



# Prévention de la migraine épisodique : pas de traitement clairement supérieur

### Référence

Damen JA, Yang B, Idema DL, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of episodic migraine headache: a systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2025;178:369-80. DOI: 10.7326/ANNALS-24-00315

### Analyse de

Mohamed Ismail Saubry,  
médecin généraliste  
Absence de conflits  
d'intérêt avec le sujet.

### Question clinique

Chez les patients souffrant de migraine épisodique, quels traitements pharmacologiques prophylactiques (sélectionnés sur base d'une efficacité vs placebo démontrée) sont les plus efficaces et/ou les mieux tolérés lorsqu'on les compare indirectement (et, plus rarement, directement) entre eux ?

### Contexte

La migraine est une affection neurologique fréquente, touchant environ 12% de la population mondiale, avec une nette prédominance féminine (1). La forme épisodique se caractérise par des crises récurrentes durant de 4 heures à 3 jours, survenant le plus souvent une à deux fois par mois, séparées par des périodes asymptomatiques (2). Plusieurs approches pharmacologiques et non pharmacologiques, discutées dans Minerva, ont été évaluées dans le but de réduire la fréquence et l'intensité des crises. Parmi elles, le topiramate s'est montré supérieur au placebo (3,4), la dexaméthasone administrée par voie parentérale en ajout au traitement classique de la crise de migraine sévère présente une efficacité modérée (5,6), et les antidépresseurs tricycliques, notamment l'amitriptyline, se révèlent plus efficaces que le placebo et que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, bien que leurs effets indésirables soient plus fréquents (7,8). D'autres interventions, telles que la combinaison de thérapie cognitivo-comportementale et de bêta-bloquant (9,10) ou la mélatonine à la dose de 3 mg (11,12), ont également montré des résultats prometteurs. Dans ce contexte, une nouvelle synthèse méthodique a cherché à hiérarchiser ces options selon leur efficacité et leur tolérance (13).

## Résumé

### Méthodologie

Revue systématique de la littérature avec méta-analyse en réseau.

### Sources consultées

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central et Register of Controlled Trials
- études publiées jusqu'en avril 2024.

### Études sélectionnées

- RCTs revues par les pairs évaluant l'efficacité ou la nocivité d'un traitement pharmacologique pertinent, comparé à un autre traitement pharmacologique, à une association de traitements pharmacologiques ou à un placebo
- en soins ambulatoires
- études mixtes migraine épisodique/chronique incluses si  $\geq 80\%$  d'épisodique
- durée minimale des essais : 12 semaines

- au total, 85 publications décrivant 61 études incluses dans la méta-analyse en réseau évaluant 16 traitements pharmacologiques
  - interventions comparées : seules des molécules/classe avec efficacité vs placebo déjà démontrée ont été retenues :
    - CGRP-mAbs (eptinézumab, érénumab, frémanézumab, galcanézumab)
    - gépants (atogépant, rimegépant)
    - anti-épileptiques (topiramate; valproate/divalproex)
    - antidépresseurs (TCA : amitriptyline; SSRI/SNRI : fluoxétine, venlafaxine)
    - $\beta$ -bloquants (propranolol, métoprolol)
    - ARA-II (candésartan, telmisartan) et IEC (lisinopril : données limitées)
    - combinaison topiramate + amitriptyline dans quelques essais.

#### *Population étudiée*

- adultes > 18 ans, avec migraine épisodique (< 15 jours de migraine/mois)
- ont été exclus, les patients ayant des antécédents de surconsommation de médicaments (12 études), ayant connu plus d'un échec thérapeutique antérieur (31 études), ayant utilisé un traitement préventif quelconque au cours de la période précédant l'inclusion dans l'étude originale (27 études) ou utilisant fréquemment des opioïdes (19 études) ou des triptans (14 études)
- au total, 20 680 patients, population majoritairement féminine (médiane 84%), d'âge médian 41 ans avec une fréquence médiane des céphalées de 7,8 jours/mois (IQR 6,1-9,0).

#### **Mesure des résultats**

- fréquence des migraines : réduction  $\geq 2$  jours/mois
- durée des migraines : réduction  $\geq 2$  heures/attaque
- visites aux urgences : réduction  $\geq 2\%$  de risque absolu/mois
- jours de prise de traitement aigu : réduction  $\geq 4$  jours/mois
- handicap (**MIDAS**) : réduction  $\geq 3$  points
- fonction physique (**MPFID/MFIQ**) : amélioration  $\geq 3$  points (MPFID) ou  $\geq 1$  point sur l'échelle MFIQ 25 points
- qualité de vie – **MSQ (Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire)**
  - MSQ-EF (emotional function) : augmentation  $\geq 4$  points
  - qualité de vie – MSQ RP-P (role-function-preventive) : augmentation  $\geq 3$  points
  - qualité de vie – MSQ RF-R (role function-restrictive) : augmentation  $\geq 2$  points
- arrêts pour effets indésirables : différence absolue de risque > 5%
- méthodes d'analyse
  - méta-analyses en réseau aléatoires si  $\geq 10$  études par outcome ; Peto OR pour issues dichotomiques avec conversion en différences absolues de risque (DAR).

#### **Résultats**

- fréquence des jours de migraine (52 études ; 13 818 participants) :
  - aucune différence cliniquement importante entre classes (la plupart des comparaisons : DM comprise entre -1,5 et +1,5 j/mois, différence minimale cliniquement importante (MCID) = 2)
  - évidences modérées : pas de différence des anticorps monoclonaux antagonistes du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP-mAbs) vs gépants (DM de 0,40 j/mois, IC à 95% de -1,67 à 0,87) ;  $\beta$ -bloquants vs valproate (DM de 0,19 j/mois, IC à 95% de -1,56 à 1,18)
  - évidences faibles : pas de différence vs topiramate (CGRP-mAbs : DM de 0,80 (-1,31 ; -0,28), gépants : DM de 0,37 (-1,13 ; 0,40),  $\beta$ -bloquants : DM de 0,60 (-1,97 ; 0,77)) ; amitriptyline  $\approx$  topiramate (DM de 0,21 (-0,95 ; 0,53)) (*NB : les signes négatifs indiquent un avantage du traitement en colonne ; les amplitudes restent < MCID.*)
- durée des crises ( $\geq 2$  h/attaque) :

- ISRS/IRSN vs amitriptyline : DM de -6,11 heures avec IC à 95% de -9,53 à -2,69 (certitude faible ; N = 1)
- visite aux urgences : aucune étude ne rapportait ce critère de jugement
- invalidité (score MIDAS, plus bas = mieux) :
  - CGRP-mAbs vs gépants (antagonistes du récepteur du CGRP (peptide lié au gène de la calcitonine) : DM de -4,12 points avec IC à 95% de -9,30 à 1,05 (niveau de certitude faible)
- qualité de vie (MSQ RFR, plus haut = mieux) :
  - CGRP-mAbs vs gépants : DM de 2,25 points avec IC à 95% de -0,85 à 5,34
- arrêts pour effets indésirables :
  - bêta-bloquants vs topiramate : différence absolue de risque (DAR) de -0,157 avec IC à 95% de -0,190 à -0,101
  - CGRP-mAbs vs topiramate : DAR de -0,162 avec IC à 95% de -0,184 à -0,128
- économie de la santé (USA) :
  - CGRP-mAbs (concerne des patients ayant déjà eu au moins un échec de traitement prophylactique) vs « pas de traitement » : valeur intermédiaire (ICER  $\approx$  146 000–154 000 \$/QALY ; certitude faible)
  - gépants (vs placebo) : faible valeur (ICER  $\approx$  457 000–895 000 \$/QALY ; certitude faible).

### Conclusion des auteurs

Aucune donnée de haute certitude ne permettait de conclure à la supériorité d'un traitement pharmacologique préventif de la migraine épisodique par rapport à un autre. Les preuves disponibles étaient dans l'ensemble insuffisantes ou de faible certitude.

### Financement de l'étude

American College of Physicians.

### Conflit d'intérêts

Les conflits d'intérêts n'ont pas été rapportés dans l'article original.

## Discussion

### Évaluation de la méthodologie

La méta-analyse en réseau a été enregistrée sur PROSPERO et est globalement bien conduite et suit les recommandations PRISMA. Les critères de jugement retenus, définis selon le Clinical Guidelines Committee, sont cliniquement pertinents, centrés à la fois sur les caractéristiques de la migraine (durée, fréquence) et sur son impact fonctionnel (qualité de vie, activité physique). Le risque de biais a été évalué à l'aide du revised Cochrane Risk of Bias tool. 19 études à bas risque de biais, 20 avec « quelques préoccupations », 22 à haut risque (perdus de vue, non-ITT, etc.). La randomisation et la mesure des critères de jugement sont le plus souvent bien conduites, mais de nombreux essais présentent des biais liés aux données manquantes, à des écarts par rapport aux interventions prévues ou à la sélection des résultats rapportés. Les études sur les anticorps anti-CGRP et les gépants affichent un profil de biais plus favorable, tandis que celles sur l'amitriptyline, le valproate et certains bêta-bloquants sont plus fréquemment associés à un risque de biais élevé. Les analyses ont été répétées après exclusion des études à haut risque de biais, et l'analyse en réseau n'a été réalisée que lorsque plusieurs études examinaient des classes médicamenteuses comparables avec une hétérogénéité acceptable ( $I^2 < 60\%$ ). Une hétérogénéité clinique (de doses/durées et définitions des critères de jugement) et des violations possibles de transitivité (antécédents de prophylaxie préalable dans environ la moitié des essais) ont été constatées.

## Évaluation des résultats

Les critères d'évaluation retenus dans cette méta-analyse sont cohérents avec les objectifs d'un traitement prophylactique de la migraine, en s'intéressant à la fréquence des crises, à la qualité de vie et à la tolérance. La durée minimale de suivi de douze semaines paraît appropriée pour évaluer un phénomène chronique comme la migraine. La population incluse semble par ailleurs représentative de celle rencontrée en pratique courante. Les analyses comparatives n'ont pas mis en évidence de supériorité nette d'une classe médicamenteuse sur une autre lorsque l'on considère l'ensemble des critères d'évaluation. Il est à noter que cette méta-analyse ne s'est intéressée qu'aux traitements pharmacologiques, sans inclure des approches non médicamenteuses telles que la thérapie comportementale ou les différentes méthodes de relaxation qui peuvent pourtant jouer un rôle complémentaire dans la prise en charge des patients souffrant de migraine épisodique. Bien qu'ayant répertorié 16 traitements pharmacologiques, la dexaméthasone et mélatonine, analysées précédemment dans Minerva (5,6,11,12), ne sont pas reprises. Le topiramate semble moins bien toléré, avec davantage d'arrêts de traitement pour effets indésirables par rapport aux bêta-bloquants et aux anticorps monoclonaux anti-CGRP. Le clinicien appréciera de savoir que les effets indésirables rapportés sont pour le topiramate : paresthésies (fréquentes), diarrhée, labilité émotionnelle, pollakiurie ; pour les β-bloquants/ARA-II : fatigue, vertiges, paresthésies ; pour les CGRP-mAbs : réactions au point d'injection ; pour le valproate : douleurs, vertiges, diarrhée, vomissements ; pour les gépants/amitriptyline : pas d'EI « > 10% » récurrents dans cette abstraction. Les CGRP-mAbs, comparés aux gépants, ont par ailleurs montré une amélioration de la qualité de vie et de l'incapacité liée à la migraine. Certains traitements évalués, notamment les IEC et les sartans, ne disposent pas d'indication officielle pour la prophylaxie de la migraine en Belgique. Les résultats observés vont dans le même sens que des données publiées dans une méta-analyse en 2015 (14), mais la solidité des preuves reste limitée. De nouvelles études sont nécessaires pour mieux documenter leur efficacité dans cette indication. Enfin, le coût élevé et la disponibilité restreinte des traitements les plus récents, en particulier les CGRP-mAbs et les gépants, peuvent freiner leur utilisation en première intention dans le contexte belge.

## Que disent les guides de pratique clinique ?

Selon les recommandations belges, un traitement prophylactique est indiqué si le patient présente au moins deux jours de migraine par mois gênant ses activités, malgré un traitement de crise optimal, et s'il est prêt à une médication quotidienne (GRADE 1C) (2,15). Le traitement prophylactique permet de réduire la fréquence et l'intensité des crises, sans toutefois les éliminer complètement. Selon l'International Headache Society, une diminution d'environ 50% du nombre de jours migraineux constitue un critère de succès (16). Les bêta-bloquants, principalement le métoprolol et le propranolol, sont recommandés en première intention (GRADE 1A) et ont l'indication mentionnée dans leur RCP. En cas de contre-indication, le topiramate peut être envisagé (GRADE 2A). L'acide valproïque et l'amitriptyline disposent également de preuves d'efficacité, mais leur utilisation est limitée par les effets indésirables et les contre-indications, notamment pendant la grossesse. Le lisinopril, le candésartan et la venlafaxine montrent une efficacité possible mais reposant sur des preuves limitées (2,15). La HAS en France formule des recommandations similaires (17) : aucune molécule ne s'est montrée supérieure aux autres (grade A), et le choix du traitement doit tenir compte du profil du patient et des effets indésirables, avec le propranolol, le métoprolol, l'oxétorone ou l'amitriptyline comme options de première intention. Le CBIP rappelle que l'efficacité d'un traitement prophylactique ne peut être appréciée qu'après 2 à 3 mois. Sa pertinence doit être régulièrement réévaluée avec le patient, par exemple à l'aide d'un agenda des céphalées. Selon les recommandations belges pour la migraine chez l'adulte, un arrêt progressif peut être envisagé après 6 à 12 mois de traitement efficace (15).

## Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse en réseau, globalement bien conduite méthodologiquement, ne montre pas de supériorité claire d'une classe médicamenteuse sur une autre pour la prophylaxie de la migraine. Les résultats reposent sur des critères cliniquement pertinents, mais la qualité méthodologique des études primaires reste variable, avec un risque de biais souvent lié aux données manquantes.

## Références

1. Supiot F. La migraine en 2009 : de la crise au traitement. *Rev Méd Brux* 2009;30:217-472)
2. Van Leeuwen E, Paemeleire K, Van Royen P, et al. Prise en charge de la migraine au cabinet du médecin généraliste. *SSMG/Domus Medica*, 2011. Ebpracticenet, mise à jour par le producteur : 16/05/2012.
3. Umbach I. Topiramate pour le traitement préventif de la migraine? *MinervaF* 2004;3(10):161-3.
4. Brandes JL, Saper JR, Diamond M et al. Topiramate for migraine prevention. *JAMA* 2004;291:965-73. DOI: 10.1001/jama.291.8.965
5. Vanwelde A. La dexaméthasone pour prévenir les récurrences migraineuses ? *MinervaF* 2010;9(1):8-9.
6. Colman I, Friedman BW, Brown MD, et al. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ* 2008;336:1359-61. DOI: 10.1136/bmj.39566.806725.BE
7. Chevalier P, Vanwelde A. Antidépresseurs et céphalées chroniques. *MinervaF* 2011;10(8):93-4.
8. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c5222. DOI: 10.1136/bmj.c5222
9. Vanwelde A. Une thérapie comportementale en prévention des crises migraineuses fréquentes ? *Minerva Analyse* 28/09/2012.
10. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c4871. DOI: 10.1136/bmj.c4871
11. Joly L. La mélatonine en prévention des crises de migraine ? *MinervaF* 2017;16(5):115-8.
12. 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
13. Damen JA, Yang B, Idema DL, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of episodic migraine headache: a systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2025;178:369-80. DOI: 10.7326/ANNALS-24-00315
14. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS One* 2015;10:e0130733. DOI: 10.1371/journal.pone.0130733
15. Répertoire Commenté des Médicaments. Antimigraineux. Médicaments prophylactiques. CBIP, janvier 2026. Disponible sur : [https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8905093&view=pvt&vmp\\_group=48314](https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8905093&view=pvt&vmp_group=48314)
16. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2018;38:815-32. DOI: 10.1177/0333102418758283
17. Haute Autorité de la Santé. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. HAS, Octobre 2002. Mis en ligne le 1/12/2006.