# en ligne sur / on line on www.em-consulte.com/ www.sciencedirect.com

# **Dossier thématique**

# Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la migraine chez l'adulte : traitement préventif

A. Ducros<sup>1</sup>, G. Demarquay<sup>2</sup>, E. Donnet<sup>3</sup>

Disponible sur internet le : 20 octobre 2022

- 1. Gui-de-Chauliac hospital, CHU de Montpellier, university of Montpellier, department of neurology, 34000 Montpellier, France
- 2. Neurological hospital, neuroscience research center (CRNL), Inserm U1028, CNRS UMR5292, Lyon, France
- 3. Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, FHU INOVPAIN, hôpital de La Timone, Marseille, France

#### Correspondance :

G. Demarquay, Neurological hospital, neuroscience research center (CRNL), Inserm U1028, CNRS UMR5292, Lyon, France. genevieve.demarquay@chu-lyon.fr

# Résumé

La société française d'étude des migraines et des céphalées (SFEMC) a actualisé les recommandations pour la prise en charge de la migraine. L'initiation d'un traitement prophylactique est recommandée chez les patients : utilisant 8 jours ou plus par mois depuis au moins trois mois de médicaments de crise ; souffrant de migraine chronique, de migraine sévère ; ayant une échelle HIT à 60 ou plus et/ou les patients avec des crises de migraine invalidantes malgré l'optimisation du traitement de crise. L'objectif de cet article est de faire une mise au point sur les recommandations concernant le traitement préventif pharmacologique de la migraine épisodique et chronique.

# Summary

2021 Revised guidelines of the french headache society for the diagnosis and management of migraine in adults-Preventive treatment

The french society for the study of migraine and headache (SFEMC) has updated migraine management guidelines. Prophylactic treatment is recommended for patients: who use medication 8 or more days per month for at least 3 months, with chronic migraine, severe migraine, with a HIT scale of 60 or more and/or patients with disabling migraine attacks despite optimization of attack treatment. This article explains the quidelines for pharmacological preventive treatment of episodic and chronic migraine.



# **Introduction**

La Société française d'étude des migraines et céphalées (SFEMC) a actualisé les recommandations afin de fournir aux professionnels de santé des recommandations pratiques et actualisées pour optimiser le diagnostic et le traitement de la migraine, dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients [1,2,3]. L'objectif de cet article est de faire une mise au point sur les recommandations concernant le traitement préventif pharmacologique de la migraine (*figure 1*).

# Quels sont les objectifs du traitement prophylactique de la migraine ?

Le traitement préventif vise à réduire les jours de migraine mensuels d'au moins 50 % dans la migraine épisodique et d'au moins 30 % dans la migraine chronique. La prophylaxie vise également à réduire la consommation de traitements de crise, l'intensité et la durée des crises et à améliorer la qualité de vie. Pour la migraine avec aura, l'objectif est également de réduire la fréquence, la durée et la gravité des auras, mais on manque d'études de qualité sur l'efficacité des médicaments spécifiquement destinés à cet effet.

# Quels sont les traitements efficaces pour la prophylaxie de la migraine ?

Les médicaments oraux dont l'efficacité a été démontrée dans la prophylaxie de la migraine sont notés dans le tableau I. Une large méta-analyse a montré l'efficacité dans la prévention de la migraine épisodique dans au moins trois essais contrôlés randomisés contre placebo pour l'amitriptyline, la flunarizine, le métoprolol, le pizotifène, le propranolol, le topiramate et le valproate [4]. Les médicaments efficaces dans la migraine épisodique avec moins de 3 essais contrôlés randomisés contre placebo montrant une efficacité, et disponibles en France, incluent plusieurs bêta-bloquants (aténolol, bisoprolol, timolol) et deux autres antihypertenseurs (lisinopril, candesartan), un antiépileptique (lévétiracetam), un antidépresseur (venlafaxine) et l'oxétorone. De plus, des preuves de qualité moyenne soutiennent l'utilisation de la lamotrigine dans la prophylaxie de la migraine avec aura (mais pas dans la migraine sans aura). Les traitements prophylactiques injectables sont :

- d'une part les anticorps monoclonaux anti-CGRP et anti-récepteur du CGRP (CGRP-MAB) dans la migraine épisodique et chronique;
- d'autre part la toxine Onabotulinum de type A dans la migraine chronique mais pas de la migraine épisodique.

# **Antihypertenseurs**

# Beta-bloquants

Des études de haute qualité montrent que le propranolol, le bêta-bloquant le plus étudié, est efficace dans la migraine épisodique [5]. Une méta-analyse récente de quatre études non contrôlées par placebo suggère que le propranolol pourrait également avoir un effet bénéfique dans la migraine chronique, avec une efficacité comparable à celle de l'acide valproïque et de la flunarizine [5]. Parmi les autres anti-hypertenseurs, le niveau de preuve concernant l'efficacité (diminution de la fréquence des crises) dans la migraine épisodique est élevé pour le métoprolol, et moindre et moins étudié pour l'aténolol, le bisoprolol et le timolol [5].

# Autres anti-hypertenseurs

Deux essais contrôlés par placebo ont montré que le candésartan 16 mg est supérieur au placebo et non inférieur au propranolol dans la migraine épisodique [6,7]. Le candésartan s'est révélé efficace dans la migraine chronique dans un seul essai contrôlé randomisé [6]. Les résultats d'un seul essai pour chaque médicament montrent que le telmisartan [8] et le lisinopril [9] étaient positifs dans la migraine épisodique.

#### **Flunarizine**

Les résultats de deux méta-analyses montrent que la flunarizine, un inhibiteur des canaux calciques sans influence sur la pression artérielle, est efficace dans la prophylaxie de la migraine épisodique [4,10]. La flunarizine a également montré son efficacité dans la migraine chronique dans un seul essai randomisé non contrôlé par placebo [11]. La flunarizine peut induire un syndrome parkinsonien, dont le risque augmente avec l'âge avancé, la présence de comorbidités, l'exposition à des doses élevées et une durée d'exposition plus longue [12]. En France, la prescription de la flunarizine est limitée à 6 mois.

### **Antiépileptiques**

Le topiramate et l'acide valproïque sont les antiépileptiques les plus étudiés dans la prophylaxie de la migraine avec pour ces deux molécules un haut niveau de preuve d'efficacité dans la migraine épisodique [4]. Le topiramate à 100 mg/jour a une efficacité clairement démontrée dans la prévention de la migraine chronique, avec ou sans surconsommation de médicaments (voire pour revue [13]). Le valproate de sodium peut avoir une efficacité dans la migraine chronique [14,15]. Il faut tenir compte du risque tératogène pour ces deux molécules (risque malformatif et risque cognitif) [16]. Lors de la rédaction de l'article en juin 2022, l'ANSM vient de diffuser une alerte sur les risques de troubles autistiques et troubles intellectuels chez les enfants nés de femme exposées au topiramate durant la grossesse [17]. Au moment de la rédaction de cet article, l'ANSM prévoit pour les femmes en âge de procréer une prescription annuelle par un neurologue ou pédiatre avec signature d'un protocole de soin. Nous invitons le lecteur à vérifier les mises à jour par l'ANSM.

Deux méta-analyses ont montré que le lévétiracétam était efficace dans la migraine épisodique [4,18]. Le lévétiracétam a également montré son efficacité dans la migraine chronique dans une étude, mais était inférieur à l'acide valproïque [15]. Actuellement, le lévétiracétam est peu utilisé dans la prophylaxie de la migraine en France.



	DECOMMANDATIONS DOLLD LA DROBLEVI AVIE DU ADMACOLOGIOLIE DE LA MICRAINE	FOR
	RECOMMANDATIONS POUR LA PROPHYLAXIE PHARMACOLOGIQUE DE LA MIGRAINE  Déterminer l'éligibilité de chaque patient à une prophylaxie sur la base de la préférence du patient, du journal ou du	FOR
(T15	calendrier des jours	
	de migraine, des critères de migraine sévère et de migraine chronique, des échelles HIT-6 et HAD.	Fo
T16	Initier un traitement prophylactique chez tout patient	
	a. utilisation de médicaments de crise 8 jours ou plus par mois depuis au moins trois mois	
	b. avec une migraine sévère selon les critères français	
	c. avec une migraine chronique selon les critères ICHD-3	Fo
	d. avec une échelle HIT-6 de 60 ou plus	10
	e. avec des crises de migraine invalidantes malgré l'optimisation du traitement de crise	
	EN CE QUI CONCERNE L'ÉDUCATION DES PATIENTS ET LE PLAN DE SUIVI OPTIMAL.	
117	Expliquer les objectifs du traitement prophylactique de la migraine.	
	<ul> <li>a. L'objectif est de réduire les jours de migraine mensuels de 50 % dans le cas de la migraine épisodique et de 30 % dans le cas de la migraine chronique.</li> </ul>	
	b. L'efficacité sera jugée au cours du troisième mois de traitement (semaines 8-12).	
	c. La prophylaxie vise également à réduire la consommation de traitements de crise, l'intensité et la durée des crises, et à	Fo
	améliorer la qualité de vie.	
	d. L'échec peut être dû à une efficacité et/ou des effets indésirables.	
410	Commencez une prophylaxie orale en monothérapie et à faible dose, et augmentez-la progressivement pour atteindre la dose	
	quotidienne optimale, en tenant compte des effets secondaires possibles.	Fo
110	Expliquez que l'observance du traitement prophylactique est obligatoire.	
-	Le cas échéant, prescrivez une dose quotidienne unique pour améliorer l'observance.	Fo
	EN TANT QUE PROPHYLAXIE DE PREMIÈRE LIGNE DE LA MIGRAINE ÉPISODIQUE,	
20	Prescrire le propranolol ou le métoprolol comme médicament de première intention chez tout patient approprié souffrant de	Fo
	migraine épisodique, en raison du haut niveau de preuve de leur efficacité.	
21	Prescrire l'amitriptyline, le candésartan ou le topiramate (si contraception hautement efficace) en première intention chez les	
	patients souffrant de migraine épisodique avec une contre-indication aux bétabloquants, en fonction des préférences du	Fo
	patient et de ses comorbidités.	
	EN TANT QUE PROPHYLAXIE DE PREMIÈRE INTENTION DE LA MIGRAINE CHRONIQUE,	
22	Prescrire le topiramate comme médicament de première intention chez tout patient souffrant de migraine chronique, en	
	raison du haut niveau de preuve de son efficacité (si femme en âge de procréer, s'assurer d'une contraception hautement	Fo
	efficace).	
23	Prescrire une autre prophylaxie recommandée chez les patients souffrant de migraine chronique avec une contre-indication	
	au topiramate, en fonction des préférences du patient et de ses comorbidités.	Fo
T24	Chez les patients souffrant de migraine chronique et de céphalées dues à la surconsommation de médicaments, prescrire un	Fo
	médicament prophylactique de première intention et conseiller une diminution du médicament de crise surconsommé.	ю
	POUR ÉVALUER ET ADAPTER LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE,	
25	Évaluer l'efficacité, la tolérance, l'observance et le fardeau de la migraine par un entretien, l'examen du calendrier et	
	l'utilisation systématique des échelles HIT-6 et HAD à chaque visite. L'efficacité de la prophylaxie doit être évaluée après le	Fo
	troisième mois de traitement, sauf pour la toxine botulinique A dont l'efficacité doit être évaluée après 6 mois.	
26	En cas d'efficacité et de bonne tolérance, poursuivre la prophylaxie pendant 6-12 mois, puis diminuer lentement avant	
	d'envisager l'arrêt. Reprendre le même traitement si la fréquence des crises augmente à nouveau pendant la diminution ou	Fo
	après l'arrêt.	
27	En cas d'efficacité et/ou de tolérance insuffisante, choisir une ou plusieurs stratégies pour optimiser la prophylaxie, et	
	éduquer le patient :	
	a. Vérifiez l'observance	
	<ul> <li>b. Vérifiez la surconsommation de médicaments, notamment d'analgésiques pour des douleurs autres que les migraines.</li> </ul>	Fo
	c. En cas d'efficacité insuffisante et de bonne tolérance, augmenter les doses quotidiennes jusqu'à la dose maximale	
	recommandée avec une tolérance acceptable.	
	d. Passez à une autre prophylaxie.	
	CONCERNANT LE CHANGEMENT DE PROPHYLAXIE DANS LA MIGRAINE ÉPISODIQUE,	
-	Après l'échec de la première prophylaxie dans la migraine épisodique, choisir un deuxième médicament recommandé, en	
28	fonction des préférences et des comorbidités du patient.	Fo
20	Après l'échec de deux médicaments prophylactiques chez les patients ayant moins de 8 jours de migraine par mois, choisir un	
_	autre médicament recommandé en fonction des préférences et des comorbidités du patient.	Fo
	Après l'échec d'au moins deux traitements prophylactiques chez les patients présentant au moins 8 jours de migraine	
30		Fo
30	mensuelle, prescrire un CGRP-MAB choisi parmi l'erenumab, le tremanezionab et le galcanezionab, en tonction des	
30	mensuelle, prescrire un CGRP-MAB choisi parmi l'érénumab, le fremanézumab et le galcanézumab, en fonction des préférences du patient	1000
30	préférences du patient.	
	préférences du patient.  CONCERNANT LE CHANGEMENT DE PROPHYLAXIE DANS LA MIGRAINE CHRONIQUE	
	préférences du patient.  CONCERNANT LE CHANGEMENT DE PROPHYLAXIE DANS LA MIGRAINE CHRONIQUE  Après l'échec de la première prophylaxie orale dans la migraine chronique, choisir un deuxième médicament recommandé	
31	préférences du patient.  CONCERNANT LE CHANGEMENT DE PROPHYLAXIE DANS LA MIGRAINE CHRONIQUE  Après l'échec de la première prophylaxie orale dans la migraine chronique, choisir un deuxième médicament recommandé par voie orale, en fonction du profil du patient, de ses comorbidités et de ses préférences.	
31	préférences du patient.  CONCERNANT LE CHANGEMENT DE PROPHYLAXIE DANS LA MIGRAINE CHRONIQUE  Après l'échec de la première prophylaxie orale dans la migraine chronique, choisir un deuxième médicament recommandé par voie orale, en fonction du profil du patient, de ses comorbidités et de ses préférences.  Après échec d'au moins deux traitements oraux dont le topiramate (si contraception hautement efficace chez femme en âge	Fo
ren	préférences du patient.  CONCERNANT LE CHANGEMENT DE PROPHYLAXIE DANS LA MIGRAINE CHRONIQUE  Après l'échec de la première prophylaxie orale dans la migraine chronique, choisir un deuxième médicament recommandé par voie orale, en fonction du profil du patient, de ses comorbidités et de ses préférences.  Après échec d'au moins deux traitements oraux dont le topiramate (si contraception hautement efficace chez femme en âge de procréer) dans la migraine chronique, prescrire un traitement par toxine botulinique A ou un CGRP-MAB choisi parmi	Fo
ren	préférences du patient.  CONCERNANT LE CHANGEMENT DE PROPHYLAXIE DANS LA MIGRAINE CHRONIQUE  Après l'échec de la première prophylaxie orale dans la migraîne chronique, choisir un deuxième médicament recommandé par voie orale, en fonction du profil du patient, de ses comorbidités et de ses préférences.  Après échec d'au moins deux traitements oraux dont le topiramate (si contraception hautement efficace chez femme en âge de procréer) dans la migraîne chronique, prescrire un traitement par toxine botulinique A ou un CGRP-MAB choisi parmi l'érénumab, le fremanézumab et le galcanézumab, en fonction des préférences du patient.	Fo
(3) (3)2	préférences du patient.  CONCERNANT LE CHANGEMENT DE PROPHYLAXIE DANS LA MIGRAINE CHRONIQUE  Après l'échec de la première prophylaxie orale dans la migraine chronique, choisir un deuxième médicament recommandé par voie orale, en fonction du profil du patient, de ses comorbidités et de ses préférences.  Après échec d'au moins deux traitements oraux dont le topiramate (si contraception hautement efficace chez femme en âge de procréer) dans la migraine chronique, prescrire un traitement par toxine botulinique A ou un CGRP-MAB choisi parmi l'érénumab, le fremanézumab et le galcanézumab, en fonction des préférences du patient.  POUR LA PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE RESISTANTE OU RÉFRACTAIRE	Fo
(3) (3)2	préférences du patient.  CONCERNANT LE CHANGEMENT DE PROPHYLAXIE DANS LA MIGRAINE CHRONIQUE  Après l'échec de la première prophylaxie orale dans la migraine chronique, choisir un deuxième médicament recommandé par voie orale, en fonction du profil du patient, de ses comorbidités et de ses préférences.  Après échec d'au moins deux traitements oraux dont le topiramate (si contraception hautement efficace chez femme en âge de procréer) dans la migraine chronique, prescrire un traitement par toxine botulinique A ou un CGRP-MAB choisi parmi l'érénumab, le fremanézumab et le galcanézumab, en fonction des préférences du patient.  POUR LA PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE RÉSISTANTE OU RÉFRACTAIRE  Après l'échec d'un CGRP-MAB chez un patient souffrant de migraine épisodique réfractaire, envisager de passer à un autre	Fo
T31 T32 T33	préférences du patient.  CONCERNANT LE CHANGEMENT DE PROPHYLAXIE DANS LA MIGRAINE CHRONIQUE  Après l'échec de la première prophylaxie orale dans la migraine chronique, choisir un deuxième médicament recommandé par voie orale, en fonction du profil du patient, de ses comorbidités et de ses préférences.  Après échec d'au moins deux traitements oraux dont le topiramate (si contraception hautement efficace chez femme en âge de procréer) dans la migraine chronique, prescrire un traitement par toxine botulinique A ou un CGRP-MAB choisi parmi l'érénumab, le fremanézumab et le galcanézumab, en fonction des préférences du patient.  POUR LA PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE RESISTANTE OU RÉFRACTAIRE  Après l'échec d'un CGRP-MAB chez un patient souffrant de migraine épisodique réfractaire, envisager de passer à un autre CGRP-MAB, avec ou sans association à un médicament prophylactique oral.	Fo
T31 T32 T33	préférences du patient.  CONCERNANT LE CHANGEMENT DE PROPHYLAXIE DANS LA MIGRAINE CHRONIQUE  Après l'échec de la première prophylaxie orale dans la migraine chronique, choisir un deuxième médicament recommandé par voie orale, en fonction du profil du patient, de ses comorbidités et de ses préférences.  Après échec d'au moins deux traitements oraux dont le topiramate (si contraception hautement efficace chez femme en âge de procréer) dans la migraine chronique, prescrire un traitement par toxine botulinique A ou un CGRP-MAB choisi parmi l'érénumab, le fremanézumab et le galcanézumab, en fonction des préférences du patient.  POUR LA PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE RÉSISTANTE OU RÉFRACTAIRE  Après l'échec d'un CGRP-MAB chez un patient souffrant de migraine épisodique réfractaire, envisager de passer à un autre	Fo Fo Mod

# FIGURE 1

Résumé des recommandations pour la prophylaxie pharmacologique de la migraine



Tableau | Traitements prophylactiques oraux : Posologie, effets secondaires et contre-indications.

Traitement (Approbation du marché français : oui ou non)	Niveau de preuve de l'efficacité	Force de la recommandation par la Société française des céphalées	Dosage quotidien Minimum-Maximum * (dose quotidienne moyenne)	Principaux effets secondaires	Principales contre- indications	
Amitriptyline (oui)	Élevé pour ME Faible pour MC	Fort pour ME Modéré pour MC	10-100 mg (25 mg)* Une fois à l'heure du dîner	Bouche sèche, somnolence, prise de poids	Absolues : glaucome, adénome prostatique Relative : obésité	
Propranolol (oui)	Élevé pour ME Faible pour MC	Fort pour ME Faible pour MC	20-240 mg (80 mg)* BID ou une fois le matin (libération prolongée)	Fréquents : asthénie, mauvaise tolérance à l'effort.  Rare : dépression	Fréquents : asthénie, Absolues mauvaise tolérance insuffisance à l'effort. bloc auriculo-	Absolues : asthme, insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie
Métoprolol (oui)	Élevé pour ME Inconnu pour CM	Fort pour ME Non recommandé pour MC	50-200 mg (100 mg)* Une fois le matin (libération prolongée)		Relative : dépression	
Nébivolol (non)	Moyen pour ME Inconnu pour MC	Modéré pour ME Non recommandé pour MC	5-10 mg (10 mg)* Une fois le matin			
Atenolol (non)	Élevé pour ME Faible pour MC	Modéré pour ME Faible pour MC	50-200 mg (100 mg)* Une fois le matin			
Timolol (non)	Élevé pour ME Inconnu pour MC	Modéré pour ME Non recommandé pour MC	10-60 mg (20 mg)* BID			
Candésartan (non)	Moyen pour ME Faible pour MC	Fort pour ME Faible pour MC	8-32 mg (16 mg)* BID ou une fois par jour	Hypotension	Absolues : insuffisance cardiaque, sténose de l'artère rénale, insuffisance rénale, grossesse.	
					Relative : hypotension	
Flunarizine (oui)	Élevé en ME Faible au MC	Modéré pour ME Faible pour MC	5-10 mg (5 mg)* Une fois dans la soirée A arrêter après 6 mois	Fréquents : somnolence, prise de poids, dépression	Dépression, obésité, maladie de Parkinson, parkinsonisme, grossesse	
				Rare : parkinsonisme		
Lisinopril (non)	Faible pour ME Inconnu pour MC	Modéré pour EM Non recommandé pour MC	5-40 mg (20 mg)* Une fois par jour	Hypotension, toux sèche, exanthème, altération de la fonction rénale.	Angio-ædème, sténose de l'artère rénale, insuffisance rénale, hyperkaliémie, grossesse	
Lamotrigine (non)	Passable dans la migraine avec aura	Faible pour migraine avec aura NON RECOMMANDÉ pour migraine sans aura	25-300 mg (100 mg)* Une ou deux fois par jour	Fréquents : vertiges, insomnie.  Rares : réactions d'hypersensibilité graves, dépression, idées suicidaires.	Absolues : hypersensibilité à la lamotrigine, allaitement. Relatives : allergie antérieure à un autre antiépileptique	
Levetiracetam (non)	Moyen pour ME Foire pour MC	Faible pour ME Faible pour MC	500-3000 mg Deux fois par jour	Irritabilité, dépression	Relative : insuffisance rénale	

TABLEAU | (Suite).

Traitement (Approbation du marché français : oui ou non)	Niveau de preuve de l'efficacité	Force de la recommandation par la Société française des céphalées	Dosage quotidien Minimum-Maximum * (dose quotidienne moyenne)	Principaux effets secondaires	Principales contre- indications
Oxétorone (oui)	Faible pour ME Inconnu pour MC	Modéré pour EM Non recommandé pour MC	60-180 mg (120 mg)* Une fois dans la soirée	Fréquent : somnolence Rares : diarrhée, parkinsonisme	Maladie de Parkinson, parkinsonisme, grossesse
Pizotifène (oui)	Moyen pour ME Inconnu pour MC	Modéré pour EM Non recommandé pour MC	50-300 mg (150 mg)* BID	Fréquents : sédation, prise de poids	Obésité, glaucome, adénome prostatique, grossesse.
Topiramate (oui)	Élevé pour ME Élevé pour MC	Fort pour ME Fort pour MC	50-200 mg (100 mg)* Une ou deux fois par jour	Fréquents : paresthésie, perte de poids, effets cognitifs (difficultés à trouver les mots), dépression.  Rares : calculs rénaux, myopie aiguë avec glaucome secondaire	Grossesse, insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale  Relatives : néphrolithiase, dépression, idées suicidaires  Chez les femmes en âge de procréer, contraception
Valproate (non)	Élevé pour ME Moyen pour MC	Fort pour ME Modéré pour CM NE JAMAIS UTILISER chez les femmes en âge de procréer.	250-2000 mg (750 mg)* Une fois le soir ou deux fois par jour	à angle fermé.  Fréquents : nausées, prise de poids, somnolence, tremblements, alopécie, augmentation des ASAT ALAT, hépatite.	hautement efficace.  Absolues : maladie du foie, grossesse, maladie mitochondriale Relatives : obésité  NE JAMAIS UTILISER chez les femmes en âge de procréer.
Venlafaxine (non)	Faible pour ME Inconnu pour MC	Faible pour ME Non recommandé pour CM	37,5-300 mg (75- 150 mg)* Une fois par jour	Fréquents : nausées, sécheresse buccale, hyperhidrose.	Hypersensibilité à la venlafaxine

ME : migraine épisodique ; MC : migraine chronique.

Les résultats d'essais de petite taille et d'une méta-analyse suggèrent que la lamotrigine est efficace dans la prévention de la migraine avec aura, permettant une réduction de la fréquence des crises et de la durée de l'aura [19]. Il n'existe aucune preuve de l'efficacité de la lamotrigine dans la migraine sans aura. La lamotrigine ne doit pas être utilisée dans la prophylaxie de la migraine sans aura.

### **Antidépresseurs**

### **Amitriptyline**

Des données provenant d'études anciennes[20–22] et de deux méta-analyses montrent que l'amitriptyline est une molécule supérieure au placebo pour réduire les céphalées de 50 % dans la migraine épisodique [4,23]. L'amitriptyline a une efficacité dans la migraine épisodique comparable à celle du propranolol

[24] et du topiramate [25]. L'amitriptyline peut avoir une efficacité dans la migraine chronique [26].

# Autres anti-dépresseurs

Certaines études plus anciennes ont suggéré que la fluoxétine [27–30] et la venlafaxine à un posologie de 150 mg [31,32] pourraient réduire la fréquence des crises de migraine. Une revue Cochrane de 2015 a conclu que l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pour la prophylaxie de la migraine n'était pas soutenue par des preuves [33]. Une revue systématique et une méta-analyse de 2020 ont conclu que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) étaient supérieurs au placebo dans la prophylaxie de la migraine, et la plupart des essais analysés comprenaient la venlafaxine [34].



Composant actif (Approbation du marché français, oui ou non)	Niveau de preuve de l'efficacité	Force de la recommandation par la Société française des céphalées	Dosage quotidien Minimum-Maximum *(dose quotidienne moyenne)	Effets secondaires	Contre-indications
OnabotulinumtoxinA (oui)	élevé pour MC non efficace pour ME	Fort pour MC NON RECOMMANDÉ pour ME	31-39 injections de 155-195 UI (195 UI)* dans 7 groupes musculaires Trimestriellement	Douleur au point d'injection	Absolue : myasthénie grave
Anticorps anti-CGRP ou antirécepteur du CGRP	1				
Erenumab (oui)	élevé pour ME élevé pour MC	Fort dans la ME Fort pour MC	70-140 mg SC par mois	Douleur ou rougeur au point d'injection	Infarctus du myocarde
Eptinezumab (oui)	élevé pour ME élevé pour MC	Fort pour ME Fort pour MC	100-300 mg IV Trimestriellement	Constipation	AVC AIT
Fremanezumab (oui)	élevé pour ME élevé pour MC	Fort pour ME Fort pour MC	225 mg SC par mois ou 675 mg SC Tous les trimestres	Allergie	Facteur de risque vasculaire non contrôlé
Galcanezumab (oui)	élevé pour ME élevé pour MC	Fort pour ME Fort pour MC	240 mg SC le premier mois, puis 120 mg SC tous les mois	-	Grossesse

AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire.

#### Pizotifène

Le pizotifène s'est révélé plus efficace que le placebo dans neuf essais contrôlés randomisés [4]. Les effets indésirables sont notés dans le *tableau II*.

#### **Oxétorone**

Il existe des preuves très limitées de la supériorité de l'oxétorone par rapport au placebo dans la prophylaxie de la migraine épisodique [35]. L'oxétorone a une autorisation de mise sur le marché en France et est largement utilisée en soins primaires et secondaires pour la prophylaxie de la migraine [36].

## Toxine botulinique de type A

L'onabotulinumtoxinA a une efficacité établie dans la prévention de la migraine chronique avec ou sans surconsommation de médicaments, mais n'est pas supérieure au placebo pour le traitement de la migraine épisodique (niveau de preuve élevé) [37]. L'onabotulinumtoxinA a prouvé sa supériorité par rapport au placebo lorsqu'il est administré selon le protocole PREEMPT avec 155-195 unités injectées dans 31-39 sites dans 7 muscles du visage, du crâne et du cou, répété tous les 3 mois [38,39]. Au moins 6 mois de traitement (deux cycles d'injections) semblent nécessaires pour observer l'efficacité maximale. Depuis les essais pivots publiés en 2010, des données montrant l'efficacité, la tolérance et la sécurité de l'onabotulinumtoxinA dans la

migraine chronique à long terme (108 semaines) ont été publiées [40,41]. Les effets secondaires sont minimes. L'onabotulinumtoxinA doit être administré selon le protocole d'injection PREEMPT, c'est-à-dire en injectant 155 U-195 U à 31-39 sites toutes les 12 semaines par un médecin formé aux injections de toxine dans la migraine.

# Anticorps monoclonaux anti-CGRP et anti-récepteurs du CGRP

#### **Efficacité**

Le CGRP (calcitonin-gene related peptide) est le principal neuropeptide libéré par le nerf trijumeau. Les anticorps monoclonaux ciblant la voie du CGRP (CGRP-MAB) appartiennent à une nouvelle classe thérapeutique spécifique, comprenant l'erenumab, l'eptinézumab, le fremanézumab et le galcanézumab, le premier bloquant le récepteur du CGRP et les trois autres bloquant le CGRP lui-même (tableau II). Les CGRP-MAB ont une efficacité démontrée à la fois dans la prévention de la migraine épisodique et de la migraine chronique sans et avec surconsommation de médicaments, y compris chez les patients réfractaires à 2 à 4 traitements préventifs oraux précédents (niveau de preuve élevé) [42,43]. Des analyses post-hoc ont montré la supériorité des CGRP-MAB par rapport au placebo en ce qui concerne la rapidité d'apparition de l'efficacité, l'obtention



d'une super-réponse avec une réduction de 75 % voire 100 % du nombre mensuel de jours de migraine, le taux d'efficacité chez les patients les plus sévèrement atteints (échec antérieur de la prophylaxie et/ou surconsommation de médicaments), la réduction du retentissement fonctionnel lié à la migraine et l'amélioration de la productivité et de la qualité de vie (niveau de preuve moyen) [44].

Aucune comparaison directe n'a été faite entre les CGRP-MAB, mais une méta-analyse récente n'a montré aucune différence entre eux en termes d'efficacité et de sécurité (niveau de preuve élevé) [45]. Il n'existe actuellement aucune donnée disponible sur la proportion de patients susceptibles de répondre à un deuxième CGRP-MAB après l'échec d'un premier traitement, ni sur la proportion de patients susceptibles de répondre à un MAB ciblant le récepteur du CGRP après l'échec d'un des MAB ciblant le CGRP et vice-versa. Les études LIBERTY [46], FOCUS [47] et CONQUER [48] ont montré la supériorité de l'erenumab, du frémanezumab et du galcanézumab respectivement sur le placebo chez les patients ayant des antécédents documentés d'échec de deux à quatre médicaments oraux classiques de prévention de la migraine, en raison de leur inefficacité ou de leur intolérance (niveau de preuve élevé). Sur la base de ces études, la Commission de la transparence française a décidé que l'erenumab, le fremanézumab et le galcanézumab étaient indiqués chez les patients ayant au moins 8 jours de migraine par mois et des antécédents d'échec à au moins deux médicaments prophylactiques oraux. L'eptinézumab (antiCGRP) administré par voie intra-veineuse tous les 3 mois a recu l'AMM en France dans la migraine. Au moment de la rédaction de ce chapitre, l'avis de la Commission de la transparence n'est pas rendu. Seuls les neurologues peuvent prescrire les CGRP-MAB en France. En 2022, seuls le fremanézumab et le galcanézumab sont disponibles en France dans les officines mais le cout est à la charge du patient.

## Tolérance, précautions d'emploi

Les études montrent une excellente sécurité et une bonne tolérance des quatre CGRP-MAB à court terme. Au cours des études cliniques, le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables a été remarquablement faible avec des effets indésirables similaires dans les groupes de traitement actif et placebo, à l'exception des réactions au site d'injection (douleur et érythème), qui étaient plus fréquentes avec les CGRP-MAB mais transitoires et principalement légères à modérées (niveau de preuve élevé).

Il n'existe actuellement aucune preuve de la sécurité à long terme des CGRP-MAB. Étant donné le rôle de vasodilatation du CGRP, un blocage prolongé des voies du CGRP pourrait augmenter les conséquences d'un éventuel évènement ischémique cardiaque ou cérébral. Il n'y a actuellement aucun signe d'alerte dans les études cliniques et dans les phases d'extension des études contrôlées, mais les patients ayant des antécédents de

troubles cardiovasculaires n'étaient pas inclus dans les études cliniques. Il est nécessaire de mener des enquêtes de pharmacovigilance à long terme [49]. Il existe actuellement très peu de données sur le CGRP-MABS et la grossesse. Dans une enquête récente sur le profil de sécurité de l'erenumab, du galcanézumab et du fremanézumab pendant la grossesse, aucune toxicité maternelle spécifique, aucune malformations congénitales majeures, ni aucune augmentation d'avortements spontanés n'ont été trouvés [50]. Enfin, il n'existe actuellement aucune donnée sur l'incidence et les conséquences des anticorps neutralisants lors d'un traitement à long terme par CGRP-MABs. Compte tenu du coût des CGRP-MAB, il existe un besoin important d'études de coût-efficacité à grande échelle [44].

# Quelles sont les donnees probantes concernant le traitement prophylactique de la céphalée associée a une surconsommation de medicaments ?

La stratégie pratique à adopter chez les patients souffrant de migraine chronique associée à une surconsommation de médicaments (MSC) a fait l'objet de nombreux débats. Certains auteurs avaient recommandé un sevrage brutal et complet de deux mois avant d'envisager l'introduction d'une prophylaxie [51]. Néanmoins, lorsque les patients souffrant de céphalées associées à une surconsommation de médicaments sont traités uniquement par sevrage sans autre traitement préventif :

- environ un tiers d'entre eux ne peuvent pas tolérer ou ne vont pas au bout du processus;
- un tiers s'améliore ;
- un tiers ne s'améliore pas [52].

De plus, des données montrent que la fréquence des crises de migraine est significativement réduite chez les patients souf-frant de migraine chronique et recevant une prophylaxie par topiramate, onabotulinumtoxinA ou CGRP-MABs, qu'ils fassent ou non une surconsommation de médicaments de crise à l'inclusion (niveau de preuve élevé) [53]. Il convient de noter que les patients faisant un usage excessif d'opioïdes n'ont pas été inclus dans les essais sur les CGRP-MAB.

En ce qui concerne la surconsommation médicamenteuse, des données récentes suggèrent que la meilleure stratégie thérapeutique est le sevrage associé à un traitement préventif dès le départ (niveau de preuve moyen) [54].

L'éducation des patients sur les risques de chronification de la migraine induite par la surconsommation de médicaments peut améliorer les résultats globaux (niveau de preuve moyen) [55].

Déclaration de liens d'intérêts : ADU a reçu des honoraires pour une activité de consultant ou conférencier de Abbvie/Allergan, Amgen, Eli Lilly, Lundbeck, Novartis, Pfizer et TEVA.

GD a reçu des honoraires pour une activité de consultant ou conférencier de AbbVie/Allergan, Amgen, Eli Lilly, Lundbeck, Novartis, Pfizer et TEVA. A DO a reçu des honoraires pour une activité de consultant ou conférencier de AbbVie/Allergan, Amgen, Eli Lilly, Lundbeck, Novartis, Pfizer et TEVA.



# Références

- [1] Demarquay G, Moisset X, Lantéri-Minet M, de Gaalon S, Donnet A, Giraud P, et al. Revised guidelines of the french headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 1: diagnosis and assessment. Rev Neurol (Paris) 2021;177:725–33. doi: 10.1016/j. neurol.2021.07.001.
- [2] Ducros A, de Gaalon S, Roos C, Donnet A, Giraud P, Guégan-Massardier E, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. Rev Neurol (Paris) 2021;177:734–52. doi: 10.1016/j.neurol.2021.07.006.
- [3] Demarquay G, Mawet J, Guégan-Massardier E, de Gaalon S, Donnet A, Giraud P, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 3: Non-pharmacological treatment. Rev Neurol (Paris) 2021;177:753–9. doi: 10.1016/j.neurol.2021.07.009.
- [4] Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. PloS One 2015;10:e0130733. doi: 10.1371/journal.pone.0130733.
- [5] Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, Nickoloff S, Storch D, Jackson W, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. PloS One 2019;14:e0212785. doi: 10.1371/journal.pone.0212785.
- [6] Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: a randomised, tripleblind, placebo-controlled, double cross-over study. Cephalalgia Int J Headache 2014;34:523–32. doi: 10.1177/ 0333102413515348.
- [7] Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. JAMA 2003;289:65–9. doi: 10.1001/jama.289.1.65.
- [8] Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, Evers S, Straube A, Schumacher H, et al. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. Cephalalgia Int J Headache 2009;29:921–7. doi: 10.1111/ j.1468-2982.2008.01825.x.
- [9] Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. BMJ 2001;322:19–22. doi: 10.1136/bmj.322.7277.19.
- [10] Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review

- with meta-analysis. Pain 2019;160:762–72. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001456.
- [11] Lai K-L, Niddam DM, Fuh J-L, Chen S-P, Wang Y-F, Chen W-T, et al. Flunarizine versus topiramate for chronic migraine prophylaxis: a randomized trial. Acta Neurol Scand 2017;135:476–83. doi: 10.1111/ane.12626.
- [12] Lin W, Lin C-L, Hsu CY, Wei C-Y. Flunarizine induced parkinsonism in migraine group: a nationwide population-based study. Front Pharmacol 2019;10:1495. doi: 10.3389/ fphar.2019.01495.
- [13] May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. Nat Rev Neurol 2016;12:455–64. <u>doi: 10.1038/nrneurol.2016.93</u>.
- [14] Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. J Headache Pain 2008;9:37– 41. doi: 10.1007/s10194-008-0002-5.
- [15] Kashipazha D, Ghadikolaei HS, Siavashi M. Levetiracetam in compare to sodium valproate for prophylaxis in chronic migraine headache: a randomized doubleblind clinical trial. Curr Clin Pharmacol 2017;12:55–9. doi: 10.2174/1574884712666170329094419.
- [16] Centre de référence des agents tératogènes; 2020. https://www.lecrat.fr. n.d.
- [17] Bjørk M-H, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, et al. Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability. JAMA Neurol 2022;79:672–81. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269. Erratum in: JAMA Neurol. 2022 Jul 1;79(7):727. PMID: 35639399.
- [18] Yen P-H, Kuan Y-C, Tam K-W, Chung C-C, Hong C-T, Huang Y-H. Efficacy of levetirace-tam for migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi 2020;120:755–64. doi: 10.1016/j.jfma.2020.08.020 [Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861551].
- [19] Buch D, Chabriat H. Lamotrigine in the prevention of migraine with aura: a narrative review. Headache 2019;59:1187–97. doi: 10.1111/head.13615.
- [20] Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973;36:684–90. doi: 10.1136/jnnp.36.4.684.
- [21] Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. Neurology 1976;26:121–7. doi: 10.1212/wnl.26.2.121.
- [22] Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Arch Neurol 1979;36:695–9. doi: 10.1001/ archneur.1979.00500470065013.

- [23] Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010;341:c5222. doi: 10.1136/bmj.c5222 [PMID: 20961988; PMCID: PMC2958257].
- [24] Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. Arch Neurol 1987;44:486–9. doi: 10.1001/archneur.1987.00520170016015.
- [25] Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, 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;31:542–59. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.03.020.
- [26] Magalhães E, Menezes C, Cardeal M, Melo A. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. Clin Neurol Neurosurg 2010;112:463–6. <u>doi: 10.1016/j.</u> clineuro.2010.02.004.
- [27] Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. Headache 1992;32:101–4. doi: 10.1111/j.1526-4610.1992.hed3202101.x.
- [28] d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. Headache 1999;39:716–9. doi: 10.1046/j.1526-4610.1999.3910716.x.
- [29] Saper JR, Silberstein SD, Lake AE, Winters ME. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. Headache 1994;34:497–502. doi: 10.1111/j.1526-4610.1994.hed3409497.x.
- [30] Steiner TJ, Ahmed F, Findley LJ, MacGregor EA, Wilkinson M. S-fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. Cephalalgia Int J Headache 1998;18:283–6. doi: 10.1046/j.1468-2982.1998.1805283.x.
- [31] Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venla-faxine in the prophylaxis of migraine. Headache 2005;45:144–52. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05029.x.
- [32] Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. Clin Neurol Neurosurg 2004;107:44–8. doi: 10.1016/j. clineuro.2004.03.004.
- [33] Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015.



- doi: 10.1002/14651858.CD011681 [CD002919.pub3. PMID: 25829028; PMCID: PMC6513227].
- [34] Wang F, Wang J, Cao Y, Xu Z. Serotoninnorepinephrine reuptake inhibitors for the prevention of migraine and vestibular migraine: a systematic review and meta-analysis. Reg Anesth Pain Med 2020;45:323–30. doi: 10.1136/rapm-2019-101207.
- [35] Lanteri-Minet M, Valade D, Géraud G, Lucas C, Donnet A. Société française d'étude des migraines et des céphalées. [Guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children]. Rev Neurol (Paris) 2013;169:14–29. doi: 10.1016/j. neurol.2012.07.022.
- [36] Lantéri-Minet M, Alchaar H, Besson G, Billé-Turc F, Bouillat J, Brudon F, et al. [Pharmacoepidemiological study on the prophylactic treatment of migraine. National inquiry on attitude to prescription practices by primary care physicians and neurologists in Franceø]. Rev Neurol (Paris) 2000;156:1106–12.
- [37] Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev 2018;6. doi: 10.1002/14651858.CD011616.pub2 [CD011616].
- [38] Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia Int J Headache 2010;30:793–803. doi: 10.1177/0333102410364676.
- [39] Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. Onabotulinum-toxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia Int J Headache 2010;30:804-14. doi: 10.1177/0333102410364677.
- [40] Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Manack Adams A. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. J Headache Pain 2018;19:13. doi: 10.1186/s10194-018-0840-8.

- [41] Winner PK, Blumenfeld AM, Eross EJ, Orejudos AC, Mirjah DL, Adams AM, et al. Long-Term Safety and Tolerability of OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Chronic Migraine: Results of the COMPEL Study. Drug Saf 2019;42:1013-24. doi: 10.1007/s40264-019-00824-3.
- [42] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies successful translation from bench to clinic. Nat Rev Neurol 2018;14:338–50. doi: 10.1038/s41582-018-0003-1.
- [43] Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. Lancet Lond Engl 2019;394:1765–74. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32504-8.
- [44] Schoenen J, Manise M, Nonis R, Gérard P, Timmermans G. Monoclonal antibodies blocking CGRP transmission: an update on their added value in migraine prevention. Rev Neurol (Paris) 2020;176:788–803. doi: 10.1016/j.neurol.2020.04.027.
- [45] Deng H, Li G-G, Nie H, Feng Y-Y, Guo G-Y, Guo W-L, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine an updated systematic review and meta-analysis. BMC Neurol 2020;20:57. doi: 10.1186/s12883-020-01633-3.
- [46] Reuter Ü, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. Lancet Lond Engl 2018;392:2280-7. doi: 10.1016/S0140-6736 (18)32534-0.
- [47] Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet Lond Engl 2019;394:1030–40. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4.
- [48] Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive

- medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet Neurol 2020;19:814–25. <u>doi:</u> 10.1016/S1474-4422(20)30279-9.
- [49] Favoni V, Giani L, Al-Hassany L, Asioli GM, Butera C, de Boer I, et al. CGRP and migraine from a cardiovascular point of view: what do we expect from blocking CGRP? J Headache Pain 2019;20:27. doi: 10.1186/s10194-019-0979-y.
- [50] Schoenen J, Manise M, Nonis R, Gérard P, Timmermans G. Monoclonal antibodies blocking CGRP transmission: An update on their added value in migraine prevention. Rev Neurol (Paris) 2020;176:788–803. doi: 10.1016/j.neurol.2020.04.027 2020 Aug 2. PMID: 32758365].
- [51] Carlsen LN, Munksgaard SB, Jensen RH, Bendtsen L. Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: a randomized controlled openlabel trial. Cephalalgia Int J Headache 2018;38:225–36. doi: 10.1177/ 0333102417737779.
- [52] Scher AI, Rizzoli PB, Loder EW. Medication overuse headache: An entrenched idea in need of scrutiny. Neurology 2017;89:1296– 304. doi: 10.1212/WNL.00000000000004371.
- [53] Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, Evers S, Jensen R, Lainez M, et al. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. Eur J Neurol 2020;27:1102–16. doi: 10.1111/ ene.14268.
- [54] Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, Engelstoft IMS, Westergaard ML, Bendtsen L, et al. Comparison of 3 treatment strategies for medication overuse headache: a randomized clinical trial. JAMA Neurol 2020. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1179.
- [55] Grande RB, Aaseth K, Benth J□, Lundqvist C, Russell MB. Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache. Eur J Neurol 2011;18:129–37. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03094.x.

