'en moyenne 40 % à celle du placebo, et aucun essai comparatif n'a permis de démontrer la supériorité d'un de ces médicaments par rapport à l'autre.

Le choix du premier traitement à essayer repose sur plusieurs éléments : les preuves scientifiques de l'efficacité des substances, leurs effets secondaires et leurs contre-indications, les éventuelles pathologies associées du patient et le type de la crise migraineuse. On utilisera en premier lieu l'un des médicaments dont l'efficacité est la plus importante et les effets secondaires les moins gênants, c'est-à-dire, l'un des antimigraineux majeurs, en dehors du méthysergide, de la flunarizine et du valproate de sodium. Le choix dépend ensuite des caractéristiques du patient lui-même. On veillera à l'absence de contre-indications et d'associations médicamenteuses qui pourraient poser problème, en particulier avec les traitements de crise. Les bêta-bloquants et le méthysergide peuvent potentialiser les effets vasoconstricteurs du tartrate d'ergotamine. Le méthysergide, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les IMAO ne doivent pas être associés au sumatriptan. Les pathologies associées seront prises en compte. Par exemple, en cas d'hypertension artérielle, les bêta-bloquants seront souvent utilisés en premier ; en cas de syndrome dépressif ou de céphalées de tension associées, ce sera l'amitriptyline, et on évitera au contraire les bêta-bloquants et la flunarizine. Enfin, la survenue possible d'effets secondaires orientera la décision thérapeutique : la femme jeune préférera éviter les traitements qui font prendre du poids, le sujet sportif les bêta-bloquants. Le type de migraine joue également un rôle dans ce choix, par exemple, en cas de crises fréquentes de migraine avec aura, on prescrira de préférence l'aspirine et on évitera les bêta-bloquants ; les migraines du réveil sont souvent sensibles à l'oxétorone. Dans la plupart des cas, cependant, il est impossible de prédire quel médicament aura le meilleur rapport efficacité/tolérance chez un patient donné, c'est pourquoi il sera souvent nécessaire d'essayer plusieurs traitements avant de trouver le plus approprié.

Règles d'utilisation

Il est préférable d'éviter les associations thérapeutiques. Néanmoins, certaines d'entre elles, comme l'association d'un bêta-bloquant et d'amitriptyline, peuvent avoir un intérêt en seconde intention.

On demandera au patient de tenir un calendrier de ses crises, ce qui est le meilleur moyen d'apprécier l'efficacité du traitement

Les doses des médicaments seront toujours augmentées très lentement afin d'éviter les effets secondaires qui sont particulièrement fréquents et mal tolérés chez ces patients. En cas de bonne tolérance, il faut atteindre la dose efficace.

Un traitement de fond doit être pris au moins pendant 2 à 3 mois avant de pouvoir juger s'il est ou non efficace. A la fin de cette période, en cas d'échec, un autre traitement sera mis en route. En cas de succès, il est habituel de poursuivre le traitement à dose efficace pendant environ 6 mois, puis de le diminuer très lentement afin d'essayer de l'arrêter ou, au moins, de trouver la dose minimale efficace, le but étant d'adapter le traitement de fond aussi étroitement que possible à l'évolution spontanée de la migraine.

Cette attitude est empirique, et peu d'études ont porté spécifiquement sur le devenir des patients après arrêt des traitements de fond. Plusieurs questions importantes se posent :

- Quel est le pourcentage de patients chez qui une amélioration persiste après l'arrêt d'un traitement de fond efficace, et pendant combien de temps ?
- Si la fréquence des crises vient à réaugmenter après arrêt d'un traitement de fond efficace, la réintroduction du traitement aura-t-elle la même efficacité que celle obtenue initialement ?
- Si l'on prolonge longtemps un traitement de fond, y a-t-il un risque de perte d'efficacité ?

Dans les études de Wober et coll. (1991) et de Ghose et coll. (1996), respectivement, chez 75 % et 85 % des patients, la fréquence des crises a augmenté de nouveau 7,2 mois en moyenne après arrêt de la flunarizine, 4,4 mois après bêta-bloquants, et de 1,5 à 5 mois après valproate de sodium. Dans l'étude de Ghose, l'état des patients s'est amélioré après réintroduction du valproate de sodium. Dans l'étude de Wober, le traitement de fond est apparu moins efficace lors de sa réintroduction que durant le traitement initial, en particulier chez les patients les plus « sévères », c'est-à-dire ceux dont la fréquence des crises était élevée, qui avait une histoire d'abus médicamenteux et des antécédents d'échecs répétés de plusieurs traitements de fond. Il semble donc préférable, chez ces patients, de ne pas arrêter trop tôt un traitement de fond efficace.

En cas d'échecs répétés des traitements de fond, il faut rechercher une mauvaise observance (Steiner *et al.* 1994), ou encore un abus des traitements de

crise (VonKorff *et al.* 1995) dont la fréquence est sous-estimée car il n'est pas mentionné spontanément par le patient.

Traitements non médicamenteux

La migraine, comme toute douleur, peut être favorablement influencée par l'effet placebo. Il importe donc pour évaluer l'efficacité d'une thérapeutique de disposer d'essais contrôlés contre placebo. Pour les méthodes non médicamenteuses, il est difficile de concevoir un placebo crédible. Nous disposons toutefois d'essais contrôlés assez nombreux pour les méthodes de relaxation et la rétroaction biologique (*biofeedback*, BFB), beaucoup plus rares pour l'acupuncture et l'homéopathie.

Relaxation et rétro-action biologique

Quel groupe contrôle valide pour les méthodes comportementales ? A notre avis, il est difficile de considérer comme placebo les groupes habituellement utilisés : un entretien d'ordre général, des séances de pseudoméditation, ou encore, une liste d'attente ou un faux *biofeedback*. Dans quelle mesure les patients adhèrent et sont motivés par ce type de thérapie ? Quoiqu'il en soit, les études cliniques disponibles ont eu le mérite de réaliser des groupes contrôles et de tenter des études comparatives pour évaluer les résultats des approches comportementales.

Nous disposons de plusieurs revues générales sur les méthodes comportementales dans les céphalées. Nous rapporterons les principales conclusions concernant la migraine.

- Blanchard *et coll.* (1980) ont relevé les études datant de 1970 à 1980. Cet article passe en revue 16 études concernant des migraineux. Les résultats indiquent que les thérapies comportementales (relaxation et BFB) sont plus efficaces qu'un placebo médicamenteux dans le traitement de la migraine.
- Chapman (1986) conclut que le BFB musculaire et thermique dans la migraine possède une bonne efficacité à court terme qui se maintient à 3 et 6 mois. Le BFB et la relaxation ont une efficacité comparable. Le BFB est en général plus efficace chez le sujet jeune et anxieux sans forte consommation médicamenteuse. Chez le migraineux, le BFB, qu'il soit musculaire ou thermique, apporte une amélioration statistiquement équivalente.
- Blanchard (1992) répertorie les études contre placebo réalisées entre 1980 et 1990. Il conclut également à l'efficacité des traitements par BFB, relaxation et thérapie cognitive. Les effets à long terme semblent persister sur la céphalée avec des effets associés favorables sur les niveaux d'anxiété et de dépression.

- Holroyd et Penzien (1990) ont comparé l'efficacité des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques dans la migraine. La méta-analyse compare 25 essais concernant le propranolol et 35 essais concernant la relaxation associée au BFB thermique. L'amélioration serait similaire entre les deux types de traitement et supérieure au placebo et à ceux rapportés avec les patients non traités.
- Haddock et coll. (1997) ont comparé différentes modalités de prise en charge comportementale et confirmé l'intérêt, en termes de coût-efficacité, des programmes comportementaux basés sur une prise en charge au domicile étayée par des documents éducatifs (manuel, cassettes).

Malgré les limites méthodologiques que nous avons évoquées, il ressort de la revue des études cliniques disponibles que les méthodes cognitivo-comportementales (relaxation, BFB, gestion du stress) possèdent une certaine efficacité dans la migraine. Il n'existe en revanche aucune supériorité d'un type de méthode. Notamment, les études montrent une équivalence d'efficacité de la relaxation et du *biofeedback*, sans bénéfice de l'addition des deux. Les effets semblent persister à long terme (Sorbi *et al.* 1989 ; Lisspers et Ost 1990). L'effet thérapeutique semble résider dans la motivation et l'application de notions simples de relaxation, quelle que soit la méthode d'apprentissage. Il n'y a pas de nécessité d'envisager des prises en charges complexes. Il apparaît légitime de proposer ce type de prise en charge lorsque le patient établit bien le lien entre stress et céphalée (Andrasik et Gerber 1993).

Acupuncture et homéopathie

Comparativement aux méthodes comportementales, l'acupuncture et l'homéopathie ont été beaucoup moins étudiées.

Dans le cas de l'acupuncture, la difficulté est encore la réalisation d'un réel double aveugle. On trouve dans la littérature deux essais indiquant une certaine efficacité de l'acupuncture. Dans le cas de l'étude de Henry et coll. (1985), il s'agissait d'une électroacupuncture au niveau des points classiques, comparée à une acupuncture sans stimulation au niveau de sites voisins des points classiques. Dans l'étude de Vincent (1989), il s'agissait d'une acupuncture sans stimulation électrique comparée à une acupuncture « minimale » au niveau de sites voisins. Ces deux études vont dans le sens d'une meilleure efficacité du groupe verum.

Dans le cas de l'homéopathie, on dispose d'un unique essai contrôlé, randomisé, contre placebo, en double aveugle. Il ne montre pas de différence entre l'homéopathie et le placebo. Les indications étaient des céphalées le plus souvent classées migraine (76 %) mais non exclusivement (Wallach *et al.* 1997).

Place des méthodes non médicamenteuses dans le traitement de la migraine

Nous avons vu que les méthodes cognitivo-comportementales (relaxation, BFB, gestion du stress) démontrent une certaine efficacité dans la migraine, même s'il n'existe aucune supériorité démontrée d'un type de méthode donnée. Le degré de preuve est beaucoup plus incertain pour l'acupuncture ; la seule étude disponible pour l'homéopathie ne montre aucune efficacité.

En l'absence de travaux disponibles, toutes les affirmations sur le bien-fondé d'une méthode ne peuvent bien entendu être démenties, par exemple, pour les cures thermales, les plantes médicinales, etc. D'une façon générale, pour la pratique clinique, on peut adopter une attitude permissive vis-à-vis des méthodes non médicamenteuses, puisqu'il s'agit d'une affection qui ne met pas en jeu le pronostic vital et que le critère d'évaluation valide demeure donc la satisfaction du malade. Il importe cependant de vérifier que les thérapeutes qui les appliquent le fassent en référence aux travaux disponibles, la dénomination pouvant recouvrir des pratiques cliniques extrêmement différentes.

Dans la situation actuelle, le groupe d'experts pense qu'il faut privilégier les méthodes ayant fait la preuve de leur efficacité. Elles sont suffisamment nombreuses pour répondre aux différentes situations cliniques et, encore trop souvent, sous ou mal utilisées.

Nous allons évoquer ci-dessous quelques principes de prises en charge du malade migraineux, sur lesquels se fonde une approche non médicamenteuse.

Approche psychologique, action pédagogique et cognitive

Bien que certains facteurs psychologiques soient facilement mis en évidence lors d'un entretien, les patients redoutent la réduction ou l'assimilation de leur trouble à un problème uniquement psychologique. « C'est dans la tête », « c'est une douleur imaginaire » ou « c'est une douleur alibi » sont des phrases souvent entendues qui rendent les patients méfiants vis-à-vis de l'abord psychologique, et les adresser vers une consultation de psychiatrie peut être difficile. Un abord comportemental basé sur la relaxation et des explications didactiques a l'avantage d'être souvent bien accepté. Cette première approche peut ainsi faciliter des entretiens plus approfondis, moins biaisés par des attitudes défensives. On pourra notamment faire apparaître une concordance entre le déclenchement ou la majoration d'une période douloureuse avec des facteurs de stress psychosociaux.

Une approche comportementale englobe diverses stratégies dont nous allons présenter les principaux éléments. Tout patient se forge une conception personnelle de sa maladie, de nombreuses idées erronées alimentent souvent

son anxiété. Une première étape est de donner des informations et explications sur les différents types de céphalées, les traitements utilisés, pharmacologiques ou non, et ce que l'on peut en attendre. Les risques de demandes répétées d'examen complémentaire, le « nomadisme » médical sont évoqués ainsi que les peurs éventuelles liées au symptôme.

Outre le contenu de l'information, cet entretien, dans une orientation cognitive, aide à repérer les schémas de pensées négatives et propose une reformulation vers des concepts mieux adaptés. Le but également est de donner au patient un rôle de participant actif à sa prise en charge, ce qui lui permet de lutter contre la sensation de découragement et lui redonne espoir.

Relaxation

Elle a le grand intérêt d'être facilement admise par les patients comme un moyen thérapeutique approprié à leur problème de santé. La relaxation peut se définir par un état psychophysiologique se caractérisant par un état de calme, de bien-être, s'accompagnant de manifestations physiologiques telles que relâchement musculaire, diminution de la fréquence respiratoire et cardiaque, augmentation de la chaleur cutanée. La thérapie ne se limite pas à un apprentissage mais doit se prolonger vers une utilisation en situation de la relaxation, notamment comme méthode de gestion des situations de stress. La gestion du stress inclut le repérage des différents facteurs de stress pouvant provoquer ou accentuer les crises de migraine. L'utilisation d'un agenda de la céphalée aide au repérage des facteurs déclenchants de la céphalée et à suivre l'évolution de la fréquence, l'intensité, la durée de la douleur. Lorsque les situations de stress et les tous premiers symptômes de la céphalée sont repérés par le patient, il apprendra à utiliser la relaxation.

Biofeedback

Son principe est d'enregistrer un signal biologique (activité électromyographique, température cutanée) et de le transformer, au moyen d'un appareillage électronique adapté, en un signal analogique. Les variations du signal analogique sont corrélées aux variations du signal physiologique. A l'aide de ce dispositif, un sujet peut apprendre à contrôler un état physiologique habituellement non soumis à un contrôle volontaire et à discriminer ses variations.

Ces diverses approches nous paraissent trouver au mieux leur place dans des consultations pluridisciplinaires de prise en charge des céphalées, mettant à la disposition des malades un éventail de méthodes médicamenteuses et non médicamenteuses qui seront préconisées en fonction de critères d'indication et de préférence du malade. On devra distinguer ces consultations pluridisciplinaires de certains centres soi-disant spécialisés, qui utilisent la notion de

pluridisciplinarité à des fins lucratives et soumettent les malades à des investigations inutiles et coûteuses et à des traitements non fondés sur les méthodes d'efficacité actuellement démontrée dans la migraine.

Terrains particuliers

L'enfant

La migraine est une maladie handicapante pour l'enfant. Dans l'étude d'Abu-Arafeh et Russell (1994), les enfants migraineux ont manqué 2,8 jours de classe par an à cause de la migraine et ont également manqué significativement plus de jours pour d'autres maladies que les enfants non migraineux.

Consultation pour migraine chez l'enfant

Dans une étude (Mortimer 1992) portant sur 1 083 enfants âgés de 3 à 11 ans, 53 étaient migraineux ; parmi ceux-ci seulement 6 (11,3 %) avaient consulté leur médecin de famille et 2 (3,8 %) avaient été adressés à des spécialistes. Lorsque les parents étaient interrogés, les trois principales raisons données pour expliquer l'absence de consultation étaient : l'ignorance du diagnostic ; une fois le diagnostic fait, la conviction qu'il n'y a pas grand chose à faire ; et enfin le désir de minimiser la crise migraineuse afin d'éviter que l'enfant s'en serve pour ne pas aller à l'école.

Prise en charge de l'enfant migraineux

Une fois le diagnostic fait, il importe de rassurer l'enfant et ses parents, et de leur expliquer simplement ce que l'on sait de la maladie migraineuse. Dans une étude réalisée en 1996 par Lewis, des enfants devaient classer par ordre de priorité 10 propositions décrivant ce qu'ils attendaient de leur consultation. Les réponses le plus souvent données furent :

- 1 - trouver la cause de leur céphalée ;
- 2 - être soulagé de leur douleur ;
- 3 - être rassuré sur le fait qu'ils n'avaient pas de tumeur cérébrale.

Comme chez l'adulte, il importe d'essayer d'identifier les facteurs déclenchants et de les supprimer lorsque c'est possible. Chez l'enfant, les crises migraineuses sont plus fréquentes durant la période scolaire que durant les vacances, car l'activité scolaire est l'une des principales sources d'anxiété. Il faut expliquer aux parents que cette fréquence plus importante durant la

période scolaire ne prouve pas que la migraine est une maladie psychologique, ou qu'elle est utilisée par l'enfant pour éviter l'école. Il faut également vérifier que les heures de coucher sont régulières, que les repas ne sont pas sautés, et rechercher un excès d'activité parascolaire. Les enfants devront tenir un calendrier de leur crise, afin de les aider à identifier les facteurs déclenchants et à évaluer l'efficacité des traitements.

Traitements médicamenteux

Mis à part les dernières études finlandaises d'Hämäläinen, on ne disposait jusqu'à présent d'aucune étude avec une méthodologie correcte pour envisager des recommandations sur les traitements médicamenteux.

Traitement de la crise Il repose, en première intention, sur le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les essais contrôlés en double aveugle sont quasiment absents, en dehors d'un essai récent, en double aveugle, contre placebo, du paracétamol et de l'ibuprofène qui sont tous deux supérieurs au placebo (Hämäläinen *et al.* 1997a). Il est préférable d'éviter l'aspirine avant l'âge de 12 ans en raison du risque exceptionnel de syndrome de Reye. La prise du traitement de crise doit être la plus précoce possible. Le métoclopramide ou le dompéridone peuvent être utilisés comme adjuvants contre les nausées mais ils exposent au risque rare de dystonie aiguë. Les dérivés de l'ergot de seigle (tartrate d'ergotamine et dihydroergotamine par voie parentérale, spray ou injectable intramusculaire et sous-cutanée) ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 10 ans ; au-delà de cet âge, ils sont utilisés empiriquement à une dose inférieure de moitié à celle de l'adulte. Le sumatriptan a fait l'objet d'essais chez l'enfant dont les résultats sont contradictoires. Dans une étude en double aveugle contre placebo, groupes croisés, portant sur 23 enfants âgés de 8 à 16 ans (Hämäläinen *et al.* 1996, 1997b), le sumatriptan oral n'a pas une efficacité supérieure à celle du placebo. Dans une autre étude, incluant 194 adolescents âgés de 11 à 18 ans (Korsgaard 1995), aucune différence significative n'a été retrouvée entre sumatriptan et placebo à 2 heures et 4 heures. Il est difficile de conclure à partir de ces deux études que le sumatriptan n'est pas efficace chez l'enfant. L'absence de différence significative avec le placebo pourrait être liée à des problèmes méthodologiques : effectif faible de l'étude d'Hämäläinen, évaluation de l'efficacité rendue difficile par la durée spontanément courte des crises chez l'enfant et par la survenue fréquente d'un sommeil réparateur. Dans un essai ouvert (Linder 1996), 65 à 78 % des enfants n'avaient plus de céphalées après une dose de 0,06 mg/kg de sumatriptan sous-cutané. Parmi les 50 enfants participant à cet essai, 6 avaient reçu auparavant une dose de 6 mg, comme l'adulte, dont les effets secondaires inacceptables ont été rapportés sans que les détails en soient connus. A noter également dans cet essai, un état confusionnel qui a duré 2 heures après l'injection de sumatriptan.

Traitement de fond médicamenteux Il s'envisage en général en seconde intention, après avoir proposé à l'enfant un apprentissage de la relaxation.

Peu d'études contrôlées en double aveugle ont été réalisées chez les enfants et leurs résultats sont contradictoires (Hermann *et al.* 1995). Les médicaments les plus utilisés empiriquement sont la dihydroergotamine, le propranolol, le pizotifène, l'amitriptyline, et la flunarizine (Igarashi *et al.* 1992). La flunarizine est la seule molécule qui ait obtenu l'indication dans la migraine de l'enfant, à la dose de 5 mg/j. Lorsque de tels traitements sont mis en route, ils nécessitent une surveillance étroite de leur efficacité et surtout de leurs effets secondaires ; il peut en effet être très gênant d'induire une somnolence chez un enfant en période d'apprentissage scolaire.

Traitements non médicamenteux

Une méta-analyse (Hermann *et al.* 1995) a souligné la supériorité des méthodes basées sur la relaxation, associées ou non au *biofeedback* (l'enfant visualise le degré de tension musculaire ou la température cutanée pour mieux objectiver son état de relaxation), comparées aux thérapeutiques médicamenteuses. Cinquante pour cent des enfants (7-18 ans) ne présentent plus d'épisodes douloureux 6 mois après un apprentissage de la relaxation. Les bénéfices de la relaxation chez l'enfant porteur de migraine et de céphalée chronique ont été plusieurs fois décrits. Ils seraient encore présents 10 ans après l'arrêt de l'apprentissage (Dooley et Bagnell 1993 ; 1995)

La prise en charge d'un enfant migraineux demande du temps, surtout lors de la première consultation, mais elle permet dans la plupart des cas d'obtenir une amélioration significative. Un important travail d'information vis-à-vis des médecins et du public reste à faire dans le domaine de la migraine de l'enfant.

Tableau 6-V Médicaments antimigraineux utilisés chez l'enfant

Agent	Voie d'administration	Posologie
Acide acétylsalicylique	PO	25-50 mg/kg/24 h
Paracétamol/acétaminophen	PO, rectale	60 mg/kg/24 h
Ibuprofène sirop	PO	30 mg/kg/24 h
Acide niflumique	Rectale	40 mg/kg/24 h
Diclofenac	PO, rectale	2-3 mg/kg/24 h
Acide tiaprofénique	PO	10 mg/kg/24 h
Naproxène	PO, rectale	10 mg/kg/24 h
Traitement de fond		
Propranolol	PO	2-4 mg/kg/24 h
Flunarizine	PO	5 mg/24 h
Amitriptyline	PO	10-30 mg/24 h

La grossesse

Si le traitement de la migraine est plus rarement indiqué durant la grossesse compte-tenu de l'amélioration fréquemment observée, il se complique des problèmes que pose alors toute prescription médicamenteuse. Pour de nombreux produits, les données concernant les risques potentiels durant la grossesse, l'accouchement et l'allaitement sont pauvres. Affirmer, par exemple, qu'un médicament n'est pas tératogène chez la femme nécessite des études statistiques sur d'importantes populations. Il est difficile, en effet, de tenir compte des observations isolées car la fréquence des malformations spontanées est suffisamment grande pour que l'association fortuite avec tel ou tel médicament ait une probabilité assez élevée. Il est donc nécessaire de comparer statistiquement la consommation de médicaments des mères d'enfants malformés et celle des mères d'enfants normaux.

Connaître le pourcentage de passage dans le lait maternel d'un médicament n'est pas non plus un problème simple car on ne dispose – dans les cas où ces données existent – que de dosages ponctuels, de réalisation technique difficile, et l'on sait que la composition du lait maternel est variable dans le temps.

S'il n'est donc pas question de priver une femme enceinte d'un médicament nécessaire, il est important d'adopter une attitude strictement limitative vis-à-vis des drogues « non essentielles ». Compte tenu de la bénignité de la migraine, tout traitement ne doit donc être prescrit que s'il est absolument justifié. Nous passerons en revue les principaux médicaments de la crise et du traitement de fond, en indiquant pour chacun les données actuellement connues. Les recommandations concernant leur usage proviennent de sources diverses (Berkowitz *et al.* 1983 ; Briggs *et al.* 1990 ; Heinonen *et al.* 1977 ; INSERM 1978 ; Krauer 1984 ; Niebyl 1990 ; Silberstein 1993). Elles ne sont pas toujours superposables d'un ouvrage à l'autre. Les tableaux 6-VI et 6-VII indiquent la classification des traitements antimigraineux selon les catégories indiquées par la Food and Drug Administration :

- Catégorie A : Les études contrôlées ne montrent pas de risque pour le fœtus.
- Catégorie B : Absence de preuves de risque chez l'homme. Les études chez l'animal n'ont pas montré de risque fœtal mais il n'existe pas d'études contrôlées chez les femmes enceintes, ou un effet indésirable a été montré chez l'animal mais n'a pas été confirmé dans des études contrôlées chez les femmes enceintes.
- Catégorie C : Un risque ne peut pas être écarté : effet indésirable chez l'animal et absence d'études contrôlées chez la femme enceinte, ou absence d'études chez l'animal et l'homme. Ces médicaments ne doivent être prescrits que lorsque le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.
- Catégorie D : Il existe des preuves de risque pour le fœtus. Cependant, le bénéfice attendu peut justifier l'usage du médicament malgré le risque.

Tableau 6-VI Médicaments de la crise migraineuse : classification de la FDA pour le risque fœtal et de l'Académie Américaine de Pédiatrie pour l'allaitement

Médicament	Risque fœtal	Allaitement
I - <i>Antalgiques</i>		
Aspirine	C*	prudence
Paracétamol	B	compatible
Propoxyphène	C**	compatible
Codéine	C**	compatible
II - <i>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</i>		
Ibuprofène		
Fenoprofène	B*	compatible
Naproxène		
Indométacine		
III - <i>Ergotamine</i>	X	contre-indiqué
<i>Dihydroergotamine</i>		
IV - <i>Sumatriptan</i>	C	prudence
V - <i>Adjuvants</i>		
Caféine	B	compatible
Métoclopramide	B	risque possible
Diazepam	D	risque possible
Lorazepam	D	risque possible

* : D au 3^e trimestre ; ** : D si usage prolongé ou à terme

B : absence de preuve de risque chez l'homme

C : un risque ne peut pas être écarté

D : il existe des preuves de risque pour le fœtus

X : risque fœtal démontré. Contre-indication formelle

Tableau 6-VII Médicaments prophylactiques de la migraine : classification de la FDA pour le risque fœtal et de l'Académie Américaine de Pédiatrie pour l'allaitement

Médicament	Risque fœtal	Allaitement
Bêta-bloquants		
Propranolol	C	compatible
Métoprolol	B	compatible
Aténolol	C	compatible
Timolol	C	compatible
Nadolol	C	compatible
Vérapamil	C	compatible
Amitriptyline	D	risque possible
Acide valproïque	D	compatible
Méthysergide	D	prudence
Flunarizine		
Pizotifène	non classés	non classés
Oxétorone		

B : absence de preuve de risque chez l'homme

C : un risque ne peut pas être écarté

D : il existe des preuves de risque pour le fœtus

- Catégorie X : Contre-indiqué durant la grossesse. Les études chez l'animal ou chez l'homme ont démontré l'existence d'un risque foetal, qui contrebalance tout bénéfice possible.

Ces tableaux indiquent également les recommandations d'utilisation des médicaments durant l'allaitement, selon la classification de l'Académie Américaine de Pédiatrie (1989) :

1. Contre-indiqué ;
2. Nécessite une interruption temporaire de l'allaitement ;
3. Effets non connus, mais risque possible ;
4. Utiliser avec prudence ;
5. Habituellement compatible.

Traitement de la crise

Méthodes non médicamenteuses

Les méthodes non médicamenteuses doivent être systématiquement essayées ; elles peuvent dans certains cas être suffisantes et éviter la prise de médicaments : éviction des facteurs déclenchants ; application de froid ou de chaud, selon les patients, durant la crise ; apprentissage de la relaxation, des techniques de *biofeedback* ; repos dans une pièce sombre et silencieuse.

Paracétamol

Le paracétamol est le médicament de crise de première intention durant la grossesse ; il peut être utilisé durant l'allaitement.

Aspirine

L'aspirine n'a pas de risque tératogène au vu d'importantes séries statistiques. La prescription n'en est pas souhaitable durant le 3^e trimestre de la grossesse, en raison des risques de prolongation de la gestation et du travail, de fermeture prématurée du canal artériel chez le foetus et du risque hémorragique pour la mère et l'enfant. L'aspirine passe dans le lait. A doses élevées ou répétées, il existe un risque d'acidose métabolique et d'allongement du temps de saignement chez le nouveau-né (Findlay 1981).

Autres antalgiques

La phénacétine, le propoxyphène n'ont pas de risque tératogène démontré, mais les données disponibles sont limitées. Il est préférable d'éviter la codéine, en particulier en usage prolongé, car des malformations foetales ont alors été rapportées. On ne dispose d'aucunes données sur l'amidopyrine durant la grossesse ; cette substance passe dans le lait maternel.

Anti-inflammatoires

En cas d'échec du paracétamol, des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être proposés (ibuprofène, fénoprofène, naproxène, indométacine) ; leur

efficacité antimigraineuse n'est pas croisée et, en cas d'échec de l'un, il faut en essayer un autre. L'utilisation de ces substances doit être limitée durant le 3^e trimestre de la grossesse car elles exposent, de par leurs propriétés antiprostaglandines, aux risques de prolongation de la gestation et du travail, et de réduction du volume du liquide amniotique. Les AINS sont compatibles avec l'allaitement.

Dérivés ergotés

Le tartrate d'ergotamine (Gynergène caféiné[®], Migwell[®]) et la dihydroergotamine par voie parentérale (injectable ou nasale Diergo[®]-Spray) sont classiquement contre-indiqués durant la grossesse, en raison de leur activité utéro-tonique et embryotoxique chez l'animal. Celle-ci semble liée à une hypoxie placentaire résultant de l'effet alpha-adrénérique de ces substances (Berde et Schild 1978). Deux cas de malformations ont été rapportés ; une atrésie jéjunale chez l'enfant d'une femme qui avait pris des doses particulièrement élevées de tartrate d'ergotamine durant sa grossesse (jusqu'à 8 mg/j tous les jours) (Graham *et al.* 1983), et un cas de paraplégie avec retard mental chez l'enfant d'une femme qui avait pris du tartrate d'ergotamine, du propranolol et de la caféine durant les premiers mois de sa grossesse (Hughes et Goldstein 1988). Cependant, il n'est pas certain qu'aux doses usuelles, ces dérivés ergotés aient un effet tératogène chez la femme. Ces médicaments sont contre-indiqués durant la lactation car ils passent dans le lait et sont susceptibles d'entraîner chez le nouveau-né des troubles digestifs, cardiovasculaires et des convulsions.

Sumatriptan (Imigrane[®])

Un effet tératogène a été retrouvé dans certaines espèces animales, mais il n'existe pas d'argument pour une tératogénicité chez l'homme ; cependant, il n'existe pas d'études contrôlées chez les femmes enceintes. Chez l'animal, il existe un passage dans le lait ; il n'existe pas de données chez l'humain.

Médicaments adjuvants

Le métoprolol ne comporte pas de risque tératogène dans les séries étudiées. Il est compatible avec l'allaitement.

Avec les benzodiazépines (diazepam, lorazepam...), des malformations congénitales ont été rapportées mais le risque tératogène est sans doute faible. Au cours du dernier trimestre, des doses élevées de benzodiazépines risquent d'entraîner chez le nouveau-né une hypotonie, une hyperthermie et une détresse respiratoire. Ces médicaments sont déconseillés durant la lactation, compte tenu de leur passage dans le lait.

Traitement de fond

Nous n'indiquerons ici que les médicaments dont l'efficacité a été prouvée par des études en double insu contre placebo et dont l'usage est le plus fréquent.

Bêta-bloquants

Cinq bêta-bloquants ont une activité antimigraineuse démontrée : le propranolol (Avlocardyl[®]), le métoprolol (Lopressor[®], Seloken[®]), le timolol (Tima-cor[®]), l'aténolol (Ténormine[®]) et le nadolol (Corgard[®]). Le propranolol a été le mieux étudié, à la fois pour son efficacité antimigraineuse et son utilisation pendant la grossesse. Il n'est pas tératogène (Rubin 1981), mais pourrait avoir une toxicité fœtale et néonatale (Briggs *et al.* 1990 ; O'Connor *et al.* 1981). Parmi les complications les plus souvent rapportées figurent des cas de retard de croissance intra-utérin, d'hypoglycémie, de bradycardie et de détresse respiratoire à la naissance. Les doses élevées, supérieures ou égales à 160 mg/j, sont plus susceptibles d'être toxiques que des doses plus faibles, telles qu'elles sont souvent utilisées dans le traitement de fond de la migraine. Les quatre autres bêta-bloquants efficaces paraissent également dénués d'effet tératogène, le métoprolol étant le plus documenté. Ils posent néanmoins les mêmes problèmes de blocage des récepteurs bêta chez le nouveau-né que le propranolol. L'Académie Américaine de Pédiatrie considère que l'usage des bêta-bloquants est compatible avec l'allaitement.

Pizotifène (Sanmigran[®])

Les études de tératogénèse chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet spécifique. Chez la femme, on ne dispose d'aucune série statistique importante : la seule étude (Banki et Naki 1978) concerne 43 naissances chez des femmes traitées par pizotifène dans un but anti-abortif et aucune malformation congénitale n'a été notée. Il n'existe pas de données sur le passage de ce médicament dans le lait.

Oxétorone (Nocertone[®])

Chez l'animal (rat et souris), des tumeurs mammaires et une hyperplasie utérine sont apparues après administration répétée de doses élevées d'oxétorone. Cet effet a été attribué à une hypersécrétion de prolactine et semble spécifique d'espèce. Aucune donnée sur la tératogénèse n'existe dans l'espèce humaine ni, non plus, sur la lactation.

Méthysergide (Désernil[®])

Dérivé ergoté, il est contre-indiqué durant la grossesse et la lactation pour les mêmes raisons que le tartrate d'ergotamine.

Flunarizine (Sibelium[®])

Il n'existe aucune donnée concernant la tératogénèse chez la femme. Les expérimentations effectuées chez l'animal ne montrent pas d'effet tératogène. Une étude en double aveugle contre placebo a été menée chez 23 femmes enceintes et fumeuses qui ont reçu 10 mg de flunarizine, de la seizième semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement. Elle montre que la flunarizine augmente la durée de la grossesse de 4 à 5 jours et le poids des nouveau-nés

(Holmes *et al.* 1984). Chez l'animal (chien), existe un passage dans le lait. Il n'y a pas de données chez la femme allaitante.

Amitriptyline (Laroxyl[®], Elavil[®])

Chez l'animal, les études de tératogénèse sont négatives. Chez l'homme, quelques cas de malformation – en particulier des réductions de taille des membres – ont été rapportées mais des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes n'ont pas confirmé ce risque malformatif. Chez des nouveau-nés de femmes prenant des imipraminiques jusqu'en fin de grossesse ont été décrits des tableaux de détresse respiratoire, rétention urinaire, hyperexcitabilité, qui seraient dus à la combinaison des effets secondaires propres au médicament et d'un syndrome de sevrage. Il est donc conseillé d'interrompre le traitement au moins sept semaines avant la date prévue de l'accouchement.

Le passage dans le lait maternel est probablement faible mais l'effet sur le nouveau-né n'est pas connu et l'utilisation du médicament est déconseillée durant l'allaitement.

Dihydroergotamine

Ce produit a été utilisé largement durant la grossesse pour d'autres indications que la migraine, en particulier les insuffisance veineuses des membres inférieurs et l'hypotension orthostatique (Steen 1976). Aux doses usuelles de 9 à 15 mg par jour per os, aucun effet ocytotique n'a été décrit. Les études tératologiques chez l'animal sont négatives. Bien qu'aucune grande série ne soit rapportée chez la femme, aucune observation ne fait état d'une malformation pouvant être liée à la DHE. Le passage dans le lait est faible et aucun accident n'a été, à ce jour, signalé chez le nouveau-né.

Dans le cas où le diagnostic de grossesse est postérieur à la prise de l'un de ces médicaments, aucune mesure particulière ne s'impose, compte tenu de l'absence de risque tératogène établi, quel que soit le produit considéré.

En pratique, il n'existe pas plus de traitement standard de la migraine durant la grossesse qu'en dehors d'elle (Massiou et Bousser 1995). Si les crises migraineuses sont peu sévères, il est préférable de privilégier les méthodes non médicamenteuses. Lorsque les médicaments s'avèrent nécessaires, le problème qui se pose le plus souvent est celui du traitement de la crise ; on propose d'abord le paracétamol, puis, en cas d'échec, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, sauf durant le 3^e trimestre de la grossesse. Compte tenu de la fréquente amélioration de la migraine durant la grossesse, le problème du traitement de fond se pose plus rarement. S'il est néanmoins nécessaire, et en cas d'échec des méthodes non médicamenteuses, on peut proposer dans un premier temps un bêta-bloquant (propranolol ou métoprolol), sauf s'il s'agit de migraines avec aura.

Aspects réglementaires

L'ambition de ce paragraphe est de faire le point sur les aspects réglementaires concernant la prescription du médicament en France, en insistant sur le problème toujours délicat de la prescription hors AMM. Le recensement des médicaments de la crise ou préventifs ayant une AMM permettant leur usage, met en évidence une grande disparité des termes de l'indication, des posologies et des possibilités d'utilisation chez l'enfant.

Il semble clair qu'une harmonisation de l'information s'impose pour les produits disponibles. Une sensibilisation de l'Agence du médicament et des Organismes payeurs sur l'efficacité de certains principes actifs n'ayant aucune indication dans le traitement de la migraine s'avère également souhaitable.

Prescription hors AMM en France

La loi garantit la liberté de prescription du médecin (Art L 162-4 du Code de la Sécurité sociale). En fonction de cette disposition, il est possible de prescrire un médicament n'ayant pas d'AMM explicite pour cette indication. Cette prescription reste sous l'entière responsabilité du prescripteur mais doit toujours pouvoir être justifiée par des arguments scientifiques de qualité irréprochable.

En dehors des aspects médico-légaux qui doivent rester présents à l'esprit de chacun, des dispositions récentes encadrent cette possibilité. En effet, dans un souci de limitation des dépenses de santé supportées par l'Assurance maladie, l'article R 162-4 du Code de la Sécurité sociale, selon les modalités du décret 96-345, impose au médecin prescrivant une spécialité en dehors des indications officielles, de porter la mention « non remboursable » sur l'ordonnance. Devant cette mention, le pharmacien délivrant le médicament doit estamper la vignette (article R 162-1) et ne pas le facturer aux caisses en tant que prestation remboursable (article L 162-36).

Il ressort de ces textes que n'ouvrent droit au remboursement que les spécialités inscrites sur la liste des médicaments remboursables définis, par la Commission de la transparence, pour une indication précise définie par l'AMM et reprise dans les bases d'informations destinées aux professionnels de santé.

Comme tentent de le montrer les tableaux 6-VIII et 6-IX, ces dispositions ne vont pas sans poser problèmes dans le cadre de la migraine. En effet, tant pour le traitement de la crise que pour le traitement de fond, il existe des discordances entre les indications AMM et les résultats des essais contrôlés. Ainsi, à titre d'exemple, certains AINS clairement efficaces dans le traitement de la céphalée migraineuse ont des indications restreintes limitées au « traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques, de certaines arthroses douloureuses et au traitement de courte durée des poussées aiguës de rhumatismes ».

Pour ce qui est du traitement de fond, l'isoptine ou l'amitriptyline ont un libellé d'AMM n'autorisant pas leur utilisation dans la migraine.

Outre ces difficultés liées au texte de l'AMM, d'autres problèmes se rencontrent, en particulier pour ce qui concerne l'utilisation chez l'enfant. Parfois, cette possibilité n'est pas mentionnée dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit), laissant toute liberté aux prescripteurs. Ailleurs, pour un même principe actif, seules certaines spécialités précisent un schéma posologique. Parfois enfin, l'enfant constitue une contre-indication d'emploi en-deça d'âges variables.

Il apparaît souhaitable qu'une actualisation des AMM, en fonction des données scientifiques, soit envisagée.

La pharmacovigilance

Le système français impose au prescripteur l'obligation de déclaration des effets indésirables, qu'il ait ou non prescrit le médicament. Cette obligation de déclaration s'étend, depuis 1995, aux pharmaciens et aux professions paramédicales.

En pratique, le système fonctionne sur la base de la notification spontanée, ce qui explique les difficultés à préciser l'incidence exacte des effets indésirables. S'il n'est pas possible de déclarer tous les effets indésirables, une attention particulière doit être portée sur les effets indésirables graves, non connus ou concernant des médicaments nouveaux. Ceci est également valable pour toute utilisation du médicament dans une indication nouvelle car, en termes d'effets indésirables, parmi les facteurs entrant en jeu, interviennent le terrain et la pathologie.

Cette activité constante et soutenue de pharmacovigilance manque souvent aux médicaments antimigraineux dont on est parfois incapable d'apprécier réellement le rapport bénéfice-risque.

Antimigraineux utilisables dans le cadre de l'AMM : commentaires

Les tableaux 6-VIII et 6-IX présentent les principales spécialités utilisables dans le traitement de la migraine, selon les termes de leur AMM.

Traitements de la crise

Acide acétylsalicylique

210 Un grand nombre de spécialités à base d'aspirine ont une indication permettant leur emploi dans le traitement de la céphalée migraineuse. Il existe des

Tableau 6-VIII Médicaments de la crise

Spécialités	AMM	Posologie adulte	Posologie enfant	Remboursement SS
Acide acétylsalicylique				
<ul style="list-style-type: none"> • Aspégic* poudre buvable • Aspégic* injectable • Aspirine du Rhône* • Aspirine Bayer* • Aspirine pH8* • Aspirine UPSA* 1 000 mg • Aspirine B,C DEROL* vitaminée • Aspirine OBERLIN* 500 mg • Aspirine UPSA* Vitamine C • ASPRO* • ASPRO* 500 effervescent • ASPRO* 500 Vitamine C effervescent • Catalgine* • Catalgine* 0,25 • Claragine* 500 • Kardégic*300 mg • Rhonal* • Salipran*(Asp + Perf) • Solupsan*500 carbasalate calcique • Solupsan*1000 carbasalate calcique • Alka-Seltzer • Juvépirine* 	<ul style="list-style-type: none"> Traitement symptomatique des affections fébriles et douloureuses • Traitement de courte durée des douleurs intenses • Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée • Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée • Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée • Traitement symptomatique des douleurs... • Toutes les indications de l'aspirine : céphalées... • Traitement symptomatique des douleurs... • Traitement symptomatique des douleurs... • Traitement symptomatique des douleurs... • Traitement symptomatique des douleurs... • Traitement symptomatique des douleurs... • Traitement symptomatique des douleurs... • Traitement symptomatique des affections douloureuses : céphalées... • Celles de l'aspirine et... • Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légères à modérées • Traitement symptomatique des affections douloureuses • Traitement symptomatique des affections douloureuses • Traitement symptomatique des affections douloureuses • Maux de tête... • Douleurs diverses (dentaires, céphalées) 	<ul style="list-style-type: none"> 500 mg-3 g/j 500 mg-3 g/j 500 mg-3 g/j 500 mg-3 g/j 500 mg-3 g/j 1-3 g/j 400 mg-2 400 mg/j 500 mg-3 g/j 330-2 970 mg/j 640-3 200 mg/j 500 mg-3 g/j 500 mg-3 g/j 500 mg-3 g/j 500 mg-3 g/j 500 mg-3 g/j 500 mg-3 g/j 300 mg/j 500 mg-3 g/j 1,15-2,30 g/j 0,250-4 g/j 0,250-4 g/j 324-2 592 mg/j 575-2 300 mg 1,15-2,30 g/j 	<ul style="list-style-type: none"> 25-50 mg/kg/j CI CI > 6 ans 50 mg/kg/j CI CI > 4 ans 400-800 mg /j CI > 30 kg (50 mg/kg/j) > 30 kg (50 mg/kg/j max) > 4 ans (50 mg/kg/j max) > 6 ans (50 mg/kg/j max) 50 mg/kg/j max > 30 mois (50 mg/kg/j max) 25-50mg/kg/j CI CI > 4 ans 25-50 mg/kg/j) CI > 12 ans (324-1 944 mg/j) 25-50 mg/kg/j CI CI 	<ul style="list-style-type: none"> 65 % 65 % NR NR 65 % 65 % NR NR 65 % NR NR NR NR NR NR NR 65 % 65 % NR NR 65 % NR NR 65 %
<i>En association au paracétamol</i>				
<ul style="list-style-type: none"> • Longalgic* • Salipran* 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement symptomatique des douleurs rebelles • Traitement symptomatique des affections douloureuses 	<ul style="list-style-type: none"> 575-2 300 mg 1,15-2,30 g/j 	<ul style="list-style-type: none"> CI CI 	<ul style="list-style-type: none"> NR 65 %

? : non précisé ; CI : contre-indication ; NR : non remboursé

Tableau 6-VIII Médicaments de la crise (suite)

Spécialités	AMM	Posologie adulte	Posologie enfant	Remboursement SS
Acide acétylsalicylique (suite)				
<i>En association au paracétamol + codéine</i>				
• Novacétol*	• Affections douloureuses	1-6 cp/j (300-1 500 mg/j)	CI	NR
• Végadéine*	• Affections douloureuses	2-3 suppos/j 1 000-1 500 mg/j	CI	NR
<i>En association à la codéine</i>				
• Compralgyl*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	500-2 000 mg	CI	NR
• Sédaspir*	• Maux de tête	500 mg-3 g/j	> 12 ans (500-1 000 mg)	NR
<i>En association au paracétamol + caféine</i>				
• Actron*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-8 cp/j (267-2 136 mg/j)	> 4 ans en fonction de l'âge et du poids	NR
<i>En association au paracétamol + acide ascorbique</i>				
• Afebryl*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-6 cp/j (300-1 800 mg/j)	> 4 ans en fonction de l'âge	65 %
<i>En association à l'acide ascorbique + caféine</i>				
• Antigrippine à l'aspirine*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	500-2 000 mg	> 6 ans 500-1 500mg/j	NR
<i>En association au Métoclopramide</i>				
• Céphalgan*	• Traitement symptomatique de la crise de migraine	900-2 700 mg/j	CI < 15 ans	65 %
• Migpriv*	• Traitement symptomatique de la crise de migraine	900-1 800 mg/j	CI < 15 ans	65 %
<i>En association à d'autres principes actifs</i>				
• Céphyl*(éthenzamide et caféine)	• Migraines, céphalées...	350 mg/j	> 6 ans (100-300 mg)	NR
• Finidol*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	350-2 100 mg/j	25-50mg/kg/j	NR
• Prénoxan* (phénobarbital)	• États fébriles et douleurs diverses	2-10 cg de phénobarbital/j	en fonction de l'âge	65 %
• Rumicine*(chlorphénamine et caféine)	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	2-11 cp/j	> 12 ans 1-4 cp/j	NR

? : non précisé ; NR : non remboursé ; CI : contre-indication

Tableau 6-VIII Médicaments de la crise (suite)

Spécialités	AMM	Posologie adulte	Posologie enfant	Remboursement SS
AINS et dérivés				
Ibuprofène				
• Advil*	• Traitement symptomatique des céphalées...	200-1 200 mg/j	20-30 mg/kg/j	65 %
• Algifène*	• idem	• idem	CI	65 %
• Ergix*	• Traitement symptomatique des douleurs...	• idem	CI	NR
• Ibuprofène Boehringer Ingelheim*	• idem	• idem	CI	NR
• Nureflex*	• idem	• idem	20-30 mg/kg/j > 6 mois	65 %
• Nurofen*	• idem	• idem	CI	NR
• Oralfène*	• Céphalées...	• idem	CI	NR
• Tiburon*	• Céphalées...	• idem	CI	NR
Kétoprofène				
• Toprec*	• Céphalées...	25-150 mg/j	CI	65 %
Acide méfénamique				
• Ponstyl*	• Traitement des affections douloureuses.	0,5-1,5 mg/j	> 12 ans Idem adulte	65 %

? : non précisé ; CI : contre-indication ; NR : non remboursé

Tableau 6-VIII Médicaments de la crise (suite)

Spécialités	AMM	Posologie adulte	Posologie enfant	Remboursement SS
Paracétamol				
<i>Paracétamol non associé</i>				
• Aféradol*	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	60 mg/kg/j CI < 16 kg	NR
• Claradol*	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	60 mg/kg/j CI < 16 kg	65 %
• Dafalgan*	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	CI < 15 ans	65 %
• Doliprane*	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	60 mg/kg/j	65 %
• Dolko* 500	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	60mg/kg/j	65 %
• Dolotec*	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	CI < 20 kg	NR
• Efferalgan*	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	60 mg/kg/j	65 %
• Géluprane*	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	CI < 35 kg	65 %
• Gynospamine*	• Traitement symptomatique des douleurs	300 mg-3 g	?	NR
• Oralgan*	• Traitement symptomatique des douleurs	325 mg- ?	CI < 6 ans	NR
• Panadol*	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	CI < 35 ans	NR
• Paracétamol* GNR	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	CI	NR
<i>Paracétamol + codéine</i>				
• Algisedal*	• Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
• Claradol* Codéine	• Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
• Codoliprane*	• Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
• Dafalgan* Codéine	• Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
• Efferalgan* Codéine	• Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
• Klipal*	• Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
• Lindilane*	• Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
• Panadol* Codéine	• Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
• Novacétol*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-6 cp/j	CI	NR

? : non précisé ; CI : contre-indication ; NR : non remboursé

Tableau 6-VIII Médicaments de la crise (suite)

Spécialités	AMM	Posologie adulte	Posologie enfant	Remboursement SS
Paracétamol (suite)				
<i>Paracétamol + codéine</i>				
• Prontalgine*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-6 cp/j	CI	NR
• Supadol*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-6 cp/j	CI	65 %
• Suppomaline*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-3 suppo/j	CI	NR
<i>Paracétamol + caféine</i>				
• Céfaline Hauth*	• Traitement des affections douloureuses	500 mg-3g/j	CI < 10 ans	NR
• Claradol* caféine	• Traitement des affections douloureuses	500 mg-3g/j	CI < 7 ans	65 %
• Sédarène*	• Traitement des affections douloureuses	1-3 suppo/j	CI < 30 mois	NR
• Véganine*	• Traitement des affections douloureuses	1-6 cp/j	CI	NR
<i>Paracétamol + autres opiacés</i>				
• Di-Antalvic*	• Traitement des affections douloureuses	1-6 cp/j	CI	65 %
• Lamaline*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	3-5 gél/j	CI	65 %
• Novacétol*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-6 cp/j	CI	NR
• Propofan*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-6 cp/j	CI	65 %

? : non précisé ; CI : contre-indication ; NR : non remboursé

Tableau 6-VIII Médicaments de la crise (suite)

Spécialités	AMM	Posologie adulte	Posologie enfant	Remboursement SS
Opiacés				
Dextropropoxyphène				
• Antalvic*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-5 cp/j	CI	65 %
• Di-Antalvic*	• Affections douloureuses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	4-6 gél/j	CI	65 %
• Propofan*	• Affections douloureuses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
Dihydrocodéine				
• Dicodin* LP	• Traitement des affections douloureuses d'intensité moyenne	1-2 cp/j	CI	65 %
Noramidopyrine				
<i>Noramidopyrine non associée</i>				
• Pyréthane*	• Traitement des douleurs intenses ou rebelles	500 mg-3 g/j	CI	65 %
<i>Noramidopyrine + antispasmodique</i>				
• Avafortan*	• Traitement des douleurs intenses ou rebelles	2-6 cp/j	CI	35 %
• Viscéralgine* Forte	• Traitement des douleurs intenses ou rebelles	2-6 cp/j	CI	35 %
<i>Noramidopyrine + autres substances</i>				
• Optalidon*	• Manifestations douloureuses aiguës	2-6 cp/j	CI	65 %
• Salgydal*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-6 cp/j	CI	65 %
• Céfaline-Pyrazolé*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-6 sachets/j	CI	NR
Floctafénine				
• Idarac*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	2-4 cp/j	?	65 %
Néfopam				
• Acupam*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	20-120 mg/j	CI	65 %

? : non précisé ; NR : non remboursé ; CI : contre-indication

Tableau 6-VIII Médicaments de la crise (suite)

Spécialités	AMM	Posologie adulte	Posologie enfant	Remboursement SS
Tartrate d'ergotamine				
• Gynergène*caféiné	• Traitement de la crise de migraine	2 à 6 mg/j	CI < 10 ans	65 %
• Migwell*	• Traitement de la crise de migraine	2 à 6 mg/j	CI < 10 ans	65 %
Mésilate de dihydroergotamine				
• Diergo* spray	• Traitement de la crise de migraine	2-4 mg /j	?	65 %
• DHE Sandoz* solution injectable	• Traitement à visée curative de la migraine	1-2 mg/j	?	65 %
Sumatriptan				
• Imigrane* 6 mg SC	• Traitement de la crise de migraine sévère	6-12 mg/j CI > 65 ans	CI	NR
• Imigrane* 100 mg cp	• Traitement de la crise de migraine de l'adulte	100-300 mg/j CI > 65 ans	CI	NR

? : non précisé ; CI : contre-indication ; NR : non remboursé

formes adaptées à l'usage chez l'enfant, avec toutefois une grande disparité dans les limites inférieures d'âge bien que les posologies maximales journalières restent homogènes (50 mg/kg/j au maximum).

On remarquera le grand nombre de spécialités comportant une association de principes actifs d'intérêt discutable (association au paracétamol, à la caféine ou à l'acide ascorbique). Enfin, un certain nombre de spécialités contiennent des quantités diverses de codéine (Novacétol[®], Végadéine[®], Compralgy[®] et Sédaspir[®]). Ces formes sont réservées à l'adulte et, curieusement, sont disponibles sans ordonnance. La seule association disposant d'une AMM pour la migraine est l'association aspirine-métoclopramide, présente dans deux spécialités (Migpriv[®] et Céphalgan[®]).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Seuls trois AINS (ibuprofène, kétoprofène et acide méfénamique) ont une AMM dont le libellé permet une utilisation dans le traitement de la crise de migraine. Ces AINS ne sont pas forcément ceux qui ont fait l'objet des essais cliniques les plus convaincants.

L'ibuprofène est le seul AINS à pouvoir, au moins pour certaines spécialités, être utilisé chez l'enfant avec des posologies se situant entre 20-30 mg/kg/j (Advil[®], Nureflex[®]). Toutes les autres spécialités sont réservées à l'adulte.

On remarquera que la fiche de transparence rédigée par la Commission de transparence signale l'efficacité de plusieurs AINS dans le traitement de la crise de migraine. Certaines des molécules listées ne peuvent, selon les termes de leur AMM, être prescrites dans le traitement de la crise de migraine.

Paracétamol

A quelques exceptions près, on constate une grande homogénéité dans le libellé des indications des différentes spécialités à base de paracétamol, seul ou associé. L'utilisation est possible chez l'enfant, à des posologies maximales journalières de 60 mg/kg/j. Les formes associées à la codéine sont en revanche contre-indiquées chez l'enfant.

Noramidopyrine

Six spécialités contiennent de la noramidopyrine et peuvent s'utiliser dans le traitement de la crise. Toutes sont contre-indiquées chez l'enfant. On remarquera que l'une d'entre elles (Céfaline-Pyrazolé[®]) n'est pas remboursable, bien qu'inscrite à la liste I.

Opiacés

Peu de dérivés morphiniques ont une AMM permettant clairement leur utilisation dans le traitement de la crise (dextropropoxyphène et dihydrocodéine). Les quatre spécialités de cette famille sont contre-indiquées chez l'enfant.

Tableau 6-IX Médicaments du traitement de fond

Spécialités	AMM	Posologie adulte	Posologie enfant	Remboursement SS
Antagonistes bêta-adrénergiques				
Propranolol				
• Avlocardyl* 40 mg	• Traitement de fond de la migraine et algies vasculaires de la face	40-120 mg/j	?	65 %
• Avlocardyl* LP	• Traitement de fond de la migraine	?	?	
• Hémipralon* LP	• idem	?	?	65 %
• Propranolol Ratiopharm*	• idem	?	?	
Métoprolol				
• Lopressor* LP	• idem	100-200 mg/j	?	65 %
• Seloken* LP 200	• idem	100-200 mg/j	?	65 %
Dihydroergotamine				
• DHE GNR	• Traitement migraines et céphalées vasculaires	9 mg/j	?	65 %
• DHE Sandoz	• idem	9 mg/j	?	65 %
• Ikaran* LP	• Traitement de fond de la migraine	10 mg/j	?	65 %
• Ikaran* solution buvable	• Traitement migraines et céphalées vasculaires	9 mg/j	?	65 %
• Séglor* gélules	• Traitement des migraines et céphalées d'origine vasculaire	10 mg/j	?	65 %
• Séglor* solution buvable	• idem	9 mg/j	?	65 %
• Séglor* Lyoc	• idem	10 mg/j	?	65 %
• Tamik*	• Traitement des migraines et céphalées	6-9 mg/j	?	65 %
Autres antimigraineux				
• Sibélium*	• Traitement des migraines et céphalées	5-10 mg/j	CI	65 %
• Désernil*	• Traitement de fond de la migraine et des algies vasculaires de la face	1-3 cp/j	CI	65 %
• Nocertone*	• Traitement de fond de la migraine	1-3 cp/j	?	65 %
• Sanmigran*	• idem	1-6 cp/j	CI < 12 ans	65 %
• Vidora*	• Traitement de fond des migraines communes et ophtalmiques	2-3 cp/j	CI < 12 ans	65 %

? : non précisé ; CI : contre-indication ; NR : non remboursé

Dérivés ergotés et sumatriptan

Les dérivés ergotés (tartrate d'ergotamine et mésilate de DHE), quelle qu'en soit la forme galénique, sont contre-indiqués chez l'enfant. Pour l'adulte, il existe des posologies maximales (6 mg/j et 10 mg/semaine pour le tartrate d'ergotamine et 4 mg/j et 24 mg/semaine pour le mésilate de DHE) qui, manifestement, ne mettent pas à l'abri de l'ergotisme chronique chez des surconsommateurs de doses modérées. La DHE injectable a la particularité d'avoir une AMM faisant référence au traitement « curatif » de la crise de migraine, ce qui est une mention surprenante.

L'Imigrane[®] est clairement contre-indiqué chez l'enfant, mais aussi au-delà de 65 ans. Il est à remarquer que pour la forme comprimés, la posologie journalière maximale est de 3 comprimés, alors qu'aucune étude n'a validé ce schéma posologique. La posologie actuellement recommandée (100 mg) sera probablement à reconsidérer au vu des données récentes suggérant un meilleur rapport bénéfice-risque d'une dose de 50 mg (en cours d'enregistrement).

Traitements de fond

Bêta-bloquants

Seuls le propranolol et le métoprolol possèdent une indication pour le traitement de fond de la migraine. Les posologies ne sont clairement précisées que pour l'Avlocardyl[®]40 et le métoprolol. Par contre, il n'existe pas de posologies recommandées pour les formes LP du propranolol.

Dans aucune des monographies Vidal, il n'est fait mention de l'utilisation possible (et des posologies) chez l'enfant.

Dihydroergotamine

Le libellé de l'AMM est imprécis, voire confus pour la plupart des spécialités (exemple : « traitement des migraines et céphalées d'origine vasculaire »). Une mention claire limitant l'utilisation de la DHE au traitement de fond n'existe que pour l'Ikaran[®] 5 mg. Cette imprécision explique peut-être la large prescription pour des céphalées autres que migraineuses pour lesquelles il n'existe pas de démonstration d'efficacité ainsi que l'utilisation ponctuelle dans le traitement de la crise.

Aucune mention ne précise les conditions d'utilisation chez l'enfant.

Pizotifène (Sanmigran[®])

C'est le seul traitement de fond qui peut être utilisé chez l'enfant mais seulement au-delà de 12 ans.

Indoramine (Vidora®)

Le libellé de l'indication « traitement de fond des migraines communes et ophthalmiques » apparaît désuet et discordant par rapport aux autres médicaments prophylactiques et à la classification de l'IHS.

Amitriptyline (Laroxyl®)

Ce produit pose un problème particulier. L'amitriptyline fait partie des médicaments antidépresseurs pour lesquels des essais cliniques randomisés, bien que discutables, montrent une efficacité dans le traitement de fond de la migraine. Son utilisation ne pose aucun problème en cas de syndrome dépressif associé à la migraine. Par contre, le texte de l'AMM ne mentionne pas d'indication pour le traitement préventif de la migraine et sa prescription dans ce cadre tombe donc dans le cadre de la prescription hors AMM. On remarquera les points de vue discordants des différentes instances de l'Agence du médicament à ce sujet. En effet, la Commission de transparence, dans la fiche de transparence consacrée à la migraine, indique clairement l'existence d'essais cliniques positifs dans cette indication pour cet antidépresseur tricyclique. Il y a là une ambiguïté qu'il serait souhaitable de lever.

Valproate de sodium (Depakine®)

Cet anticonvulsivant pose également un problème. Des essais cliniques randomisés ont prouvé son efficacité dans le traitement de fond. Il possède une indication dans le traitement de fond de la migraine aux États-Unis. En France, à notre connaissance, aucune demande dans le sens d'une extension d'indication n'a été déposée par le fabricant. Bien que le valproate de sodium ne concerne qu'un nombre potentiellement réduit de migraineux résistants aux autres médicaments, sa prescription reste donc à la charge du patient et met en jeu la responsabilité médico-légale du prescripteur.

RÉFÉRENCES

ABU-ARAFEH I, RUSSELL G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *Br Med J* 1994 309 : 765-769

AKPUNONU BE, MUTGI AB, FEDERMAN DJ, VOLINSKY FG, BRICKMAN K, DAVIS RL, GILBERT C, ASGHARNEJAD M. Subcutaneous sumatriptan for treatment of acute migraine in patients admitted to the emergency department : a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1995 25 : 464-469 (erratum publié dans *Ann Emerg Med* 1995 25 : 857)

American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1989 84 : 924-936

ANDRASIK F, GERBER WD. Relaxation, biofeedback and stress coping therapies. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.) : *The Headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp. 833-841

BANERJEE M, FINDLEY LJ. Sumatriptan in the treatment of acute migraine with aura. *Cephalalgia* 1992 **12** : 39-44

BANKI M, NAKI CM. Prevention of imminent and habitual abortion by the migraine prophylactic drug Pizotifene. International congress of psychosomatic, obstetrics and gynecology, Rome, 1977. Carpentieri Press, Rome, 1978, pp. 61-62

BATES D, ASHFORD E, DAWSON R *et al.*. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. *Neurology* 1994 **44** : 1587-1592.

BECKER WJ. A placebo-controlled, dose-defining study of sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine. Proc. of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16-20 Sept 1995. *Cephalalgia* 1995 **15** (suppl 14) : 239

BELL R, MONTOYA D, SHUAIB A, LEE MA. A comparison trial of three agents in the treatment of acute migraine headache. *Ann Emerg Med* 1990 **19** : 1079-1082

BERDE B, SCHILD H (Eds.). *Ergot alkaloids and related compounds*. Springer, Berlin, 1978, 1003 p

BERKOWITZ RL, COUSTON DR, MOCHIZUKI TK. *Médicaments et grossesse*. MEDSI, Paris, 1983, 277 p

BILLE B. Migraine in school children. *Acta Paediatr* 1989 **51** (Suppl 136) : 3-151

BLANCHARD EB. Psychological treatment of benign headache disorders. *J Consult Clin Psychol* 1992 **60** : 537-551

BLANCHARD EB, ANDRASIK F, AHLES TA, TEDES SJ. Migraine and tension headache : a meta-analytic review. *Behav Ther* 1980 **11** : 613-631

BLAU JN. Migraine triggers : practice and theory. *Pathol Biol* 1992 **40** : 367-372

BOMHOF M, ENAHORO H, WINTER P, HASSANI H. Tolerability and efficacy of oral naratriptan 2,5 mg in the acute treatment of migraine over a 6-month period. *Headache* 1997 **37** : 302

BOUREAU F, JOUBERT JM, LASSERRE V, PRUN B, DELECOCUILLERIE G. Double-blind comparison of an acitaminophen 400 mg-codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia* 1994 **14** : 156-161

BOUSSER MG. Les nouveaux traitements de la migraine. In : *Stratégie des thérapeutiques innovantes*. Frison-Roche, Paris, 1993, pp. 248-255

BOUSSER MG, MASSIOU H. La migraine. Hermann Eds, Paris, 1989, 128 p

BOUSSER MG, MASSIOU H. La conduite du traitement de la migraine. *Pathol Biol* 1992 **40** : 406-412

BOUSSER MG, MASSIOU H. Traitement de la migraine. *Med Ther* 1995 **1** : 79-88

BOUSSER MG, D'ALLENS H, RICHARD A. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of early-morning migraine : a placebo-controlled trial. *J Int Med* 1993 **234** : 211-216

BRIGGS GG, FREEMAN RK, YAFFE SJ. *Drugs in pregnancy and lactation (3rd ed.)*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1990

222 CABARROCAS X. Efficacy data on oral almotriptan, a novel 5 HT_{1D} agonist. *Cephalalgia* 1997 **17** : 421

CADY R, WENDT JK, KIRCHNER JR, SARGENT JD, ROTHROCK J, SKAGGS H. *JAMA* 1991 **265** : 2831-5

CADY RK, DEXTER J, SARGENT JD, MARKLEY H, OSTERHAUS JT, WEBSTER CJ. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine. *Neurology* 1993 **43** : 1363-1368

CAPOBIANCO DJ, CHESHIRE WP, CAMPBELL JK. An overview of the diagnostic and pharmacological treatment of migraine. *Mayo Clin Proc* 1996 **71** : 1055-1066

CHABRIAT H, JOIRE JE, DANCHOT J, GRIPPON P, BOUSSER MG. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine : a multicentre double-blind placebo controlled study. *Cephalalgia* 1994 **14** : 297-300

CHAPMAN SL. A review and clinical perspective on the use of EMG and thermal biofeedback for chronic headaches. *Pain* 1986 **27** : 1-43

CHOPP M, CHEN Q, ZHANG ZG, BODZIN G, WELCH KMA. Nitric oxide synthase is induced in cerebral endothelial cells by spreading depression. *Cephalalgia* 1993 **13** : 117

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** (suppl 7) : S5-S9

CUTLER NR, CLAGHORN J, SRAMEK JJ, BLOCK G, PANEBIANCO D, CHENG H, OLAH TV, REINES SA. Pilot study of MK-462 in migraine. *Cephalalgia* 1996 **16** : 113-116

DAHLÖF C, EDWARDS C, TOTTH AL. Sumatriptan injection is superior to placebo in the acute treatment of migraine with regard to both efficacy and general well being. *Cephalalgia* 1992 **12** : 214-220

DAHLÖF C, DIENER HC, GOADSBY PJ, MASSIOU H, OLESEN J, SCHOENEN J, WILKINSON M, SWEET RM, KLEIN KB. A multicentre, double-blind, placebo-controlled, dose-range finding study to investigate the efficacy and safety of oral doses of 311C90 in the acute treatment of migraine. *Headache* 1995 **35** : 292

DE LIGNIÈRES B, VINCENS M, MAUVAIS-JARVIS P, MAS JL, TOUBOUL PJT, BOUSSER MG. Prevention of menstrual migraine by percutaneous estradiol. *Br Med J* 1986 **293** : 1540

DEXTER SL, GRAHAM AN, JOHNSTON ES, RATCLIFFE DM, WILKINSON MI, ROSE AJ. Double-blind controlled study of paramax in the acute treatment of common and classical migraine. *Br J Clin Pract* 1985 **39** : 388-392

DIENER HC, KLEIN KB. The first comparison of the efficacy and safety of 311C90 and sumatriptan in the treatment of migraine. *Funct Neurol* 1996 **11** : 152

DIMITRIADOU V, ROULEAU A., SCHWARTZ JC, NEWLANDS GFJ, GARBARG M. Interactions between mast cells and histamine H3 receptors in the rat dura matter : possible role in neurogenic inflammation. *Cephalalgia* 1993 **13** : 1389

DOOLEY J, BAGNELL A. The prognosis and treatment of headache in children. *Dev Med Chil Neurol* 1993 **35** : 370-371

DOOLEY J, BAGNELL A. The prognosis and treatment of headaches in children-a ten year follow-up. *Can J Neurol Sci* 1995 **22** : 47-49

EDMEADS J. Migraine. Unconventional techniques. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.) : *The headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp. 295-297

EDMEADS JG, MILLSON DS. Tolerability profile of zolmitriptan (Zomig[®], 311C90), a novel dual central and peripherally acting 5 HT (1B/1D) agonist. International clinical experience based on > 3000 subjects treated with zolmitriptan. *Cephalalgia* 1997 17 (Suppl 18) : 41-52

ELKIND A, LAURENZA A, AUSTIN R, ASGHARNEJAD M. Efficacy and tolerability of naratriptan tablets in the treatment of migraine : results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Cephalalgia* 1997 17 : 419

ENSINK FBM for the Sumatriptan international study group. Subcutaneous sumatriptan in the treatment of migraine. In *Migraine in the 90's*. Proc. of a satellite symposium to the 2nd meeting of the European Neurological Society, Brighton, UK, July 5th 1990

FACCHINETTI F, BONELLIE G, KANGASNIEMI P, PASCUAL J, SHUAIB A. The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine. *Obstet Gynecol* 1995 86 : 911-916

FÄRKKILÄ M. A dose-finding study of eletriptan (UK-116, 044) (5-30 mg) and oral sumatriptan (100 mg) in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1996 16 : 387

FINDLAY JWA. Analgesic drugs in breast milk and plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1981 29 : 625-633

FSGCCRG. The Finish Sumatriptan Group and the Cardiovascular Clinical Research Group. A placebo-controlled study of intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991 31 : 332-338

GALLAGHER RM for the Dihydroergotamine Working Group. Acute treatment of migraine with dihydroergotamine nasal spray. *Arch Neurol* 1996 53 : 1285-1291

GOADSBY PJ. How do the currently used prophylactic agents work in migraine ? *Cephalalgia* 1997 17 : 85-92

GOADSBY PJ, ZAGAMI AS, DONNAN GA. Oral sumatriptan in acute migraine. *Lancet* 1991 338 : 782-783

GÖBEL H. A placebo-controlled, dose-defining study of sumatriptan suppositories in the acute treatment of migraine. Proc. of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16-20 Sept 1995. *Cephalalgia* 1995 15 (suppl 14)

GRAHAM JR, WOLFF HG. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine. *Arch Neurol Psychiat* 1938 39 : 737-763

GRAHAM JM, MARIN-PADILLA M, HOEFNAGEL D. Jejunal atresia associated with cafergot ingestion during pregnancy. *Clin Pediatr (Phila)* 1983 22 : 226-228

GROSS MLP, KAY J, TURNER AM, HALLETT K, CLEAL L, HASSANI H. Sumatriptan in acute migraine using a novel cartridge system self injector. *Headache* 1994 34 : 559-563

GROSS MLP, BARRIE M, BATES D, DOWSON A, ELRINGTON G. the efficacy of oral sumatriptan in menstrual migraine. Proc. Of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16-20 Sept 1995. *Cephalalgia* 1995 15 (suppl 14)

HADDOCK CK, ROWAN AB, ANDRASIK F, WILSON PG, TALCOTT GW, STEIN RJ. Home based behavioral treatments for chronic benign headache : a meta-analysis of controlled trials. *Cephalalgia* 1997 **17** : 113-118

HAKKARAINEN H, VAPAATALO H, GOTHONI G, PARANTAINEN J. Tolfenamic acid is as effective as ergotamine during migraine attacks. *Lancet* 1979 **2** : 326-328

HÄMÄLÄINEN ML, HOPPU K, SANTAVUORI P. Is response to oral sumatriptan in childhood migraine different from adults ? *Cephalalgia* 1996 **16** : 358-359

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* 1997a **48** : 103-107

HÄMÄLÄINEN ML, HOPPU K, SANTAVUORI P. Sumatriptan for migraine attacks in children : A randomized placebo - controlled study - Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults ? *Neurology* 1997b **48** : 1100-1103

HEINONEN OP, SLONE D, SHAPIRO S. *Birth defects and drugs in pregnancy*. Publishing Science Group, Littletown, 1977, 516 p

HENRIKSSON A. The efficacy and tolerability of 12,5 mg and 25 mg sumatriptan suppositories in the acute treatment of migraine. Proc. of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16-20 Sept 1995. *Cephalalgia* 1995 **15** (suppl 14)

HENRY P, D'ALLENS H. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine in patients using dihydroergotamine as prophylaxis. *Headache* 1993 **33** : 432-435

HENRY P, BAILLE H, DARTIGUES JF, JOGEIX M. Headaches and acupuncture. In V Pfaffenrath, PO Lundberg, O Sjaastad (Eds) : *Updating in headache*. Springer Verlag, Berlin, 1985

HENRY P, HIESSE-PROUST O, DILLENSCHNEIDER A, GANRY H, INSUATY J. Efficacité et tolérance de l'association effervescente aspirine-métoclopramide dans le traitement de la crise de migraine sans aura. Essai randomisé en double aveugle contre placebo. *Presse Med* 1995 **24** : 254-258

HERMANN C, KIM M, BLANCHARD EB. Behavioral and prophylactic pharmacological intervention studies of pediatric migraine : an exploratory meta-analysis. *Pain* 1995 **60** : 239-256

HERNANDEZ-GALLEGO J. The efficacy and tolerability of sumatriptan 10 mg and 20 mg nasal sprays in the acute treatment of migraine. Proc. of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16-20 Sept 1995. *Cephalalgia* 1995 **15** (suppl 14)

HOERNECKE R, DOENICKE A. Treatment of migraine attacks : combination of dihydroergotamine tartrate and paracetamol in comparison with individual drugs and placebo. *Med Klin* 1993 **88** : 642-648

HOFFERT MJ, COUCH JR, DIAMOND S, ELKIN AH, GOLDSTEIN J, KOHLERMAN NJ, SAPER JR, SOLOMON S. Transnasal butorphanol in the treatment of acute migraine. *Headache* 1995 **35** : 65-69

HOLMES B, BROGDEN RN, HEEL RC. Flunarizine : a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties, and therapeutic use. *Drugs* 1984 **27** : 6-44

- HOLROYD KA, PENZIEN DB. Pharmacological versus non-pharmacological prophylaxis of recurrent migraine headache : a meta-analytic review of clinical trials. *Pain* 1990 **42** : 1-13
- HUGHES HF, GOLDSTEIN DA. Birth defects following maternal exposure to ergotamine, beta blockers and caffeine. *J Med Genet* 1988 **25** : 396-399
- HUMPHREY PPA, GOADSBY PJ. The mode of action of sumatriptan is vascular ? A debate. *Cephalalgia* 1994 **14** : 401-10
- HUMPHREY PPA, FENIUK W, MARRIOTT AS, TANNER RJN, JACKSON MR, TUCKER ML. Preclinical studies on the anti-migraine drug, sumatriptan. *Eur Neurol* 1991 **31** : 282-90
- IGARASHI M, MAY WN, GOLDEN GS. Pharmacologic treatment of childhood migraine. *J Pediatr* 1992 **120** : 653-657
- INSERM ed. *Malformations congénitales, risques périnataux : enquête prospective*. INSERM, Paris, 1978, 491 p
- International Headache Society. Headache classification committee. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988 **8** (Suppl 7) : 1-96
- International Headache Society. Committee on clinical trials in migraine. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. *Cephalalgia* 1991 **11** : 1-12
- JACKSON NC. A comparison of oral eletriptan (UK-116,044) (20-80 mg) and oral sumatriptan (100 mg) in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1996 **16** : 368
- JOHNSON ES, Tfelt-HANSEN P. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.) : *The Headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp. 391-395
- KANGASNIEMI P, KAAJA R. Ketoprofene and ergotamine in acute migraine. *J Intern Med* 1992 **231** : 551-554
- KEMPSFORD RD, HOKE JF, HUFFMAN CS. The safety, tolerability, and pharmacokinetics of oral naratriptan in healthy subjects. *Headache* 1997 **37** : 316
- KINNUNEN E, ERKINJUNTTI T, FARKKILA M, PALOMAKI H, PORRAS J, TEIRMAA H, FREUDENTHAL Y, ANDERSSON P. Placebo-controlled double-blind trial of pirprofen and an ergotamine tartrate compound in migraine attacks. *Cephalalgia* 1988 **8** : 175-179
- KLAPPER JA, STANTON JS. Ketorolac versus DHE and metoclopramide in the treatment of migraine headaches. *Headache* 1991 **31** : 523-524
- KLAPPER JA, STANTON JS. Clinical experience with patient administered subcutaneous dihydroergotamine mesylate in refractory headaches. *Headache* 1992 **32** : 21-23
- KLASSEN AC, GABRIEL H, HOBBS S, WOESSNER M. Safety and efficacy of sumatriptan suppository in the acute treatment of migraine attacks. Proc. of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16-20 Sept 1995. *Cephalalgia* 1995 **15** (suppl 14)
- KORSGAARD AG. The tolerability, safety and efficacy of oral sumatriptan 50 mg and 100 mg for the acute treatment of migraine in adolescents. Proc. of the 3rd International Congress on Headache in childhood and adolescence. Budapest, May 4-6, 1995

- KRAMER MS, MATZURA-WOLFE D, GETSON A. Placebo-controlled, double-blind study of rizatriptan in multiple attacks of acute migraine. *Headache* 1997 **37** : 318
- KRAUER B. *Drugs and pregnancy. Maternal drug handling, fetal drug exposure*. Academic Press, London, 1984, 281 p
- LANCE JW. Treatment of Migraine. *Lancet* 1992 **339** : 1207-1209
- LANGMAN MJS, WEIL J, WAINWRIGHT P, LAWSON DH, RAWLINS MD, LUGAN RFA, MURPHY M, VESSEY MP, COLIN-JONES DG. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994 **343** : 1075-1078
- LEWIS DW, MIDDLEBROOK MT, MEHALICK L, RAUCH TM, DELINE C, THOMAS EF. Pediatric headaches : What do the children want ? *Headache* 1996 **36** : 224-230
- LINDER SL. Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting : The first 50 consecutive patients with acute migraine in a pediatric neurology office practice. *Headache* 1996 **36** : 419-422
- LIPTON RB. Ergotamine tartrate and dihydroergotamine mesylate : safety profiles. *Headache* 1997 **37** (suppl 1) : 533-541
- LIPTON RB, SILBERSTEIN SD, STEWART WF. An update on the epidemiology of migraine. *Headache* 1994 **34** : 319-328
- LISSPERS J, OST LG. Long term follow-up of migraine treatment : do the effects remain up to six years ? *Behav Res Ther* 1990 **28** : 313-322
- MASSIOU H. A comparison of sumatriptan nasal spray and intranasal dihydroergotamine in the acute treatment of migraine. Abstr. of the 3rd European Headache Conference. Forte Village, S. Margherita di Pula, Sardinia, Italy, June 5th -8th, 1996, 20b
- MASSIOU H, BOUSSER MG. Bêta-bloquants et migraine. *Pathol Biol* 1992 **40** : 373-380
- MASSIOU H, BOUSSER MG. Céphalées et migraine. In M Tournaire (Ed.) : *Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique*. Vigot, Paris, 1995, pp. 325-352
- MATHEW NT. Migraine prophylaxis with divalproex sodium. *Arch Neurol* 1995 **52** : 281-286
- MATHEW NT, DEXTER J, COUCH J *et al.*. Dose ranging efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Arch Neurol* 1992 **49** : 1271-1276
- 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. *Neurology* 1997 **49** : 1485-1490
- MONTASTRUC JL, SENARD JM. Médicaments anticalciques et prophylaxie de la migraine. *Pathol Biol* 1992 **40** : 381-388
- MORTIMER MJ, KAY J, JARON A. Childhood migraine in general practice : clinical features and characteristics. *Cephalalgia* 1992 **12** : 238-243
- MOSCCSG. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991 **31** : 314-322
- MOSKOWITZ MA, CUTRER FM. Sumatriptan : a receptor-targeted treatment for migraine. *Annu Rev Med* 1993 **44** : 145-54

MUSHET GR, CLEMENTS B. Efficacy of subcutaneous sumatriptan administered by a novel autoinjector device. *Headache* 1992 32 : 255

MYLECHARANE EJ, Tfelt-HANSEN P. Miscellaneous drugs. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.) : *The Headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp. 397-402

NAPPI G, SICUTERI F, BYRNE M, RONCOLATO M, ZERBINI O. Oral Sumatriptan compared with placebo in the acute treatment of migraine. *J Neurol* 1994 241 : 138-144

NIEBYL JR. Teratology and drugs in pregnancy and lactation. In R Winters (Ed.) : *Danforth's Obstetrics and gynecology (6th ed)*. Lippincott, New York, 1990

O'CONNOR PC, JICK H, HUNTER JR, STERGACHIS A, MADSENS S. Propranolol and pregnancy outcome. *Lancet* 1981 2 : 1168

OLLAT H. Agonistes et antagonistes de la sérotonine et migraine. *Pathol Biol* 1992 40 : 389-396

OSAMSG. The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992 32 : 177-184

OSDDSG. The Oral Sumatriptan Dose-Defining Study Group. Sumatriptan-An oral dose-defining study. *Eur Neurol* 1991 31 : 300-305

OSIMDSG. The Oral Sumatriptan International Multiple-Dose Study Group. Evaluation of a multiple-dose regimen of oral sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991 31 : 306-313

PAIRET M, ENGELHARDT G. Distinct isoformes (COX₁ and COX₂) of cyclooxygenase : possible physiological and therapeutic implications. *Fundam Clin Pharmacol* 1996 10 : 1-17

PASCUAL J. Evaluation of a 5-HT agonist in the acute treatment of menstrual migraine : a multinational study. Abstr. of the First Congress of the European Federation of Neurological Societies. Marseille, France, 9-14 Sept 1995. *Eur J Neurol* 1995 2 (suppl 1) : 66

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* 1996 16 : 257-263

PFaffenRATH V, WESSELY P, MEYER C, ISLER HR, EVERS S, GROTEMEYER KH, TANERI Z, SOYKA D, GÖBEL H, FISCHER M. Magnesium in the prophylaxis of migraine- a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996 16 : 436-440

PLOSKER GL, McTAVISH D. Sumatriptan. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1994 47 : 622-651

PRADALIER A, VINCENT D. Migraine et anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Pathol Biol* 1992 40 : 397-405

PRADALIER A, RANCUREL G, DORDAIN G, VERDURE L, RASCOL A, DRY J. Acute migraine attack therapy : comparison of naproxene sodium and an ergotamine tartrate compound. *Cephalalgia* 1985 5 : 107-113

PRADALIER A, GUERARD DES LAURIERS A, SCHECK F, PERAUDEAU P, LACOSTE JP, CAJFINGER F. Calcium carbasalate-metoclopramide combination versus dihydroergotamine in the treatment of migraine attacks. *Pathol Biol* 1995 **43** : 806-813

RAPOPORT AM. Sumatriptan nasal spray : a review of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials conducted in the USA. Abstr. of the 3rd European Headache Conference. Forte Village, S. Margherita di Pula, Sardinia, Italy, June 5th-8th, 1996, 16b

RAPOPORT AM, RAMADAN NM, ADELMAN JU, MATHEW NT, ELKIND AH, KUDROW DB, EARL NL. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig[®], 311C90) for the acute treatment of migraine - A multicenter, double blind, placebo-controlled, dose range-finding study. *Neurology* 1997 **49** : 1210-1218

REDERICH G, RAPOPORT A, CUTLER N, HAZELRIGG R, JAMERSON B. Oral sumatriptan for the long-term treatment of migraine : Clinical findings. *Neurology* 1995 **45** (suppl 7) : S 15- S 20

ROTHROCK JF. Clinical studies of valproate for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997 **17** : 81-83

RUSSEL MB, HOLM-THOMSEN E, NIELSEN MR, CLEAL A, PILGRIM MAJ, OLESEN J. A randomized double blind placebo-controlled crossover study of subcutaneous sumatriptan in general practice. 15th World Congress of Neurology. Vancouver, Canada, 5-10 Sept 1993. *Can J Neurol Sci* 1993 **20** (suppl 4) : S 129 : Abs 4.14.13

RUBIN PC. Beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med* 1981 **305** : 1323-1326

RYAN R, DIAMOND S, DEBUSSEY S, DUE D. The efficacy and tolerability of sumatriptan 5, 10 and 20 mg nasal sprays in the acute treatment of repeated attacks of migraine. Proc. of the 7 th International Headache Congress. Toronto, Canada 16-20 Sept 1995. *Cephalalgia* 1995 **15** (suppl 14)

SAADAH HA. Abortive headache therapy with intramuscular dihydroergotamine. *Headache* 1992 **32** : 18-20

SAISG. The sumatriptan auto-injector study group. Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto injector device. *Eur Neurol* 1991 **321** : 323-331

SALONEN R, ASHFORD E, DAHLÖF C, DAWSON R, GILHUS NE, LUBEN V, NORONHA D, WARTER JM. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. *J Neurol* 1994 **241** : 463-469

SANTANELLO NC, POLIS AB, HARTMEIER SL, KRAMER MS, BLOCK GA, SILBERSTEIN SD. Improvement in migraine specific quality of life in a clinical trial of rizatriptan. *Cephalalgia* 1997 **17** : 867-872

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** (suppl 7) : S10-S14

SCHERL ER, WILSON JF. Comparison of dihydroergotamine with metoclopramide versus meperidine with promethazine in the treatment of acute migraine. *Headache* 1995 **35** : 256-259

SCHOENEN J, SAWYER J. Zolmitriptan (Zomig[®], 311C90), a novel dual central and peripheral 5 HT (1B/1D) agonist : an overview of efficacy. *Cephalalgia* 1997 17 (Suppl 18) : 28-40

SILBERSTEIN SD. Headaches and women treatment of the pregnant and lactating migraineur. *Headache* 1993 33 : 533-540

SILBERSTEIN SD, YOUNG WB. Safety and efficacy of ergotamine and dihydroergotamine in the treatment of migraine and status migrainosus. *Neurology* 1995 45 : 577-584

SOLOMON GD, CADY RK, KLAPPER JA, EARL NL, SAPER JR, RAMADAN NW. Clinical efficacy and tolerability of 2.5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997 49 : 1219-1225

SORBI M, TELLEGEN B, DU LONG A. Long term effects of training in relaxation and stress coping in patients with migraine : a 3-year follow-up. *Headache* 1989 29 : 111-121

SSISG. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991 325 : 316-321

Steen E. Utilisation de la Dihydroergotamine dans les troubles vasculaires fonctionnels des membres inférieurs chez la femme enceinte. *Rev Franc Gynec* 1976 71 : 295-299

STEINER TJ, CATARCI T, HERING R, WHITMARSH T, COUTURIER EGM. If migraine prophylaxis does not work, think about compliance. *Cephalalgia* 1994 14 : 463-464

STEINER TJ, FINDLEY LJ, YUEN AWC. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997 17 : 109-112

TEALL JH, BLOCK GA, SMITH E, JIANG K. Double-blind study of rizatriptan (MK-0462) in acute migraine and migraine recurrence. *Headache* 1997 37 : 334

TFELT-HANSEN P, JOHNSON ES. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in the treatment of the acute migraine attack. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.) : *The Headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp. 305-311

TFELT-HANSEN P, OLESEN J. Effervescent metoclopramide and aspirin versus effervescent aspirin for migraine-attacks : a double-blind study. *Cephalalgia* 1984 4 : 107-111

TFELT-HANSEN P, SAXENA PR. Anti-serotonin drugs. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.) : *The Headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp. 373-382

TFELT-HANSEN P, SHANKS RG. β -Adrenoceptor blocking drugs. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.) : *The Headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp. 363-372

TFELT-HANSEN P, HENRY P, MULDER LJ, SCHELDEWAERT RG, SCHOENEN J, CHAZOT G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995 346 : 923-926

The Dihydroergotamine Nasal Spray Multicenter Investigators. Efficacy, safety and tolerability of Dihydroergotamine Nasal Spray as monotherapy in the treatment of acute migraine. *Headache* 1995 35 : 177-184

THOMSON AN. Subcutaneous sumatriptan in acute treatment of migraine : a multi-centre New-Zealand trial. *N Z Med J* 1993 106 : 171-173

TODA N, TFELT-HANSEN P. Calcium antagonists. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.) : *The Headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp. 383-390

TOUCHON J, BERTIN L, PILGRIM AJ, ASHFORD E, BES A. A comparison of subcutaneous sumatriptan and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Neurology* 1996 **47** : 361-365

TREVES TA, STREIFFLER M, KORCZYN AD. Naproxen sodium versus ergotamine tartrate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 1992 **32** : 280-282

TULUNAY FC, KARAN O, AYDIN N, CULCUOGLU A, GUVENER A. Dihydroergotamine nasal spray during migraine attacks. A double-blind crossover study with placebo. *Cephalalgia* 1987 **7** : 131-133

VALE JA, PROUDFOOT AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995 **347** : 547-552

VINCENT CA. A controlled trial of the treatment of migraine by acupuncture. *Clin J Pain* 1989 **5** : 305-312

VISSER WH, FERRARI MD, BAYLISS EM, LUDLOW S, PILGRIM AJ. Treatment of migraine attacks with subcutaneous sumatriptan : first placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1992 **12** : 308-313

VISSER WH, KLEIN KB, COX RC, JONES D AND FERRARI M. 311C90, a new central and peripherally acting 5-HT_{1D} receptor agonist in the acute oral treatment of migraine : a double-blind, placebo-controlled, dose-range finding study. *Neurology* 1996 **46** : 522-526

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. *Arch Neurol* 1996 **53** : 1132-1137

VONKORFF M, GALER BS, STANG P. Chronic use of symptomatic headache medications. *Pain* 1995 **62** : 179-186

WALLACH H, HAEUSLER W, LOWES T, MUSSBACH D, SCHAMELL U, PRINGER W, STRITZL G, GAUS W, HAAG G. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia* 1997 **17** : 119-126

WEISZ MA, EL-RAHEB M, BLUMENTHAL HJ. Home administration of intramuscular DHE for the treatment of acute migraine headache. *Headache* 1994 **34** : 371-373

WELCH KMA. Drug therapy in migraine. *N Engl J Med* 1993 **329** : 1476-1483

WINNER P, DALESSIO D, MATHEW N, SADOWSKY C, TURKEWITZ LJ, SHEFTELL F, SILBERSTEIN SD, SOLOMON S. Office-based treatment of acute migraine with dihydroergotamine mesylate. *Headache* 1993 **33** : 471-475

WINNER P, DALESSIO D, MATHEW N, SADOWSKY C, TURKEWITZ LJ, SHEFTELL F, SILBERSTEIN SD, SOLOMON S. Concomitant administration of antiemetics is not necessary with intramuscular dihydroergotamine. *Am J Emerg Med* 1994 **12** : 138-141

WINNER PDO, RICALDE O, LE FORCE B, SAPER J, MARGUL B. A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine versus subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* 1996 **53** : 180-184

YU XJ, WAEBER C, CASTANON N, SCEARCE K, HEN R, MACOR JE, CHAVEAU J, MOSKOWITZ MA. 5-carboxamido-tryptamine, CP-122, 288 and dihydroergotamine but not sumatriptan, CP-93,129, and Serotonin-5-0-carboxymethyl-glycyl-tyrosinamide

block dural plasma protein extravasation in knockout mice that lack 5-hydroxytryptamine 1B receptors. *Mol Pharmacol* 1996 **49** : 761-765

ZIEGLER D, FORD R, KRIEGLER J, GALLAGHER RM, PEROUTKA S, HAMMERSTAD J, SAPER J, HOFFERT M, VOGEL B, HOLTZ N, DISSERIO F Dihydroergotamine nasal spray for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1994 **44** : 447-453