

Amitriptyline et topiramate : pas de plus-value versus placebo en prévention de la migraine chez l'enfant et l'adolescent

Référence

Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. N Engl J Med 2017;376:115-24. DOI: 10.1056/NEJMoA1610384

Analyse de

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité relatives du topiramate, de l'amitriptyline et d'un placebo en prévention des migraines avec ou sans aura chez des enfants et des adolescents (âgés de 8 à 17 ans) ?

Contexte

Les médicaments disponibles pour traiter la crise de migraine et prévenir ces crises sont moins bien évalués chez les enfants et les adolescents que chez les personnes adultes.

Les GPC (1) mentionnent, comme traitement prophylactique de la migraine, chez l'adulte, le métoprolol, le propranolol, la flunarizine, l'acide valproïque et le topiramate en première intention, l'amitriptyline, le naproxène et le bisoprolol en deuxième intention. Chez l'enfant, les études sont beaucoup plus rares et concernent la flunarizine, le propranolol et le topiramate (2), également le pizotifène (3). Pour ces 4 médicaments, l'efficacité est jugée inconnue par Clinical Evidence (3). L'amitriptyline, bien mal évaluée dans cette indication, est également largement utilisée en prévention de la migraine en pédiatrie (4,5). Une évaluation correcte de l'efficacité/sécurité du topiramate, de l'amitriptyline et d'un placebo dans le traitement préventif de la migraine restait la bienvenue.

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion : jeune présentant une migraine avec ou sans aura ou une migraine chronique sans céphalée continue selon les critères de l'International Classification of Headache Disorders 2nd édition, avec présence d'une invalidité selon le **score PedMIDAS** de minimum 11, et au moins 4 jours de céphalées sur une période initiale de 28 jours
- critères d'exclusion : aucun prédéfini
- caractéristiques des sujets inclus : 361 patients âgés de 8 à 17 ans (âge moyen de 14,2 ans (ET $\pm$ 2,4)), 68% de filles, 70% de race blanche ; score PedMIDAS moyen de $41,9 \pm 26,8$; moyenne de $11,4$ jours $\pm 6,1$ jours de céphalées dans les 28 jours initiaux.

Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles (2:2:1), multicentrique (31 sites aux E-U)
- traitement : soit amitriptyline (dose cible de 1 mg/kg/j en 2x) (n = 144), soit topiramate (dose cible de 2 mg/kg/j en 2x) (n = 145), soit placebo (2 prises par jour) (n = 72) ; titrage tous les 15 jours sur une période de 8 semaines, selon les effets indésirables, puis dose stable pendant 16 semaines
- durée d'étude : période initiale de 28 jours d'enregistrement du nombre de céphalées, puis randomisation avec 24 semaines de traitement prévues et évaluation dans les 4 dernières semaines de traitement, puis 2 semaines de sevrage progressif et 4 semaines de suivi supplémentaires

- stratification de la randomisation en fonction de l'âge (8 à 12 ans versus 13 à 17 ans) et le nombre de jours avec céphalées (4 à 14 jours versus 15 jours ou plus)

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : nombre de sujets avec une réduction de la fréquence des céphalées (jours de céphalées) d'au moins 50%
- critères secondaires : invalidité liée aux céphalées calculée selon l'évolution du score PedMIDAS, réduction absolue du nombre de jours avec céphalées sur 28 jours, nombre de sujets ayant complétés l'étude, effets indésirables sérieux.
- sécurité : effets indésirables
- analyse en ITT, avec **correction de Bonferroni** pour le degré de signification (0,017) pour les analyses en sous-groupes stratifiés.

Résultats

- cette étude a été arrêtée prématurément ; l'analyse primaire (en ITT) a inclus 328 patients sur les 361, soit 91% des sujets (9% des sujets non inclus suite à l'arrêt prématuré de l'étude)
- critère de jugement primaire :
 - réduction d'au moins 50% des jours avec migraine : 52% des sujets sous amitriptyline, 55% de ceux sous topiramate, 61% de ceux placés sous placebo : aucune différence significative versus placebo ni entre les médicaments actifs
- critères secondaires :
 - pas de différences statistiquement significatives, ni à l'évolution du score PedMIDAS, ni en termes de réduction absolue du nombre de jours avec céphalées sur 28 jours
- effets indésirables sévères : 3 patients sous amitriptyline avec altération de l'humeur, un patient sous topiramate ayant fait une tentative de suicide et une syncope sous amitriptyline
- tolérance/sécurité : significativement davantage d'effets indésirables, versus placebo, sous amitriptyline : fatigue (30% vs 14% ; $p = 0,01$) et sécheresse de bouche (25% vs 12% ; $p = 0,03$) ; et sous topiramate : paresthésies (31% vs 8% ; $p < 0,01$) et perte de poids (8% vs 0% ; $p = 0,02$)

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent à l'absence de différence significative entre l'amitriptyline, le topiramate ou un placebo en termes de réduction de la fréquence des céphalées ou de l'invalidité liée aux céphalées en cas de migraine chez l'enfant ou l'adolescent sur une période de 24 semaines. Les médicaments actifs étaient associés à une incidence plus grande d'effets indésirables.

Financement de l'étude

National Institutes of Health.

Conflits d'intérêts des auteurs

Quasi tous les auteurs listés (9) déclarent avoir été rémunérés par le National Institute of Neurological Disorders and Stroke pour ce travail ; 1 auteur déclare avoir été sponsorisé par 4 firmes pharmaceutiques pour d'autres prestations et 1 auteur déclare ne pas avoir des conflits.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Le dessin de cette étude, son protocole décrit et son application sont corrects. La randomisation a été **stratifiée** suivant l'âge (enfant jusqu'à 12 ans, adolescents de 13 à 17 ans) et en fonction du

nombre de jours de céphalées dans les 28 jours initiaux (4 à 14 jours versus ≥ 15 jours), permettant ainsi une analyse correcte des sous-groupes définis.

La puissance d'étude est basée sur une réponse de 50% sous placebo et de 70% sous amitriptyline ou topiramate. En fonction d'un taux de sortie d'étude de 15%, les auteurs avaient estimé devoir inclure 675 patients pour détecter, avec une puissance d'au moins 85%, toute différence entre les traitements actifs et le placebo.

Des analyses intermédiaires étaient prévues dans le protocole initial, après l'inclusion de 225 et de 450 patients ayant complété leurs 24 semaines de traitement. L'étude a été **arrêtée prématurément pour futilité** après la première analyse intermédiaire : la différence en termes d'efficacité était trop faible surtout versus problèmes de sécurité des traitements.

Les auteurs ont, adéquatement, imputés les données manquantes pour les sujets randomisés pour lesquels ils n'avaient pas de données au terme prévu des 24 semaines ; ils ont réalisé des analyses avec **imputations** multiples avec toujours des résultats concordants (absence de différence significative).

Le financement de l'étude par une organisation étatique libère d'une inquiétude de liens d'intérêts.

Mise en perspective des résultats

En considérant une absence de différence en efficacité et les problèmes de sécurité des médicaments actifs, le comité de suivi a recommandé et obtenu l'arrêt de l'étude.

Cette étude, comme d'autres précédemment montre une réponse favorable importante au placebo : jusqu'à 50 à 60% de réponse favorable dans les études précédentes (6,7), 61% des sujets sous placebo dans cette étude-ci. La prescription d'un placebo peut-elle être justifiée, dans ce contexte d'absence d'un autre traitement efficace et/ou sans danger ?

Des arguments, parfois opposés, ont été repris dans la revue Minerva au sujet de la prescription de placebos. « Un traitement placebo n'est pas efficace par lui-même mais dans un cadre de suggestion et de conditionnement via une relation médecin-patient optimale » (8). De même, « les écrits concernant le placebo témoignent encore d'une conception de ce moyen comme une tromperie du patient alors que d'autres soulignent le potentiel à utiliser de la part de praticiens conscients du rôle du contexte, de la suggestion, des facteurs relationnels, et de patients qui voient là un moyen d'avoir plus de contrôle sur leur santé par une meilleure conscience des mécanismes corporels en jeu » (9).

Au stade actuel de nos connaissances, il semble éthiquement justifié d'effectuer une évaluation de l'efficacité d'un placebo versus absence de traitement dans le traitement de fond de la migraine chez l'enfant et l'adolescent, évaluation sur un terme plus long (6 mois minimum par exemple), tenant également compte de l'implication des parents, certainement chez l'enfant.

Conclusion de Minerva

Cette RCT au protocole correct, prématurément arrêtée pour futilité, ne montre pas de plus-value de l'amitriptyline ou du topiramate versus placebo pour le traitement préventif de la migraine chez l'enfant et l'adolescent en termes de réduction des fréquences des céphalées et de l'invalidité qu'elles occasionnent, mais avec un risque accru d'effets indésirables, parfois graves.

Pour la pratique

Pour le traitement de fond de la migraine chez l'enfant et l'adolescent, plusieurs médicaments sont utilisés en général sur recommandations de consensus d'experts, et surtout chez l'adulte (1).

Peu de données concernant le traitement préventif de la migraine chez les enfants sont disponibles. En ce qui concerne les mesures non médicamenteuses, le traitement préventif non médicamenteux tel que l'hygiène du sommeil ou la gestion du stress pourrait s'avérer supérieur aux médicaments (10, 11).

Une approche basée sur une démarche en médecine factuelle (EBM), nous montre que pour les 4 médicaments évalués dans cette indication chez l'enfant (la flunarizine, le propranolol, le

topiramate et le pizotifène), l'efficacité est jugée inconnue par Clinical Evidence (3).
L'amitriptyline, mal évaluée chez l'enfant dans cette indication, est également largement utilisée en prévention de la migraine en pédiatrie (4,5).
La RCT ici analysée apporte des arguments forts pour ne pas utiliser l'amitriptyline ni le topiramate comme traitement de fond de la migraine chez l'enfant et l'adolescent.

Noms de marque

- amitriptyline : Redomex®
- topiramate : Topamax®, Topiramate EG®, Topiramate Sandoz®

Références

1. Evers S, Afra J, Frese A, et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-81. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x
2. INAMI. L'usage efficient des médicaments dans le traitement de la migraine. Réunion de consensus du 26-11-2009. Rapport du jury - Texte long.
3. Migraine headache in children. Clinical Evidence. Web publication date: 05 June 2015 (based on June 2014 search).
4. O'Brien HL, Kabbouche MA, Hershey AD. Treating pediatric migraine: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:959-66. DOI: 10.1517/14656566.2012.677434
5. Rizzoli P. Preventive pharmacotherapy in migraine. *Headache* 2014;54:364-9. DOI: 10.1111/head.12273
6. Lewis DW, Winner P, Wasiewski W. The placebo responder rate in children and adolescents. *Headache* 2005;45:232-9. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2005.05050.x
7. Faria V, Linnman C, Lebel A, Borsook D. Harnessing the placebo effect in pediatric migraine clinic. *J Pediatr* 2014;165:659-65. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.06.040
8. Michiels B. Puissance ou inutilité des placebos ? Entre croyants et incrédules ? [Editorial] *MinervaF* 2009;8(9):117.
9. Dagneaux I. Qu'est-ce qu'un placebo ? (deuxième partie). *MinervaF* 2016;15(7):184-6.
10. Antimigraïneux. Fiche de transparence. CBIP, 2012;4.
11. Migraine. Fiche de transparence. CBIP, 2017.