

# The Medical Letter®

## On Drugs and Therapeutics

### Edition Française

Vol. 39 N° 6 (ML USA N° 1514)

10 mars 2017

#### ■ Médicaments pour traiter la migraine

Un analgésique oral non opioïde peut être suffisant pour traiter les migraines légères à modérées sans nausées ni vomissements sévères. Les triptans sont les médicaments de choix pour le traitement des migraines modérées à sévères.<sup>1,2</sup> L'utilisation d'un triptan au début d'une crise, alors que la douleur est encore d'intensité légère à modérée, améliore la réponse de la céphalée et diminue le taux de récurrence.

#### Recommandations pour le traitement et la prévention de la migraine

##### Traitement

- Un analgésique non opioïde peut être efficace pour soulager les migraines légères à modérées.
- Les triptans sont les médicaments de choix pour les migraines modérées à sévères.
- Les triptans à courte durée d'action (sumatriptan, almotriptan, élétriptan, rizatriptan et zolmitriptan) ont une rapidité d'action et une efficacité similaires.
- Les formulations intranasales de triptans agissent plus rapidement que les triptans oraux.
- Le sumatriptan en injection sous-cutanée possède l'effet le plus rapide et est la formulation la plus efficace de triptan.
- Les patients qui ne répondent pas à un triptan peuvent répondre à un autre.
- L'utilisation d'opioïdes et de butalbital pour traiter les migraines est déconseillée.

##### Prévention

- Le topiramate, le valproate et les bêtabloquants propranolol, timolol et métoprolol sont efficaces pour prévenir les migraines.

**ANALGÉSIFIQUES** – L'**aspirine** (Aspirine et autres – F, CH, B) et le **paracétamol** (Panadol et autres – F, CH, B), utilisés seuls ou en combinaison avec la caféine (Aspro Caféine et autres – F; Alcacyl Extra et autres – CH; Aspirine Caféine – B / Cefaline Haut et autres – F; Panadol Extra et autres – CH; Panadol plus et autres – B), et les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** comme le naproxène sodique (Apranax et autres – F, CH, B) et l'ibuprofène (Brufen et autres – F, CH, B) sont efficaces pour soulager les douleurs migraineuses légères à modérées.<sup>3-5</sup> L'AINS diclofénac (Voltarene et autres – F, CH; Voltaren et autres – B) est approuvé par la FDA des États-Unis sous forme de poudre pour solution orale (Cambia – USA; non commercialisé – F, CH, B) pour le traitement de la migraine; il a un début d'action rapide (environ 15 minutes).<sup>6</sup> Certains patients répondraient mieux à un AINS qu'à un autre.

Les produits combinant la **butalbital** et la caféine à l'aspirine (Fiorinal et autres – USA; non commercialisé – F, CH, B) ou au paracétamol (Fioricet et autres – USA; non commercialisé – F, CH, B) sont

utilisés pour traiter la migraine bien que les données probantes indiquent que le butalbital est inefficace pour soulager les douleurs migraineuses. Leur utilisation fréquente peut induire une tolérance, une dépendance et des céphalées par surconsommation de médicaments. Les combinaisons orales d'aspirine ou de paracétamol et d'**opioïde** peuvent être efficaces pour soulager les douleurs migraineuses, mais elles sont associées aux effets indésirables habituels des opioïdes (p. ex. nausées, somnolence et constipation), et leur utilisation régulière peut conduire à une dépendance et une addiction.

**Grossesse** – L'utilisation occasionnelle de paracétamol pour traiter les migraines légères à modérées pendant la grossesse est généralement considérée comme sûre.

**TRIPTANS** – Les agonistes des récepteurs sérotoninergiques (5-HT 1B/1D) (triptans) à courte durée d'action tels que le **sumatriptan** (Imigrane et autres – F; Imigran/-T et autres – CH; Imitrex et autres – B), l'**almotriptan** (Almogran et autres – F; Almogran – CH; Almogran et autre – B), l'**élétriptan** (Relpax et autres – F, CH; Relert – B), le **rizatriptan** (Maxalt et autres – F, CH; Maxalt Lyo – B) et le **zolmitriptan** (Zomig et autres – F, CH, B) ont une efficacité similaire.<sup>7</sup> Les douleurs commencent généralement à diminuer 30-60 minutes après l'administration. Les triptans à plus longue durée d'action comme le **naratriptan** (Naramig et autres – F; Naramig – CH; Naramig et autre – B) et le **frovatriptan** (Isimig et autres – F; Menamig – CH; Frovate et autre – B) ont un début d'action plus tardif et un taux de réponse initiale plus faible que les autres triptans, mais ils sont mieux tolérés.<sup>8</sup> Les patients qui souffrent de migraines associées à des nausées ou à des vomissements pourraient être incapables de prendre des triptans par voie orale.

Une combinaison orale à doses fixes de sumatriptan et de naproxène (Treximet – USA; non commercialisé dans cette association – F, CH, B) est plus efficace pour soulager les douleurs migraineuses modérées ou sévères que chacun de ses composants seuls.<sup>9</sup>

Les formulations intranasales de triptans ont un début d'action plus rapide que les comprimés oraux, mais leur efficacité est partiellement dépendante de l'absorption orale de la partie de la dose qui est avalée. L'utilisation de la poudre nasale de sumatriptan (Onzetra Xsail – USA; non commercialisé – F, CH, B) provoque une augmentation plus rapide des concentrations plasmatiques et un pic de concentrations plus élevé que l'utilisation de doses similaires du vaporisateur nasal de sumatriptan, suggérant qu'une plus grande portion de la dose de poudre est absorbée au niveau nasal.<sup>10</sup>

L'administration sous-cutanée de sumatriptan soulage les douleurs plus rapidement (en environ 10 minutes) et de manière plus efficace que les autres formulations de triptans, mais elle provoque davantage d'effets indésirables.

**Récidives** – Chez les patients avec des migraines modérées à sévères, le taux de récurrences dans les 24 heures suivant le traitement avec un triptan est généralement de 20-40%. Un traitement précoce des crises diminue les taux de récurrences. Ces dernières peuvent répondre à une seconde dose du triptan.

EDITOR IN CHIEF: Mark Abramowicz, M.D. EXECUTIVE EDITOR: Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School. EDITOR: Jean-Marie Pflomm, Pharm.D. ASSISTANT EDITORS, DRUG INFORMATION: Susan M. Daron, Pharm.D., Corinne E. Zanone, Pharm.D. CONSULTING EDITORS: Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D. CONTRIBUTING EDITORS: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jules Hirsch, M.D., Rockefeller University; David N. Juurlink, BPhM, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Hans Meinertz, M.D., University Hospital, Copenhagen; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; F. Estelle R. Simons, M.D., University of Manitoba; Jordan W. Smoller, M.D., Sc.D., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M.F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weil Medical College of Cornell University. SENIOR ASSOCIATE EDITORS: Donna Goodstein, Amy Faucard. ASSOCIATE EDITOR: Cynthia Macapagal Covey. EDITORIAL FELLOW: Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School. MANAGING EDITOR: Susie Wong. ASSISTANT MANAGING EDITOR: Liz Donohue. PRODUCTION COORDINATOR: Cheryl Brown. EXECUTIVE DIRECTOR OF SALES: Gene Carbona. FULFILLMENT & SYSTEMS MANAGER: Cristine Romatowski. DIRECTOR OF MARKETING COMMUNICATIONS: Joanne F. Valentino. VICE PRESIDENT AND PUBLISHER: Yosef Wissner-Levy. Founded 1959 by Arthur Kallet and Harold Aaron, M.D. Copyright® 2017. The Medical Letter, Inc. (ISSN 0025 – 732X). TRADUCTION ET ADAPTATION DE L'ÉDITION FRANÇAISE: Dr Pierre-Alain Plan, Grandson.

## Quelques médicaments pour traiter la migraine

Médicaments	Formes galéniques et dosages	Posologie adulte habituelle <sup>1</sup>	Coût <sup>2</sup>		
			France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Triptans					
<b>Almotriptan</b> <sup>3</sup> Almogran et autres – F; Almogran – CH; Almogran et autre – B	Comprimés pelliculés à 12,5 mg	12,5 mg PO; la dose peut être répétée après 2 heures (maximum 25 mg/jour)	2.89	8.75 (7.96)	4.50
<b>Elétriptan</b> Relpax et autres – F, CH; Relert – B	Comprimés pelliculés à : <b>F</b> : 20 mg à 40 mg <b>CH</b> : 40 et 80 mg <b>B</b> : 40 mg	40 mg PO; la dose peut être répétée après 2 heures (maximum 80 mg/jour)	2.89	11.30 (10.27)	7.02
<b>Frovatriptan</b> Isimig et autres – F; Menamig – CH; Frovatex et autre – B	Comprimés pelliculés à 2,5 mg	2,5 mg PO; la dose peut être répétée après 2 heures (maximum 7,5 mg/jour)	ND	7.65 (6.96)	5.23
<b>Naratriptan</b> Naramig et autres – F; Nara- mig – CH; Naramig et autre – B	Comprimés pelliculés à 2,5 mg	2,5 mg PO; la dose peut être répétée après 4 heures (maximum 5 mg/jour)	2.21	8.35 (7.60)	5.00
<b>Rizatriptan</b> <sup>4</sup> Maxalt et autres – F, CH, non commer- cialisé dans cette forme galénique – B  Maxaltlyo et autres – F; Maxalt Lingua et autres – CH; Maxalt Lyo – B	Comprimés à 5 et 10 mg  Lyophilisat oral à 5 et 10 mg	5-10 mg PO; la dose peut être répétée après 2 heures (maximum 30 mg/jour) <sup>5,6</sup>	2.25	8.85 (8.03)	9.30
<b>Sumatriptan</b> Imigrane et autres – F; Imigran/-T et autres – CH; Imitrex et autres – B	<b>F, CH</b> : Comprimés pelliculés sécables à 50 mg	50 ou 100 mg PO; la dose peut être répétée après 2 heures (maximum 200 mg/jour)	2.21	6.60 (6.03)	–
	<b>F, CH, B</b> : Solution pour pulvérisation nasale à 10 mg et 20 mg/0,1 ml en ampoules de 0,1 ml (1 pulvérisation)	10 ou 20 mg intranasal; la dose peut être répétée 1 x après 2 heures (maximum 40 mg/jour).	3.74	18.50 (16.84)	7.47
	<b>F, CH, B</b> : Solution injectable SC à 6 mg/0,5 ml en seringues préremplies (0,5 ml) avec ou sans injecteur automatique	6 mg SC; la dose peut être répétée 1 x après 1 heure (maximum 12 mg/jour)	NR	26.20 (23.80)	16.98
	<b>B</b> : Comprimés orodispersibles à 50 et 100 mg	50 ou 100 mg PO; la dose peut être répétée après 2 heures (maximum 200 mg/jour)	–	–	5,58
	<b>CH</b> : suppositoires à 25 mg	25 mg en suppo: la dose peut être répétée après 2 heures (maximum 50 mg/24 h)	–	9.35 (8.51)	–
<b>Zolmitriptan</b> Zomig et autres – F, CH, B  Zomigoro et autres – F; Zomig Oro et autres – CH; Zomig Instant et autres – B  Zomig spray nasal <sup>3</sup> – CH, B; non commercialisé dans cette forme galénique – F	Comprimés pelliculés à 2,5 mg	2,5 ou 5 mg PO; la dose peut être répétée après 2 heures (maximum 10 mg/jour) <sup>7</sup>	2.21	9.50 (8.64)	9.32
	Comprimés orodispersibles à 2,5 mg		2.21	9.35 (8.50)	7.02
	Solution pour vaporisateur nasal en dispo- sitif d'application unitaire par narine à : <b>CH</b> : 2,5 et 5 mg <b>B</b> : 5 mg	2,5 ou 5 mg (CH), 5 mg (B) en instillation nasale; la dose peut être répétée après 2 heures (maximum 10 mg/jour)	–	ND	14.27
Combinaison triptan/AINS					
<b>Sumatriptan/naproxène</b> <sup>3</sup> Treximet – USA; non commercialisé dans cette association – F, CH, B	Comprimé pelliculé à 10/60 et 85/500 mg	85/500 mg PO; la dose peut être répétée après 2 heures (maximum 170/1000 mg/jour) <sup>9</sup>	–	–	–
Dérivés de l'ergot de seigle					
<b>Mésylate de dihydroergotamine</b> D.H.E. <sup>45</sup> – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B		1 mg IM ou SC; la dose peut être répé- tée à 1 heure d'intervalle (maximum 3 mg/jour, 6 mg/semaine)	–	–	–
Diergospray – F, Dihydergot spray nasal – CH; Diergo Spray – B	Solution pour vaporisateur nasal à 4 mg/ml. Chaque nébulisation correspond à 125 µl de solution ou 0,5 mg de mésylate de dihydroergotamine	1 vaporisation (0,5 mg) dans chaque narine, à répéter après 15 minutes (2 mg/dose; maximum 3 mg/jour)	ND	ND	1.04
<b>Ergotamine/caféine</b> Gynergène caféine – F; Cafergot – B; non commercialisé – CH	Comprimés sécables à : <b>F, B</b> : 1 mg d'ergotamine/100 mg de caféine	2 comprimés PO en début de crise, puis un comprimé toutes les 30 minutes selon les besoins (maxi- mum 6 comprimés/crise)	ND	–	5.03
	<b>B</b> : suppositoire à 2 mg d'ergotamine/100 mg de caféine	1 suppositoire en début de crise, à répéter 1 heure après si nécessaire (maximum 2 suppositoires/crise)	–	–	17.38

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

- Des adaptations de doses peuvent être nécessaires en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, ou en cas d'interactions médicamenteuses.
- Prix pour 1 dose à la posologie la plus faible. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.
- L'utilisation de ces préparations est également approuvée chez les patients de 12 à 17 ans.
- L'utilisation du rizatriptan est également approuvée chez les patients de 6 à 17 ans.
- La posologie pédiatriques du rizatriptan est de 5 mg (<40 kg) ou 10 mg (≥40 kg). Chez ces patients, l'efficacité et la sécurité d'une répétition de la dose dans les 24 heures n'ont pas été établies.
- Les adultes et les enfants (≥40 kg) prenant aussi du propranolol doivent prendre seulement 5 mg de rizatriptan (maximum 15 mg/jour pour les adultes et 5 mg/jour pour les enfants). La prise combinée n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 40 kg.
- Les patients prenant aussi de la cimétidine doivent prendre seulement 2,5 mg de zolmitriptan (maximum 5 mg/jour).
- La posologie pour les adolescents de 12 à 17 ans est de 10/60 mg (max 85/500 mg/jour).

**Effets indésirables** – Des fourmillements, des bouffées vasomotrices, des vertiges, une somnolence, une fatigue, et une sensation de pesanteur, d’oppression ou de pression dans la poitrine peuvent survenir avec tous les triptans, mais plus fréquemment avec le sumatriptan SC. Une sensation de brûlure au point d’injection et également fréquente avec le sumatriptan SC. Les formulations intranasales de sumatriptan et de zolmitriptan peuvent avoir un goût désagréable. Les symptômes du SNC tels que somnolence et asthénie après le traitement de triptan peuvent faire partie de la crise migraineuse et être révélés par un traitement efficace de la douleur ; ce ne sont pas forcément des effets indésirables des médicaments. L’utilisation du sumatriptan est contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère. Le naratriptan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Un angor, des infarctus myocardiques, des arythmies cardiaques, des AVC, des convulsions et des décès sont survenus rarement avec les triptans.<sup>11</sup> Tous les triptans sont contre-indiqués chez les patients avec une coronaropathie ischémique ou vasospastique, un syndrome de Wolff-Parkinson-White, une maladie vasculaire périphérique, une maladie intestinale ischémique, une hypertension non contrôlée ou des antécédents d’AVC, d’accident ischémique transitoire, de migraine hémiplegique ou de migraine basilaire. Les triptans doivent être utilisés avec prudence chez les patients avec d’autres facteurs de risque significatifs de maladie vasculaire, en particulier le diabète.

**Interactions médicamenteuses** – La notice d’utilisation de tous les triptans précise qu’un triptan ne doit pas être administré dans les 24 heures suivant la prise d’un autre triptan ou d’un dérivé de l’ergot, parce que la vasoconstriction peut être additive. Les inhibiteurs de la MAO augmentent les concentrations sériques du rizatriptan, du sumatriptan et du zolmitriptan ; ces médicaments ne doivent pas être utilisés à moins de deux semaines d’intervalle les uns des autres. Le propranolol (Propranolol Teva et autres – F ; Inderal et autres – CH, B) augmente les concentrations sériques de l’élétriptan, du frovatriptan, du rizatriptan et du zolmitriptan. La cimétidine (Cimetidine Arrow et autres – F ; Cimetidine EG – B ; non commercialisé – CH) augmente les concentrations sériques du zolmitriptan. Les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent augmenter les concentrations sériques de l’almotriptan et de l’élétriptan.<sup>12</sup> Des cas de syndromes sérotoninergiques ont été rapportés lors de l’utilisation concomitante de triptans et d’inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou d’inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRS), mais les informations issues de grandes bases de données observationnelles suggèrent que le risque est faible.<sup>13,14</sup>

**Grossesse et lactation** – Sur la base des données disponibles, l’utilisation du sumatriptan, et peut-être du rizatriptan, de l’élétriptan ou du zolmitriptan pendant la grossesse ne semble pas être associée à un risque augmenté d’anomalies congénitales.<sup>15,16</sup> Les taux de sumatriptan et d’élétriptan dans le lait maternel sont faibles et ces médicaments ne provoqueront probablement pas d’effets indésirables chez les nourrissons allaités ;<sup>17</sup> pour réduire le risque d’exposition du nouveau-né au médicament, éviter l’allaitement pendant 8-12 heures après la prise d’un triptan à courte durée d’action.

## Triptans

	Début d'action	Demi-vie d'élimination
Almotriptan	30-60 minutes	3-4 heures
Elétriptan	30-60 minutes	~4 heures
Frovatriptan	~2 heures	~25 heures
Naratriptan	1-3 heures	~6 heures
Rizatriptan	30-60 minutes	2-3 heures
Sumatriptan Comprimés Vaporisateur nasal et poudre nasale Injections SC	30-60 minutes 10-15 minutes ~10 minutes	~2 heures
Zolmitriptan Comprimés Vaporisateur nasal	30-60 minutes 10-15 minutes	2-3 heures

**DÉRIVÉS DE L'ERGOT** – Une combinaison à doses fixes de **tartrate d'ergotamine**, un vasoconstricteur et agoniste sérotoninergique non spécifique, et de caféine est disponible sous forme de comprimés (Gynergène caféine – F ; Cafergot – B ; non commercialisé – CH) et de suppositoires (Cafergot – B ; non commercialisé – F, CH) pour le

traitement des migraines modérées à sévères. La combinaison est moins efficace qu’un triptan pour le traitement aigu des migraines.<sup>18</sup>

La **dihydroergotamine**, qui peut s’administrer par voie sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse (D.H.E. 45 et autres – USA ; non commercialisé – F, CH, B) ou intranasale (Diergospray – F, Dihydroergot spray nasal – CH ; Diergo Spray – B) est efficace pour le traitement aigu de la migraine. Le vaporisateur nasal de dihydroergotamine soulage les migraines après 2 heures chez environ 50% des patients, avec une incidence de récurrences de 15% dans les 24 heures. Elle peut être efficace chez certains patients ne répondant pas aux triptans.

**Effets indésirables** – La dihydroergotamine est un vasoconstricteur moins puissant que l’ergotamine et elle provoque moins d’effets indésirables graves. Des nausées et des vomissements sont relativement fréquents avec l’ergotamine, mais une prémédication avec un antiémétique comme le métoclopramide (Primperan et autres – F, CH, B) ou son utilisation concomitante peut diminuer les effets gastro-intestinaux. Des effets indésirables graves, tels que des occlusions vasculaires (y compris des coronaires) et des gangrènes, sont rares et habituellement associés à des surdosages (>6 mg sur 24 heures ou >10 mg par semaine). L’insuffisance hépatique ou la fièvre peuvent accélérer le développement d’une vasoconstriction sévère. Les dérivés de l’ergot sont contre-indiqués chez les patients avec une maladie artérielle ou une hypertension non contrôlée.

**Interactions médicamenteuses** – Les effets des dérivés de l’ergot peuvent être potentialisés par les triptans, les bêtabloquants, la dopamine, la nicotine ou les inhibiteurs du CYP3A4. Les dérivés de l’ergot sont contre-indiqués avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme la clarithromycine (Zelcar et autres ; Klacid et autres – CH ; Biclar et autres – B) ou l’itraconazole (Sporanox et autres – F, CH, B).<sup>12</sup> Les dérivés de l’ergot et les triptans ne doivent pas être utilisés à moins de 24 heures d’intervalle les uns des autres.

**Grossesse et lactation** – Les dérivés de l’ergot peuvent diminuer le débit sanguin placentaire et sont contre-indiqués pendant la grossesse. L’ergotamine est excrétée dans le lait maternel ; les femmes qui consomment des dérivés de l’ergot doivent éviter d’allaiter.

**STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE** – La FDA des Etats-Unis a approuvé l’utilisation d’un dispositif de stimulation magnétique transcrânienne (SpringTMS – eNeura) pour l’autotraitement de la migraine avec aura. Dans une étude, le taux de disparition complète de la douleur 2 heures après le traitement de la première crise migraineuse était significativement plus élevé lors de l’utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne dès l’apparition de l’aura en comparaison de celle d’un dispositif factice (39 vs 22%).<sup>19</sup>

**CÉPHALÉES PAR SURCONSOMMATION DE MÉDICAMENTS** – La surconsommation de médicaments contre les céphalées, en particulier le butalbital et les opioïdes, peut induire des céphalées chroniques associées à des modifications structurelles et fonctionnelles dans le cerveau. Le traitement des céphalées par surconsommation de médicaments implique le sevrage du ou des médicaments surutilisés ; un arrêt brutal peut nécessiter une hospitalisation et un traitement intermédiaire avec d’autres médicaments. Un traitement préventif des migraines doit être envisagé. L’utilisation future des médicaments contre les crises migraineuses aiguës devrait être limitée à ≤2 jours par semaine.<sup>20,21</sup>

## Prévention de la migraine

Les patients souffrant de céphalées migraineuses sévères et fréquentes et ceux qui ne peuvent pas recevoir de médicaments vasoconstricteurs ou qui sont réfractaires au traitement aigu doivent recevoir un traitement prophylactique.<sup>22,23</sup> Les crises de migraines cataméniales peuvent parfois être prévenues par un bref traitement d’AINS ou de triptans, en particulier le frovatriptan ou le naratriptan, administré pendant plusieurs jours avant et après le début des menstruations.<sup>24,25</sup> Un traitement prophylactique n’est généralement pas recommandé pendant la grossesse.

**BÊTABLOQUANTS** – Les bêtabloquants sont communément utilisés pour la prévention de la migraine. Le propranolol (Propranolol Teva et autres – F ; Inderal et autres – CH, B) et le timolol (Timacor – F ; non commercialisé – CH, B) sont les seuls bêtabloquants homologués par la FDA dans cette indication, mais le métoprolol (Lopressor et autres – F, B ; Lopresor et autres – CH), le nadolol (Corgard – F ; non commercialisé – CH, B) et l’aténolol (Tenormine et autres – F ; Tenormin et autres – CH, B) sont également efficaces pour prévenir les migraines.<sup>23</sup> Tous les bêtabloquants peuvent provoquer une fatigue, une intolérance à l’exercice et une hypotension orthostatique ; ils ne doivent pas être utilisés chez les patients avec une insuffisance

## Quelques médicaments oraux pour prévenir la migraine chez les adultes

Médicaments	Formes galéniques et dosages	Posologie adulte habituelle <sup>1</sup>	Coût <sup>2</sup>		
			France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Bêtabloquants					
<b>Métoprolol à libération immédiate</b> <sup>3</sup> Lopressor et autres – F, B; Lopresor et autres – CH	Comprimés pelliculés sécables à 100 mg,	50-100 mg 2 ×/jour	1.90	5.70 (5.18)	4.86
<b>Métoprolol à libération prolongée</b> Lopressor LP et autres – F; Lopresor Retard Divitabs et autres – CH; Lopresor Slow et autres – B	Comprimés pelliculés sécables à libération prolongée à 200 mg	100-200 mg 1 ×/jour	6.67	14.35 (13.03)	9.61
<b>Propranolol à libération immédiate</b> Propranolol Teva et autres – F; Inderal et autres – CH, B	Comprimés à 10 et 40 mg	40-160 mg par jour en deux prises	ND	14.11 (12.83)	14.71
<b>Propranolol à libération prolongée</b> Propranolol Teva LP et autres – F; Propranolol ret Helvepharm – CH; Propranolol Teva et autre – B	Gélules à libération prolongée à <b>F</b> : 80, 160 mg <b>CH, B</b> : 160 mg	80-160 mg (F), 160 mg (CH, B) 1 ×/jour	ND	29.05 (26.41)	5.30
<b>Timolol</b> Timacor – F; non commercialisé dans cette forme galénique – CH, B	Comprimé sécable à 10 mg	10 mg 2 ×/jour ou 20 mg 1 ×/jour	3.92	–	–
Médicaments antiépileptiques					
<b>Acide valproïque</b> Convulex et autre – CH, B; non commercialisé sous forme acide seul – F	Gélules gastrorésistantes à 150, 300 et 500 mg	300-500 mg 2 ×/jour	–	7.95 (7.24)	3.83
<b>Valproate de sodium</b> <sup>4</sup> Dépakine et autres – F; Orfiril / Long – CH; Depakine et autres – B	<b>F</b> : comprimés gastrorésistants à 200 et 500 mg <b>CH</b> : gélules à libération prolongée 150 et 300 mg; Minipack long <sup>4</sup> à 500 et 1000 mg <b>B</b> : comprimés gastrorésistants à 150, 300 et 500 mg	<b>F</b> : 200-500 mg 2 ×/jour <b>CH, B</b> : 300-500 mg 2 ×/jour	5.65	8.13 (7.39)	2.51
<b>Divalproex</b> (=complexe acide valproïque/ valproate sodique) Dépakine Chrono LP et autres – F; Depakine Chrono – CH, B	Comprimés pelliculés sécables à libération prolongée à: <b>F</b> : 500 mg <b>CH, B</b> : 300 et 500 mg	500-1000 mg 1 ×/jour	9.29	8.20 (7.46)	7.20
Depakote Sprinkle – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B	Gélules à 125 mg	250-500 mg 2 ×/jour	–	–	–
<b>Acide valproïque à libération prolongée</b> <sup>3</sup> Depakote ER <sup>3</sup> - USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B	Comprimés à libération prolongée à 250 et 500 mg	500-1000 mg 1 ×/jour	–	–	–
<b>Topiramate</b> <sup>5</sup> Epitomax et autres – F; Topamax et autres – CH, B	Gélules à : <b>F, CH, B</b> : 15, 25 et 50 mg Comprimés pelliculés à : <b>F</b> : 50, 100 et 200 mg <b>CH, B</b> : 25, 50, 100 et 200 mg	200-400 mg/jour en 2 prises <sup>6</sup>	ND	93.70 (85.18)	32.58
Topamax Sprinkle – USA; non commercialisé – F, CH, B)	Gélule 15 et 25 mg	200-400 mg par jour en 2 prises			

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

ND: Non disponible; UH: Usage hospitalier; le prix n'est pas fixe du fait d'accords spécifiques entre les partenaires.

- Des adaptations de doses peuvent être nécessaires en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Prix pour 30 jours de traitement à la posologie adulte la plus faible. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.
- Ces molécules ou familles de molécules ne sont pas approuvées par la FDA dans cette indication.
- Parmi les molécules dérivées de l'acide valproïque, seul le divalproex de sodium (Dépakine Chrono LP et autres – F; Depakine Chrono – CH, B) est approuvé par la FDA pour la prévention de la migraine.
- Les préparations de topiramate à libération prolongée (Trokendi XR; Qudexy XR – USA; non commercialisé – F, CH, B) ne sont pas approuvées par la FDA pour la prévention de la migraine.
- La posologie doit être progressivement augmentée pour atteindre 100 mg/jour sur 4 semaines (semaine 1: 25 mg le soir; semaine 2: 25 mg matin et soir; semaine 3: 25 mg le matin et 50 mg le soir; semaine 4: 50 mg matin et soir).

cardiaque décompensée. Tous sont relativement contre-indiqués chez les asthmatiques. Les patients migraineux présentent souvent une dépression associée (comorbidité), qui peut être aggravée par les bêtabloquants.

**Grossesse** – Des retards de croissance intra-utérins, des placentas de petite taille et des anomalies congénitales ont été rapportés lors de l'utilisation du propranolol pendant la grossesse. L'aténolol a été associé à la naissance de bébés de petit poids pour leur âge gestationnel et, à hautes doses, à des résorptions embryofœtales chez les animaux.

**MÉDICAMENTS ANTIÉPILEPTIQUES** – Le valproate (Dépakine et autres – F; Orfiril/Long – CH; Depakine et autres – B) et le topiramate (Epitomax et autres – F; Topamax et autres – CH, B) ont une efficacité similaire pour diminuer la fréquence des migraines et sont approuvés par la FDA pour la prévention des migraines. Environ 50% des patients obtiennent une réduction ≥50% de la fréquence des céphalées avec ces médicaments.<sup>26</sup> Dans des études randomisées en double aveugle, le topiramate s'est montré au moins aussi efficace que le propranolol pour prévenir les migraines.<sup>27,28</sup> Le topiramate a diminué le nombre de jours par mois avec des céphalées migraineuses et a atténué les symptômes associés chez les patients

## Quelques médicaments oraux pour prévenir la migraine chez les adultes (suite)

Médicaments	Formes galéniques et dosages	Posologie adulte habituelle <sup>1</sup>	Coût <sup>2</sup>		
			France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Antidépresseurs tricycliques <sup>3</sup>					
<b>Amitriptyline à libération immédiate</b> Laroxyl – F; Redomex – B; non commercialisé dans cette forme galénique – CH	<b>F, B</b> : comprimés pelliculés à 25 et 50 mg <b>F</b> : Solution buvable à 40 mg/ml en flacons compte-gouttes de 20 ml	25-150 mg 1×/jour	ND	–	2.34
<b>Amitriptyline à libération prolongée</b> Saroten Retard – CH; Redomex Difucaps – B; non commercialisé – F	Gélules à libération prolongée à 25 et 50 mg	50 mg 1×/jour	–	7.80 (7.09)	6.50
<b>Nortriptyline</b> Nortrilen – F, B; non commercialisé – CH	Comprimé pelliculé à 25 mg	25-150 mg 1×/jour	ND	–	4.14
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) <sup>3</sup>					
<b>Venlafaxine à libération immédiate</b> non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à 25, 37,5, 50, 75, et 100 mg	25-50 mg 3 x/jour	–	–	–
<b>Venlafaxine à libération prolongée</b> Effexor LP et autres – F; Efexor ER et autres – CH; Efexor Exel et autres – B	Gélules à libération prolongée à : <b>F</b> : 37,5 et 75 mg <b>CH, B</b> : 37,5, 75 et 150 mg	75 mg 1×/jour	8.90	60.55 (55.03)	10.94
Toxine botulinique					
<b>Toxine botulinique de type A</b> Botox <sup>7</sup> et autres – F, CH, B	Poudre pour solution injectable <b>F</b> : flacons de 50, 100 et 200 unités Allergan <b>CH, B</b> : flacons de 100 unités Allergan	155 unités IM toutes les 12 semaines <sup>8</sup>	UH	338.659 (307.86) <sup>9</sup>	184.109

ND: Non disponible; UH: Usage hospitalier; le prix n'est pas fixe du fait d'accords spécifiques entre les partenaires.

- Prix pour 30 jours de traitement à la posologie adulte la plus faible. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.
- Ces molécules ou familles de molécules ne sont pas approuvées par la FDA dans cette indication.
- Le *Botox* est approuvé par la FDA pour la prévention des céphalées chez les adultes souffrant de migraines chroniques. Le *Botox* « cosmétique » n'est pas approuvé par la FDA pour la prévention de la migraine.
- L'injection de la dose totale de 155 unités est répartie sur 7 zones précises au niveau des muscles du cou et de la tête (des informations détaillées figurent sur la notice d'emballage).
- Coût d'un flacon de 200 unités.

souffrant de migraine chronique (≥15 jours de céphalées par mois pendant ≥3 mois) ainsi que les céphalées par surconsommation de médicaments.<sup>29,30</sup> Cependant, dans une étude chez des patients pédiatriques, le topiramate n'a pas été meilleur qu'un placebo pour prévenir les migraines.<sup>31</sup>

**Effets indésirables** – Les effets indésirables du valproate incluent des nausées, une fatigue, des tremblements, une prise de poids et une perte capillaire. Des défaillances hépatiques aiguës, des pancréatites et des hyperammoniémies (chez des patients avec des anomalies du cycle de l'urée) se produisent rarement. Les autres effets indésirables comprennent des syndromes des ovaires polykystiques, des hyperinsulinémies, des anomalies des lipides, un hirsutisme et des troubles menstruels. Le topiramate provoque fréquemment des paresthésies, une fatigue, des troubles cognitifs et du langage, des altérations du goût, une perte pondérale et des néphrolithiases peuvent aussi survenir. Le topiramate peut rarement induire des glaucomes à angle fermé, des oligohydroses et des acidoses métaboliques symptomatiques.

**Grossesse** – L'utilisation du topiramate ou du valproate pendant la grossesse a été associée à des malformations congénitales;<sup>32,33</sup> ni l'un ni l'autre de ces médicaments ne doit être utilisé pour prévenir les migraines chez les femmes enceintes.

**Antidépresseurs** – L'amitriptyline (Laroxyl – F; Redomex – B; non commercialisé – CH) est le seul antidépresseur **tricyclique** ayant démontré une efficacité pour prévenir les migraines dans des études cliniques,<sup>34</sup> mais elle provoque souvent une sédation, une sécheresse buccale et une prise de poids. Les autres antidépresseurs tricycliques comme la nortriptyline (Nortrilen – F, B; non commercialisé – CH), qui pourrait provoquer moins d'effets indésirables que l'amitriptyline, sont fréquemment utilisés pour la prophylaxie des migraines chez les adultes. Dans une étude chez des patients pédiatriques, l'amitriptyline n'a pas été supérieure au placebo pour prévenir les migraines.<sup>31</sup>

Les **IRSN** venlafaxine (Effexor LP et autres – F; Efexor ER et autres – CH; Efexor Exel et autres – B) et duloxétine (Cymbalta et autres – F, CH, B) peuvent aussi être efficaces pour prévenir les migraines.<sup>22,35,36</sup> Ils peuvent provoquer des nausées, des vomissements,

des sudations, des tachycardies, des rétentions urinaires et des élévations de la tension artérielle.

**Grossesse** – Les antidépresseurs tricycliques utilisés pendant la grossesse ont été associés à une agitation et à des convulsions chez les nouveau-nés. Les malformations fœtales sont rares avec les IRSN, mais un risque augmenté de syndromes comportementaux néonataux et de complications périnatales a été rapporté lors de l'utilisation des IRSN pendant la grossesse.<sup>37</sup>

**AUTRES TRAITEMENTS PRÉVENTIFS** – Les **AINS** comme le naproxène (Apranax et autres – F, CH, B) et l'ibuprofène (Brufen et autres – F, CH, B) ont été utilisés pour prévenir les migraines et le traitement des crises aiguës.<sup>38</sup>

Le lisinopril (Zestril et autres – F, CH, B), un **inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)**, et le candésartan (Atacand et autres – F, CH, B), un **antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA)**, ont réduit la fréquence des migraines d'environ 30-35% dans de petites études en double aveugle.<sup>39</sup> Dans une étude randomisée, croisée et contrôlée par placebo, le candésartan n'était pas inférieur au propranolol pour prévenir les migraines.<sup>40</sup>

Le vérapamil (Isoptine et autres – F, B; Isoptin et autres – CH), un **antagoniste des canaux calciques**, a été un peu plus efficace qu'un placebo dans quelques petites études.<sup>41</sup>

Une combinaison de **simvastatine** (Zocor et autres – F, CH, B) et de **vitamine D** a été efficace pour prévenir les migraines dans une petite étude randomisée et contrôlée par placebo.<sup>42</sup>

À raison de 100-150 mg par jour, un **supplément alimentaire** contenant de la péta-site (Petadolex – USA) a réduit la fréquence des crises migraineuses de 36-60% dans deux études randomisées et contrôlées par placebo portant sur environ 300 patients,<sup>38</sup> mais cette substance a été associée à une toxicité hépatique.<sup>43</sup> La mélatonine (Circadin – F, CH, B), la riboflavine (vitamine B2), le citrate de magnésium, la coenzyme Q10 et la grande camomille ont aussi été efficaces pour prévenir les migraines dans de petites études randomisées et contrôlées par placebo.<sup>38,43,44</sup>



Les injections intramusculaires péricrâniennes de **toxine botulique de type A** (*onabotulinum-toxinA*; Botox et autres – F, CH, B) sont approuvées par la FDA pour la prévention des céphalées chez les adultes souffrant de migraine chronique ( $\geq 15$  céphalées/mois).<sup>45</sup> La toxine botulinique n'est pas recommandée pour la prévention des migraines épisodiques.

Un **dispositif de stimulation nerveuses électrique transcutanée** (Cefaly – USA) s'appliquant sur le front a été approuvé par la FDA pour la prévention des migraines épisodiques chez les adultes. Dans une petite étude, une utilisation quotidienne de 20 minutes pendant 3 mois a été modestement efficace pour réduire le nombre de jours de migraines par mois.<sup>46</sup>

## Références

- MacGregor EA. In the clinic. Migraine. Ann Intern Med 2013; 159:ITC5-1.
- Marmura MJ, et al. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. Headache 2015;55:3.
- Prior MJ, et al. A randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for treatment of migraine headache. Headache 2010;50:819.
- Suthisisang CC, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. Headache 2010;50:808.
- Suthisisang C, et al. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother 2007;41:1782.
- Chen C, et al. Differential pharmacokinetics of diclofenac potassium for oral solution vs immediate-release tablets from a randomized trial: effect of fed and fasting conditions. Headache 2015;55:265.
- Johnston MM, Rapoport AM. Triptans for the management of migraine. Drugs 2010;70:1505.
- Tullo V, et al. Frovatriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, multicenter, Italian study. Neurol Sci 2010;31 Suppl 1:S51.
- Law S, et al. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev 2016;4:CD008541.
- Onzetra Xsail – Poudre nasale de sumatriptan. Med Lett Drugs Ther, édition française 2016;38:106.
- Roberto G, et al. Triptans and serious adverse vascular events: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. Cephalalgia 2014;34:5.
- Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 2016 Aug 2 (epub). Accessible à: [http://secure.medicalletter.org/downloads/CYP\\_PGP\\_Tables.pdf](http://secure.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf). Consulté le 2 février 2017.
- FDA Public Health Advisory. Combined use of 5-hydroxytryptamine receptor agonists (triptans), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) may result in life-threatening serotonin syndrome. July 19, 2006. Last updated August 16, 2013. Accessible à: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm124349.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm124349.htm). Consulté le 2 février 2017.
- Rolan PE. Drug interactions with triptans: which are clinically significant? CNS Drugs 2012;26:949.
- Hilaire ML, et al. Treatment of migraine headaches with sumatriptan in pregnancy. Ann Pharmacother 2004;38:1726.
- Nezvalová-Henriksen K, et al. Triptan safety during pregnancy: a Norwegian population registry study. Eur J Epidemiol 2013;28:759.
- US National Library of Medicine. Drugs and Lactation Database (Lact-Med). Accessible à: <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>. Consulté le 2 février 2017.
- Láinez MJ, et al. Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. Eur J Neurol 2007;14:269.
- Lipton RB, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. Lancet Neurol 2010;9:373.
- Saper JR, Da Silva AN. Medication overuse headache: history, features, prevention and management strategies. CNS Drugs 2013;27:867.
- Tepper SJ. Medication-overuse headache. Continuum (Minneapolis) 2012;18:807.
- Silberstein SD, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012;78:1337.
- Loder E, et al. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. Headache 2012;52:930.
- Pringsheim T, et al. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review. Neurology 2008;70:1555.
- MacGregor EA, et al. Safety and tolerability of frovatriptan in the acute treatment of migraine and prevention of menstrual migraine: results of a new analysis of data from five previously published studies. Gend Med 2010;88.
- Mulleners WM, et al. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. Cephalalgia 2015;35:51.
- Diener HC, et al. Topiramate in migraine prophylaxis-results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol 2004;251:943.
- Ashtari F, et al. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. Acta Neurol Scand 2008;118:301.
- Silberstein S, et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. Headache 2009;49:1153.
- Diener HC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2007;27:814.
- SW Powers et al. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. N Engl J Med 2017;376:115.
- En bref – Avertissement contre l'utilisation du valproate pour la prévention de la migraine pendant la grossesse. Med Lett Drugs Ther, édition française 2013;35:53.
- Weston J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev 2016;11:CD010224.
- Dodick DW, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. Clin Ther 2009;31:542.
- Tarlaci S. Escitalopram and venlafaxine for the prophylaxis of migraine headache without mood disorders. Clin Neuropharmacol 2009;32:254.
- Young WB, et al. Duloxetine prophylaxis for episodic migraine in persons without depression: a prospective study. Headache 2013;53:1430.
- Bellantuono C, et al. The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. Hum Psychopharmacol 2015;30:143.
- Holland S, et al. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012;78:1346.
- Gales BJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for the prevention of migraines. Ann Pharmacother 2010;44:360.
- Stovner LJ, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. Cephalalgia 2014;34:523.
- Jackson JL, et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. PLoS One 2015;10:e0130733.
- Buettner C, et al. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: a randomized, controlled trial. Ann Neurol 2015;78:970.
- Tepper SJ. Nutraceutical and other modalities for the treatment of headache. Continuum (Minneapolis) 2015;21:1018.
- Gonçalves AL, et al. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:1127.
- Toxine botulinique pour traiter la migraine chronique. Med Lett Drugs Ther, édition française 2011;33:15.
- Un dispositif de stimulation nerveuse électrique transcutanée pour la prévention de la migraine. Med Lett Drugs Ther, édition française 2014;36:92.

L'ÉDITION de The Medical Letter, paraît chaque quinzaine. Abonnement annuel individuel (26 N°s),

pour la Suisse,	CHF 138.–	
pour l'étranger	CHF 145.–	€ 106.– (€ 66.–)*
Abonnement annuel institutionnel	CHF 159.–	
pour la Suisse	CHF 169.–	€ 124.–
pour l'étranger		

**Edition et abonnements:** Editions Médecine et Hygiène, Case postale 475, CH – 1225 Chêne-Bourg  
Tél. 022/702 93 11 – Fax 022/702 93 55 – E-mail: [abonnements@medhyg.ch](mailto:abonnements@medhyg.ch)

Toute reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement écrit et préalable de l'éditeur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite. Cette interdiction recouvre notamment l'utilisation de la revue, de nos ouvrages et des textes les composant par tout procédé tel que saisie et stockage dans une banque de données, reproduction ou transmission par quels que moyens et formes que ce soient : électronique, mécanique, photographique, photocomposition, cinématographique, magnétique, informatique, télématique, ainsi que par tout autre moyen existant ou à créer. En conclusion, toute représentation ou adaptation par quel que procédé que ce soit constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par le Code Pénal.