

## Traitement des migraines par les triptans oraux chez l'adolescent?

### Question

«Un article récent de Ferrari paru dans *The Lancet* (358; 2001: 1668–1675) fait une méta-analyse des publications sur le traitement de la migraine de l'adulte par les triptans oraux et conclut à l'efficacité et à la bonne tolérance de cette classe de médicaments. Ce type de traitement a-t-il une place chez l'adolescent?»

R. Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

### Réponse

Les triptans sont des substances développées très logiquement sur la base des connaissances physiopathologiques de la migraine. Agonistes au niveau des récepteurs  $1_B$  et  $1_D$  de la sérotonine, leur effet pharmacologique est très spécifique: ils agissent sur les mécanismes, qui, selon la théorie trigémino-vasculaire, sont à l'origine des céphalées migraineuses. En induisant la constriction d'artères crâniennes, et en inhibant la transmission de la douleur et la libération de neuropeptides par le nerf trijumeau, ils atténuent les céphalées et les symptômes associés à la migraine, tels que nausées et vomissements.

R. Schläpfer a été, comme beaucoup d'autres médecins, impressionné par les résultats de la méta-analyse du traitement des migraines de l'adulte par les triptans, publiée dans le *Lancet* en 2001<sup>1)</sup>.

Cette étude fait la synthèse des résultats de 53 études randomisées, en double-

aveugle et contrôlées, portant sur 24 089 patients âgés de 18 à 65 ans, sur l'efficacité et les effets secondaires des triptans dans le traitement de la crise aiguë de migraine.

Elle démontre que les triptans sont très efficaces: l'intensité des céphalées est atténuée d'au moins 2 points sur une échelle qui en comporte 4, chez 60%, les céphalées disparaissent entièrement chez 30%, et aucune rechute n'est observée dans les 24 heures chez 30% des patients traités. L'effet bénéfique est constant, observé lors d'au moins 2 épisodes successifs sur 3 chez 60% des patients traités. Elle démontre aussi que les triptans sont bien tolérés: des effets secondaires sont observés chez 13% seulement des patients traités, 6% touchant le système nerveux central (asthénie, fatigue, sédation) et 1,9% le thorax (sensation d'oppression, douleurs). Cette étude a aussi permis de faire des comparaisons entre le sumatriptan et les autres triptans mis sur le marché par la suite. Les différences concernant l'efficacité et les effets secondaires paraissent mineures. Sur la base de ces résultats excellents, la tentation est grande de traiter la crise aiguë de migraine chez les adolescents également avec des triptans, en appliquant les recommandations thérapeutiques de l'adulte.

Mais à l'heure actuelle, l'emploi de tous les triptans est limité aux patients âgés de plus de 18 ans, et ceci en raison du nombre insuffisant d'études de l'efficacité et du profil des effets secondaires chez les plus jeunes.

Cependant, des études chez des patients plus jeunes sont en cours, et les premiers résultats sont publiés. Ainsi le sumatriptan, utilisé par voie sous-cutanée chez des enfants âgés de 6 à 16 ans s'est révélé efficace dans 2 études<sup>2)3)</sup>. Administré par voie intra-nasale à 653 adolescents âgés de 12 à 17 ans, le sumatriptan, aux doses de 10 et 20 mg, s'est révélé plus efficace que le placebo pour atténuer les céphalées et les symptômes qui accompagnent les migraines, tels que la photophobie et la phonophobie. Aucun changement des signes vitaux ni de l'ECG n'a pu être démontré<sup>4)</sup>.

Des résultats similaires ont été rapportés dans une petite étude comportant 14 enfants<sup>5)</sup>.

Il paraît donc presque certain que les triptans seront admis, dans un avenir proche, pour le traitement de la crise aiguë de migraine chez le grand enfant et l'adolescent<sup>6)</sup>.

Je me permettrai d'ajouter quelques considérations personnelles.

Les migraines de l'enfant ne sont pas identiques à celles de l'adulte. La durée de la crise est plus brève, alors que la fréquence des épisodes est plus élevée chez les enfants. La survenue de 2–3 crises par semaine n'est pas rare chez l'enfant, en période de stress surtout, et est la cause d'un absentéisme scolaire. Même si ces absences n'ont pas d'impact économique, (un impact considéré comme énorme chez l'adulte), elles ont une influence sur la qualité de vie de l'enfant,

ses loisirs, ses activités sportives, la vie de famille. Dans ces situations un traitement préventif paraît plus utile que la répétition de traitements d'attaque au moyen de triptans.

Chez la majorité des enfants, le traitement symptomatique aux anti-inflammatoires non stéroïdiens est efficace, ce qui nous permet de traiter une affection bénigne avec des médicaments tout aussi bénins. Chez l'adolescent seulement, les crises de migraine sans aura et de migraine avec aura typique ressemblent à celles de l'adulte. Cependant, l'adolescence est aussi l'âge de quelques formes particulières de migraines, telles que la migrai-

ne basilaire et l'état confusionnel migraineux. Comme les triptans ne traitent pas l'aura, mais les céphalées, leur utilisation dans ces formes de migraines, qui s'accompagnent d'une dysfonction cérébrale sévère et prolongée, paraît contre-indiquée.

Il est difficile pour un enfant de disposer et de prendre un médicament au début de chaque crise migraineuse. L'injection sous-cutanée est d'emblée exclue, la voie intra-nasale est difficile en raison du mauvais goût des triptans dans la gorge, et seuls les comprimés devraient donner satisfaction.

## Références

- 1) Ferrari M. D., Roon K. I., Lipton R. B., Goadsby P. J.: Oral triptans (serotonin 5-OT 1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668-1675
- 2) MacDonald J.: Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptan. *Headache* 1994; 34: 581-582
- 3) Linder S.: Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting: the first 50 consecutive patients with acute migraine in a pediatric neurology office practice. *Headache* 1996; 36: 419-422
- 4) Winner P., Rothner A. D., Saper J., Nett R., Asgharnejad M., Laurenza A., Austin R., Peykamian M.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000; 106: 989-997
- 5) Überall M. A., Wenzel D.: Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1999; 52: 1507-1510
- 6) Winner P.: Triptans in childhood and adolescence. *Semin Pediatr Neurol* 2001; 8: 22-26

Ch.-A. Haenggeli, Genève

## Orale Triptane zur Behandlung der Migräne bei Adoleszenten?

### Frage

«Im *Lancet* (358; 2001: 1668-1675) publizierte Ferrari kürzlich eine Metaanalyse der Publikationen zur Behandlung der Migräne beim Erwachsenen durch orale Triptane. Haben diese Medikamente, welche offenbar sehr wirksam und gut verträglich sind, einen Platz in der Behandlung der Migräne des Adoleszenten?»

R. Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

### Antwort

Die Triptane wurden folgerichtig entsprechend unserer Kenntnisse der Pathophysiologie der Migräne entwickelt. Es handelt

sich um Agonisten der 1<sub>B</sub> und 1<sub>D</sub> Serotonin-Rezeptoren. Sie wirken auf die Störungen des Trigeminovaskulären Systems, welches nach heutiger Auffassung die Kopfschmerzen der Migräne verursacht. Sie bewirken eine Konstriktion der Kopfarterien, hemmen die Weiterleitung des Schmerzes und die Freisetzung von Neuropeptiden durch den Trigeminus und mindern deshalb Kopfschmerzen und assoziierte Symptome wie Nausea und Erbrechen.

Wie viele andere Kollegen war R. Schlaepfer beeindruckt von den Resultaten einer Meta-Analyse über die Wirkung der Triptane bei der Migräne des Erwachsenen, welche 2001 im *Lancet*<sup>1)</sup> publiziert wurde. Es handelt sich um eine Kompilation der Resultate von 53 randomisierten und kontrol-

lierten Doppelblind-Studien, welche 24 089 Patienten zwischen 18 und 65 Jahren umfassen und die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen der Triptane in der Behandlung des akuten Migräneanfalls untersuchen. Diese Analyse bestätigt die gute Wirksamkeit der Triptane.

Der Schweregrad der Kopfschmerzen nimmt auf einer Skala, welche 4 Grade unterscheidet, bei 60% der Patienten um mindestens 2 Grade ab. Bei 30% der Patienten verschwindet der Kopfschmerz vollständig und bei 30% tritt während der 24 Stunden nach der Behandlung kein Rückfall ein. Diese Wirksamkeit hat auch Stetigkeit und wird bei 60% der Patienten bei mindestens 2 von 3 aufeinanderfolgenden Episoden beobachtet. Sie bestätigt auch die gute

Verträglichkeit der Triptane. Nur bei 13% der Patienten traten Nebenwirkungen auf. Bei 6% betrafen sie das zentrale Nervensystem (Asthenie, Müdigkeit, Sedation), bei 1,9% den Thorax (Oppressionsgefühl, Schmerzen). Die Studie hat auch Vergleiche zwischen Sumatriptan und den später auf den Markt gebrachten Triptanen ermöglicht. Die Unterschiede betreffend Wirksamkeit und Nebenwirkungen sind recht gering. Aufgrund dieser ausgezeichneten Resultate ist die Versuchung gross, Triptane auch zur Behandlung von Migräneanfällen bei Adoleszenten zu verschreiben, unter Verwendung der bei Erwachsenen gültigen Richtlinien.

Zurzeit sind aber die Triptane nur für Patienten über 18 Jahren zugelassen, weil noch zu wenige Studien über ihre Wirksamkeit und die Art der Nebenwirkungen bei jüngeren Patienten vorliegen. Studien bei Kindern werden zurzeit durchgeführt und erste Resultate wurden auch schon publiziert.

So hat sich Sumatriptan, subkutan injiziert, bei Kindern zwischen 6 und 16 Jahren als wirksam erwiesen<sup>2) 3)</sup>. Bei einem Kollektiv von 653 mit 10 mg resp. 20 mg auf die Nasenschleimhaut appliziertem Sumatriptan behandelten Adoleszenten zwischen 12 und 17 Jahren konnte festgestellt werden, dass das Medikament auf Kopfschmerzen und Begleitsymptome der Migräne wie Photo- und Phonophobie besser wirkte als Plazebo. Es wurden keine Veränderungen von Puls und Blutdruck oder im EKG festgestellt<sup>4)</sup>.

Gleiche Resultate zeigte auch eine kleine Studie mit 14 behandelten Kindern<sup>5)</sup>.

Es scheint deshalb wahrscheinlich, dass Triptane in nicht allzu ferner Zukunft auch für die Behandlung grösserer Kinder und von Adoleszenten zugelassen werden<sup>6)</sup>.

Ich möchte hier einige persönliche Bemerkungen anfügen:

Migräneanfälle bei Kindern sind nicht identisch mit den Anfällen bei Erwachsenen. Die Anfallsdauer ist kürzer und die Anfallshäufigkeit ist grösser bei Kindern. Zwei oder drei Anfälle pro Woche sind bei Kindern keine Seltenheit, besonders während Perioden mit grosser Schulbelastung. Sie können zu Absenzen führen. Auch wenn diese keinen ökonomischen Verlust verursachen (ein Verlust, der bei Erwachsenen enorm ist), haben sie doch einen Einfluss auf Lebensqualität, Schularbeit, Freizeit, Sport und Familie. Während dieser Perioden scheint eine präventive Behandlung sinnvoller als die wiederholte Behandlung der Anfälle mit Triptanen. Bei den meisten Kindern ist eine symptomatische Anfallsbehandlung mit nicht steroiden Antiphlogistika wirksam, weshalb die Möglichkeit besteht, die gutartige Erkrankung mit ebenso gutartigen Medikamenten zu behandeln.

Nur bei Adoleszenten verlaufen die Anfälle der Migräne ohne Aura und der Migräne mit Aura ähnlich wie beim Erwachsenen. Allerdings ist die Adoleszenz auch das Alter, in dem aussergewöhnliche Formen der Migräne gehäuft auftreten, z. B. die Basilaris-Migräne oder die Migräne mit konfusio-nellem Zustand. Da die Triptane aber nicht die Aura, sondern den Kopfschmerz und seine Begleitsymptome behandeln, scheint ihr

Gebrauch bei diesen Migräneformen, welche von einer schweren und lang dauernden zerebralen Funktionsstörung begleitet werden, nicht indiziert.

Es ist nicht einfach für Kinder, bei Beginn einer Migräne jederzeit ein Medikament zur Verfügung zu haben und es auch einnehmen zu können. Eine subkutane Injektion ist ausgeschlossen, die intranasale Applikation ist nicht leicht, insbesondere weil Triptane, wenn sie in den Rachen fliesen, einen unangenehmen Geschmack verursachen. Nur Tabletten scheinen in dieser Situation nützlich zu sein.

#### Literatur

Siehe französischer Text.

Ch.-A. Haenggeli, Genf