

La mélatonine en prévention des crises de migraine ?

Référence

Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, et al, Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptylin 25 mg and placebo for migraine prevention. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:1127-32. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313458

Analyse de

Louise Joly, assistante en Médecine Générale, Université de Liège

Question clinique

Quelle est l'efficacité de 3 mg de mélatonine versus 25 mg d'amitriptyline et versus placebo en prévention de la migraine chez l'adulte ?

Contexte

La migraine toucherait près de 15% de la population mondiale et pour un migraineux sur 4, la sévérité des crises entraînerait des retentissements socio-professionnels (1). Des traitements prophylactiques existent, diminuant la fréquence et la sévérité des crises, et améliorant la qualité de vie, tels que le topiramate, l'acide valproïque, le propranolol et le métoprolol (2). Cependant, près de la moitié des patients arrêteraient le traitement de fond de la migraine pour mauvaise tolérance ou effets indésirables trop importants (3). L'effet prophylactique de la mélatonine, dont les taux seraient abaissés chez les patients migraineux, a fait l'objet de plusieurs études aux résultats divergents (4-6). Une RCT évaluant l'efficacité et la tolérance de la mélatonine dans cette indication a été conduite au Brésil.

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion : adultes de 18 à 65 ans, femmes étant sous contraception ou ménopausées ; répondant aux critères de l'International Headache Society (7) : migraine avec ou sans aura depuis ≥ 1 an et ayant débuté < 50 ans ; crises > 4 jours/mois ou > 3 crises/mois (crise = accès de migraine > 30 minutes avec recours à une médication de secours)
- critères d'exclusion : grossesse, troubles psychiatriques passés ou en cours, HTA non contrôlée (PAS > 160 et/ou PAD > 90 mmHg à la 1^{ère} visite ou avant randomisation), prise antérieure de mélatonine, d'amitriptyline ou d'agomélatine, prise d'opioïdes, de dérivés de l'ergot ou de triptans > 10 jours/mois, prise d'analgésiques > 15 jours/mois depuis > 3 mois, consommation d'antiépileptiques, de bêta-bloquants, d'antidépresseurs tricycliques, d'antagonistes calciques, de bupropion ou de SNRI
- 178 patients migraineux recrutés auprès des médecins de 1^{ère} ligne, dans la population générale, par publicité et médias sociaux ; âge moyen de 36,6 à 37,2 ans, dont 74,7% de femmes ; migraine depuis 20,2 à 24,1 ans ; 7,2 à 7,3 crises par mois, consommation entre 4,2 et 4,6 doses d'analgésiques par semaine.

Protocole d'étude

- étude randomisée contrôlée, versus placebo, multicentrique, **en groupes parallèles** et double aveugle
- l'amitriptyline est choisie comme 2^{ème} comparateur en plus du placebo car la somnolence provoquée par la mélatonine pourrait éventer le double aveugle

- 2 phases :
 - phase 1 (observation) : pendant 1 mois, recueil par les patients des données de base : nombre de jours de migraine, intensité et durée des crises, quantité, dose et type d'analgésique de secours utilisé
 - phase 2 (traitement de 12 semaines) : les 178 patients randomisés sont répartis en 3 groupes : mélatonine 3 mg (n = 60), amitriptyline 25 mg (n = 59), placebo (n = 59) ; ils collectent les mêmes données qu'en phase 1 et notent tout effet indésirable
- les analgésiques de secours sont autorisés
- suivi 1 x/mois, sur base des notes des patients dans un journal
- exclusion de 18 patients après la randomisation
- 51 patients perdus de vue durant la phase 2 (amitriptyline : 19, mélatonine : 15, placebo : 17).

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : nombre de jours de migraine par mois des semaines 9 à 12 comparativement aux données de base (jour de migraine = présence de migraine > 30 minutes)
- critères de jugement secondaires : réduction en intensité, durée des crises, consommation d'analgésiques ; effets indésirables ; nombre de patients avec taux de réponse > 50% des semaines 9 à 12 versus données de base
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- critère de jugement primaire : réduction moyenne du nombre de jours/mois avec migraine versus données de base : -2,7 jours migraine/mois avec mélatonine 3 mg ; -2,1 jours migraines/mois avec amitriptyline 25 mg ; -1,1 jour migraine/mois avec le placebo ; l'efficacité sur la réduction du nombre de jours de migraine par mois avec la mélatonine est statistiquement significative versus placebo : $p = 0,009$ mais pas avec l'amitriptyline versus placebo : $p = 0,19$
- critères de jugement secondaires : versus données de bases, toutes les comparaisons atteignent le seuil de signification statistique ($p < 0,05$)
 - l'effet thérapeutique de la mélatonine et de l'amitriptyline est surtout marqué sur la réduction de la durée moyenne des crises : RR de -4,8 h (avec IC à 95% de -5,7 h à -3,9 h) et -4,4 h (avec IC à 95% de -5,1 h à -3,9 h) respectivement
 - le nombre de patients avec un taux de réponse > 50% est statistiquement significativement plus important dans le groupe mélatonine (54,4%) versus amitriptyline (39,1%) avec $p < 0,05$; et versus placebo (20,4%) avec $p < 0,01$
- le groupe amitriptyline a rapporté plus d'effets indésirables versus mélatonine et placebo ($p < 0,03$) ; l'effet indésirable le plus fréquent dans les 3 groupes est la somnolence ; bouche sèche, épigastralgies et constipation sont également relevés
- une perte pondérale significative est mise en évidence a posteriori dans le groupe mélatonine alors qu'un gain de poids statistiquement significatif est mis en évidence pour l'amitriptyline.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la mélatonine dosée à 3 mg est significativement supérieure au placebo dans la prophylaxie de la migraine de l'adulte, équivalente à l'amitriptyline 25 mg en termes d'efficacité mais mieux tolérée.

Financement de l'étude

Fond gouvernemental indépendant (FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) qui n'est pas intervenu dans la préparation du manuscrit.

Conflits d'intérêts des auteurs

Aucun n'est déclaré.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Les termes utilisés sont clairement définis selon des outils validés internationalement. Le nombre de patients inclus est adéquat. Aucun test statistique ne décrit la qualité de la randomisation par blocs même si les données démographiques post-randomisation semblent homogènes. Le double aveugle est respecté. La dose comparative d'amitriptyline est faible. Il s'agit, pour les auteurs, de la dose la mieux tolérée, avec le meilleur rapport coût-bénéfice et correspondant aux standards brésiliens. Des doses plus élevées auraient selon eux entraîné trop d'effets indésirables et de possibles déficiences, entraînant un possible **biais d'information**. Les essais qui ont établi l'efficacité prophylactique de l'amitriptyline versus placebo ont cependant utilisé des doses de 30 à 150 mg (8-10). De plus, une méta-analyse de 2010 n'a pas démontré dans ces études un nombre accru d'abandons sous amitriptyline (9). La dose de 30 mg n'a fait l'objet que d'une seule étude ancienne (8). La comparaison avec une molécule active de 1^{ère} intention comme le propranolol (10,11) ou avec une dose validée d'amitriptyline aurait été plus pertinente. Ceci dit, le taux de réponse à l'amitriptyline observé est compatible avec les résultats attendus (10). Il en va de même pour la réponse au placebo.

Le critère de jugement primaire fait partie des critères les plus largement utilisés dans l'évaluation des traitements de fond de la migraine (10). Nous pouvons regretter qu'un seuil de pertinence clinique n'ait pas été discuté, d'autant que selon l'IHS, un seuil de 50% de réduction est recommandé pour juger de l'efficacité d'une intervention, alors que les auteurs ont réalisé leurs calculs de puissance sur une réduction de 20%. Le nombre de sujets minimal par groupe est atteint pour la puissance calculée de l'étude. Il n'y a pas non plus d'information sur l'évaluation de l'adhérence aux médicaments. Les critères de jugement secondaires choisis sont appropriés et se retrouvent dans les études sur le même sujet (4,5,10,12).

Bien que non défini au préalable comme critère de jugement, les auteurs constatent une perte pondérale sous mélatonine versus placebo et versus amitriptyline. Ils en ont trouvé l'explication physiologique dans la littérature... chez des animaux.

Enfin, le nombre de perdus de vue est réparti de façon homogène. Selon les groupes, entre 69 et 75% des sujets ont fini l'étude. Les sorties d'étude ont été pour la plupart motivées par les effets indésirables. Les données de ces patients ont été traitées selon 3 méthodes statistiques adéquates.

Interprétation des résultats

Cette étude montre que la mélatonine 3 mg est plus efficace que le placebo pour réduire la fréquence des crises de migraine. On ne peut se prononcer quant à une comparaison avec un dosage actif car elle n'a pas été comparée avec l'amitriptyline aux dosages validés (30 voire 50 mg/j à 150 mg/j).

La sécrétion de mélatonine est influencée par l'environnement, en particulier par les conditions de luminosité et d'ensoleillement (13). Les conditions d'ensoleillement étant différentes au Brésil et en Belgique, il faudra prouver que les résultats observés en termes d'efficacité et d'effets indésirables dans cette étude sont transposables sous nos latitudes (14,15).

La mélatonine ne semble pas entraîner de prise de poids. Cette observation est pertinente car le gain pondéral est d'une part associé à une augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises migraineuses et d'autre part parce qu'il entraîne une compliance moindre (16).

Les effets prophylactiques de la mélatonine ont déjà fait l'objet de 2 études pilotes non contrôlées aux résultats positifs. L'une, publiée en 2004 et dont un des auteurs a participé à la présente RCT, avait inclus 40 patients et étudié la capacité de 3 mg de mélatonine à réduire > 50% le nombre de jours de migraine/mois après 3 mois (5). 78% des patients avaient atteint ce critère, ce qui est plus optimiste que les données de l'étude actuelle (54%). La réduction de la fréquence des crises versus données de base avait été étudiée en tant que critère secondaire et s'était révélée plus importante

que dans la RCT de Gonçalves et al. ($p < 0,001$). Une 2^{ème} étude grecque (2016) a suivi pendant 6 mois l'évolution de la fréquence des crises de migraine après administration quotidienne de 4 mg de mélatonine chez 49 patients (12). Elle en a montré une réduction significative ($p < 0,001$). Comparées à la RCT discutée ici, ces différences peuvent s'expliquer par le protocole non contrôlé, le nombre restreint de patients et par le fait que les sujets savaient qu'ils recevaient à coup sûr une molécule active. La réduction de la durée, de l'intensité des crises et de la consommation d'analgésiques sont quant à elles superposables.

Par contre, une RCT norvégienne menée en 2010 avec 2 mg de mélatonine à libération prolongée n'avait pas montré de différence par rapport au placebo (4). Un des auteurs de la présente étude en a critiqué la méthodologie (6), arguant qu'elle était trop courte (8 semaines) et de puissance insuffisante ($n = 48$). La mélatonine apparaissait sous-dosée dans une population nordique soumise à un rythme circadien particulier.

Conclusion de Minerva

Cette RCT brésilienne de bonne qualité méthodologique montre qu'après 3 mois la mélatonine 3 mg réduit significativement la fréquence des crises de migraine chez l'adulte par rapport au placebo. Cette étude ne permet cependant pas une comparaison versus amitriptyline aux dosages standards validés dans cette indication (30 voire 50 mg/j à 150 mg/j). Par contre, elle met en évidence sa bonne tolérance et l'absence de gain pondéral, contrastant avec les effets des tricycliques. Ceci pourrait améliorer la compliance des patients et éviter le cercle vicieux gain pondéral/migraine. L'efficacité de cette dose de mélatonine sur une population européenne reste à évaluer.

Pour la pratique

Le GPC de Domus Medica (2010) et de la SSMG (2011) (11), dont les messages sont confirmés par les fiches de transparence (FT) du CBIP mises à jour en 2017 (17), recommandent dans le traitement préventif de la migraine l'utilisation du propranolol (40 à 240 mg/j) ou du métoprolol (50 à 200 mg/j) en 1^{ère} intention (GRADE 1A) car ils sont les mieux documentés, en complément d'une bonne hygiène de vie, pour les patients présentant ≥ 2 jours de migraine/mois ou avec ≥ 4 crises/mois avec impact sur la qualité de vie (11). Une dose de 120 à 240 mg/j semble être la plus efficace, mais la dose efficace sera recherchée en débutant avec un dosage faible et en titrant progressivement si nécessaire à condition qu'aucun effet indésirable n'apparaisse (18). Les auteurs rappellent qu'il est indispensable de mesurer la pression artérielle et le pouls avant d'initier les bêta-bloquants. Le traitement sera jugé efficace si une diminution de 50% du nombre de crises de migraine est observée sur une durée de 3 mois. Si les bêta-bloquants sont contre-indiqués, du topiramate (25 à 100 mg/j) peut être envisagé (GRADE 2A). Les auteurs soulignent les risques tératogènes potentiels ainsi que les interactions avec la contraception hormonale pour le topiramate. Les fiches de transparence ajoutent l'amitriptyline (50 à 150 mg/j) et la flunarizine (5 à 10 mg/j) comme option thérapeutique complémentaire. Les membres du jury de consensus de l'INAMI (19) complètent cette liste d'option en citant le valproate de sodium (500 à 1800 mg/j) en 1^{ère} intention. Ces messages sont confirmés plus récemment par la Revue Prescrire (10,18) qui rappelle que l'acide valproïque est à écarter en cas de grossesse.

L'étude analysée dans cet article ne permet pas à elle seule de remettre ces recommandations en cause mais elle invite à évaluer l'efficacité de la mélatonine versus autres options thérapeutiques recommandées actuellement dans des études ultérieures.

Références voir site web