

ANNEXE 1 : Formulaire d'extraction de l'examen clinique et d'évaluation de la qualité (examen méthodique du PEEM)

Tableau 1 : Les triptans dans la migraine et de la céphalée vasculaire de Horton – extraction des données de l'examen clinique et évaluation de la qualité	
Date :	Initiales de l'examineur : Numéro d'identification :
Identification de l'article (auteur, année) : Citation complète : Emplacement géographique : Durée de l'étude : Centre : Milieu (<i>p. ex., hôpital, clinique, communauté, critère ou processus de référence, autre</i>) : Conflit d'intérêt déclaré : Source(s) de financement :	
Caractéristiques de l'étude	
But ou objectif(s) de l'étude (<i>entre autres</i>) : Méthodologie (examen méthodique, méta-analyse) : Protocole (préalablement établi, consultation appropriée) : Recherche documentaire (reproductible, complète, documentation parallèle, fabricant, limites, langue) : Choix du résumé (critères d'inclusion et d'exclusion, nombre d'examineurs, organigramme des études) : Extraction des données (deux examinateurs, extraction indépendante, consensus) : Analyse des données : Évaluation de la qualité (deux examinateurs, transparence, échelle) : Notes :	
Résultats de l'examen méthodique	
Nombre d'examens méthodiques : Traitement et comparateur : Critères de l'auteur (et définitions, le cas échéant) : Évaluation de la qualité (le cas échéant): Limites établies par l'auteur : Conclusions de l'auteur : Critères du rapport d'analyse (et définitions, le cas échéant): Évaluation du rapport d'analyse : Limites établies par les examinateurs : Conclusions du rapport d'analyse : Notes (calculs, le cas échéant):	
Essai clinique comparatif et randomisé (ECR) et résultats observationnels	
Nombre d'ECR : Nombre d'études observationnelles : Traitement et comparateur : Critères de l'auteur : Évaluation de la qualité (le cas échéant) : Limites établies par l'auteur :	

Conclusions de l'auteur :
 Critères du rapport d'analyse :
 Évaluation du rapport d'analyse :
 Limites établies par les examinateurs :
 Conclusions du rapport d'analyse :
 Notes (calculs, le cas échéant):

Évaluation de la qualité de l'étude

Qualité d'une méta-analyse :

Indice d'Oxman-Guyatt de la qualité scientifique des survols de recherche :

Cet indice a pour objectif d'évaluer la qualité scientifique (c.-à-d. le respect des principes scientifiques) des survols de recherche (exposés de synthèse) publiés dans la documentation médicale. Il ne vise pas à mesurer la qualité de la documentation, ni l'importance, la pertinence, l'originalité ou d'autres paramètres des survols.

L'indice sert à évaluer les survols des recherches primaires (originales) au sujet de questions pragmatiques relatives à la causalité, au diagnostic, au pronostic, au traitement ou à la prévention. Un survol de recherche est une enquête sur des recherches. Les mêmes principes qui s'appliquent aux enquêtes d'épidémiologie s'appliquent également aux survols; ainsi, une question doit être clairement établie, une population cible doit être déterminée et interrogée, des renseignements appropriés doivent être obtenus de façon objective auprès de cette population et des conclusions doivent être dégagées, et ce, parfois au moyen d'une analyse statistique formelle, comme c'est le cas dans les méta-analyses. La différence fondamentale entre les survols et les enquêtes d'épidémiologie repose dans l'unité d'analyse, et non dans les enjeux scientifiques que les questions de cet indice abordent.

Puisque la plupart des survols publiés ne comportent pas de section sur les méthodes utilisées, il est difficile de répondre à certaines des questions de l'indice. C'est pourquoi on recommande de fonder vos réponses le plus possible sur l'information fournie dans le survol. Si les méthodes qui ont été utilisées sont consignées de façon incomplète relativement à un élément en particulier, accordez le score « partiellement ». De même, si aucune information n'est fournie au sujet de ce qui a été effectué dans le cas d'une question en particulier, accordez le score « impossible de répondre », à moins qu'il existe des renseignements dans le survol qui laissent entendre qu'on a répondu ou non au critère en question.

Questions	Score : oui, non ou partiellement
1. A-t-on énoncé les méthodes de recherche utilisées pour trouver les données probantes (recherche originale) à propos de la ou des questions primaires ? <i>Une réponse affirmative est attribuée aux méta-analyses qui font état des catégories de sources, y compris les années (p. ex., bases de données utilisées), de même que de la mention ou non du nom de ces catégories (p. ex., MEDLINE). Des points partiels sont attribués pour la catégorie de sources (p. ex., électronique, manuelle, registre).</i>	
2. La recherche de données probantes était-elle raisonnablement complète ? <i>Une réponse affirmative est attribuée si au moins trois catégories, l'une d'entre elles devant être la catégorie électronique accompagnée des mots-clés énoncés, et n'importe quelle combinaison de deux autres catégories (p. ex., manuelle, registre), sont signalées. Les mots-clés et/ou les termes du MeSH doivent être énoncés.</i>	
3. A-t-on fait état des critères (d'inclusion ou d'exclusion) utilisés afin de décider quelles études devaient être retenues dans le survol ?	
4. A-t-on évité les biais dans la sélection des études ? <i>Une réponse affirmative est attribuée si au moins deux examinateurs ont évalué chacun de leur côté les études à retenir. Un consensus doit être atteint.</i>	
5. A-t-on fait état des critères (qualité de la méthodologie) utilisés afin d'évaluer la validité des études retenues ?	

<p><i>On en est venu à la conclusion que les enjeux relatifs aux biais de publication ne devaient pas être inclus dans l'évaluation de cet aspect. Une réponse affirmative est attribuée aux méta-analyses faisant état des méthodes d'évaluation de la validité établies au préalable (p. ex., si le ou les auteurs choisissaient de retenir uniquement les essais comparatifs avec placebo, randomisés et menés en double insu ou la dissimulation de l'attribution du traitement constituait un critère d'inclusion).</i></p>	
<p>6. La validité de toutes les études dont il était question dans le texte a-t-elle fait l'objet d'une évaluation à l'aide de critères appropriés (soit dans la sélection des études à retenir ou dans l'analyse des études citées) ? <i>Cet aspect est lié à l'évaluation de la validité. Une réponse affirmative est attribuée si l'on décrit les critères (qu'il s'agisse de critères internes ou externes) utilisés pour l'inclusion ou pour l'analyse (p. ex., analyse de sensibilité).</i></p>	
<p>7. A-t-on fait état des méthodes utilisées afin de combiner les constatations des études pertinentes (afin de dégager une conclusion) ?</p>	
<p>8. Les constatations ont-elles été combinées de façon appropriée, relativement à la principale question qu'aborde le survol ? <i>Pour la question n° 8, si aucune tentative n'a été faite afin de combiner les constatations, et si aucun énoncé n'est établi quant au caractère inopportun de combiner les constatations, répondez « non ». Si une estimation sommaire (générale) est fournie dans le résumé, la discussion ou la section du sommaire de l'article, et qu'on ne fait pas mention de la façon dont cet estimé a été obtenu, répondez « non », même s'il existe un énoncé au sujet des limites associées à la combinaison des constatations des études examinées. Dans le doute, inscrivez « impossible de répondre ».</i></p>	
<p>9. Les conclusions dégagées par le ou les auteurs étaient-elles appuyées par les données et (ou) l'analyse présentées dans le survol ? <i>Pour qu'un survol reçoive le score « oui » à la question n° 9, les données (et pas seulement les citations) qui soutiennent les principales conclusions relatives à la ou aux questions principales qu'aborde le survol doivent être consignées dans un rapport. Si le survol a trait à des tests de diagnostic ou de pronostic, indiquez « il n'est pas nécessaire de procéder à un nouveau test » (cela permet de s'assurer que les articles portant sur le diagnostic et le pronostic ne se voient pas attribuer un score plus rigoureux que les articles cliniques).</i></p>	
<p>Score global : Quelle note donneriez-vous à la qualité scientifique de l'analyse ? 1 à 2 = lacunes très importantes, 3 à 4 = lacunes importantes, 5 à 6 = lacunes mineures, 7 = lacunes minimales. <i>Le score attribué à la question n° 10 pour la qualité scientifique globale doit se fonder sur vos réponses aux neuf premières questions. Vous pouvez utiliser les lignes directrices suivantes pour vous aider à calculer un score global. Si vous avez inscrit l'option « impossible de répondre » au moins une fois aux questions précédentes, l'analyse risque de comporter au mieux des lacunes mineures, et dans ce cas, il est difficile d'éliminer la possibilité de lacunes importantes (c.-à-d. un score inférieur ou égal à 4). Si vous avez répondu « non » aux questions n°s 2, 4, 5 ou 8, l'analyse risque de comporter des lacunes importantes (c.-à-d. un score inférieur ou égal à 3, tout dépendant du nombre et de l'importance des lacunes).</i></p>	

APPENDIX 2: Évaluation de la qualité du rapport du PEEM à l'aide de l'outil d'Oxman-Guyatt

Évaluation de la qualité de l'étude	
Questions	Score : oui, non ou partiellement
1. A-t-on énoncé les méthodes de recherche utilisées pour trouver les données probantes (recherche originale) à propos de la ou des questions primaires ? <i>Une réponse affirmative est attribuée aux méta-analyses qui font état des catégories de sources, y compris les années (p. ex., bases de données MEDLINE utilisées), de même que de la mention ou non du nom de ces catégories (p. ex., MEDLINE). Des points partiels sont attribués pour la catégorie de sources (p. ex., électronique, manuelle, registre).</i>	partiellement
2. La recherche de données probantes était-elle raisonnablement complète ? <i>Une réponse affirmative est attribuée si au moins trois catégories, l'une d'entre elles devant être la catégorie électronique accompagnée des mots-clés énoncés, et n'importe quelle combinaison de deux autres catégories (p. ex., manuelle, registre), sont signalées. Les mots-clés et(ou) les termes du MeSH doivent être énoncés.</i>	partiellement
3. A-t-on fait état des critères (d'inclusion ou d'exclusion) utilisés afin de décider quelles études devaient être retenues dans le survol ?	oui
4. A-t-on évité les biais dans la sélection des études ? <i>Une réponse affirmative est attribuée si au moins deux examinateurs ont évalué chacun de leur côté les études à retenir. Un consensus doit être atteint.</i>	non
5. A-t-on fait état des critères (qualité de la méthodologie) utilisés afin d'évaluer la validité des études retenues ? <i>On en est venu à la conclusion que les enjeux relatifs aux biais de publication ne devaient pas être inclus dans l'évaluation de cet aspect. Une réponse affirmative est attribuée aux méta-analyses faisant état des méthodes d'évaluation de la validité établies au préalable (p. ex., si le ou les auteurs choisissaient de retenir uniquement les essais comparatifs avec placebo, randomisés et menés en double insu ou la dissimulation de l'attribution du traitement constituait un critère d'inclusion).</i>	oui
6. La validité de toutes les études dont il était question dans le texte a-t-elle fait l'objet d'une évaluation à l'aide de critères appropriés (soit dans la sélection des études à retenir ou dans l'analyse des études citées) ? <i>Cet aspect est lié à l'évaluation de la validité. Une réponse affirmative est attribuée si l'on décrit les critères (qu'il s'agisse de critères internes ou externes) utilisés pour l'inclusion ou pour l'analyse (p. ex., analyse de sensibilité).</i>	oui
7. A-t-on fait état des méthodes utilisées afin de combiner les constatations des études pertinentes ?	oui
8. Les constatations ont-elles été combinées de façon appropriée, relativement à la principale question qu'aborde le survol ? <i>Si aucune tentative n'a été faite afin de combiner les constatations, et si aucun énoncé n'est établi quant au caractère inopportun de combiner les constatations, répondez « non ». Si une estimation sommaire (générale) est fournie à un endroit ou à un autre dans le résumé, la discussion ou la section du sommaire de l'article, et qu'on ne fait pas mention de la façon dont cet estimé a été obtenu, répondez « non », même s'il existe un énoncé au sujet des limites associées à la combinaison des constatations des études examinées. Dans le doute, inscrivez « impossible de répondre ».</i>	partiellement
9. Les conclusions dégagées par le ou les auteurs étaient-elles appuyées par les données ou l'analyse présentées dans le survol ? <i>Pour qu'un survol reçoive le score « oui », les données (et pas seulement les citations) qui soutiennent les principales conclusions relatives à la ou aux questions principales qu'aborde</i>	oui

<p><i>le survol doivent être consignées dans un rapport. Si le survol a trait à des tests de diagnostic ou de pronostic, indiquez « il n'est pas nécessaire de procéder à un nouveau test » (cela permet de s'assurer que les articles portant sur le diagnostic et le pronostic ne se voient pas attribuer un score plus rigoureux que les articles cliniques).</i></p>	
<p>Score global : Quelle note donneriez-vous à la qualité scientifique de l'analyse ? 1 à 2 = lacunes très importantes, 3 à 4 = lacunes importantes, 5 à 6 = lacunes mineures, 7 = lacunes minimales. <i>La qualité scientifique globale doit se fonder sur vos réponses aux neuf premières questions. Si vous avez inscrit l'option « impossible de répondre » au moins une fois aux questions précédentes, l'analyse risque de comporter au mieux des lacunes mineures, et dans ce cas, il est difficile d'éliminer la possibilité de lacunes importantes (c.-à-d. un score inférieur ou égal à 4). Si vous avez répondu « non » aux questions n^{os} 2, 4, 5 ou 8, l'analyse risque de comporter des lacunes importantes (c.-à-d. un score inférieur ou égal à 3, tout dépendant du nombre et de l'importance des lacunes).</i></p>	<p>5 lacunes mineures</p>

ANNEXE 3 : Méthodologie du PEEM

Critères d'inclusion

- adultes souffrant de migraine (à l'exclusion d'autres types de céphalées) : parmi les sous-groupes d'intérêt, on comptait différents groupes de race, d'âge et de sexe, de même que des femmes enceintes ou qui allaitaient, des patients atteints de coronaropathies, des personnes qui prenaient des antimigraineux en prophylaxie et des femmes souffrant de migraine d'origine menstruelle
- études comparant un triptan administré par voie orale admissible à un autre triptan, à un autre antimigraineux (comme l'ergotamine) ou à un placebo : les triptans admissibles comprenaient l'almotriptan, l'élétriptan, le frovatriptan, le naratriptan, le rizatriptan, le sumatriptan et le zolmitriptan; le traitement incluait tous les degrés de migraine (pendant l'aura ou lorsque la douleur était légère, modérée ou intense), mais les études devaient préciser le moment du traitement
- critères d'efficacité à court terme : réduction ou disparition des symptômes (douleur, nausées, vomissements, photophobie), réduction de la durée des symptômes, durée de l'amélioration, uniformité de l'efficacité (proportion des céphalées traitées avec succès par patient), capacité fonctionnelle, qualité de vie ou effet indésirable; les mesures de la douleur incluaient le soulagement de la douleur et la réponse avec AD à divers moments après la prise du médicament, la réponse continue, la réponse avec ACD et l'utilisation de médicaments de rattrapage; l'efficacité à long terme incluait l'uniformité de l'effet, la satisfaction du patient et la productivité au travail
- méthodologie : pour ce qui est de l'efficacité à court terme, les ECR publiés et menés en double insu qui étaient effectués en milieu ambulatoire (y compris le service des urgences) étaient inclus; dans le cas des critères d'évaluation à long terme, les études de cohorte longitudinales étaient incluses; pour que l'inclusion des études en tant qu'examen méthodique soit éventuellement envisagée, les critères explicites d'inclusion dans l'analyse devaient être énumérés
- pour ce qui est de l'innocuité et des EI, les essais cliniques comparatifs qui faisaient état de la fréquence des retraits ou de la fréquence ou de l'intensité d'EI spécifiques étaient inclus; les études observationnelles à long terme portant sur la tolérabilité ou les retraits d'un ou de plusieurs triptans étaient également incluses.

Critères d'exclusion

Les études qui n'étaient pas publiées, qui ne présentaient pas de données originales ou qui évaluaient des interventions complexes au cours desquelles l'effet du triptan ne pouvait pas être déterminé étaient exclues, en plus de celles qui avaient une faible validité interne d'après des critères explicites de qualité. Les études qui utilisaient le sumatriptan encapsulé dans un groupe témoin étaient exclues. Un organigramme des études était fourni dans l'annexe du rapport du PEEM.

Recherche documentaire

Dans le cadre de la recension des études potentiellement pertinentes afin d'atteindre chaque objectif, le Cochrane Central Register of Controlled Trials, la EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews, MEDLINE, DARE et Ovid Medline ont été consultés de 1996 à 2004. La recherche a été restreinte aux études menées chez l'humain ayant été publiées en anglais. Les fabricants pharmaceutiques et des membres de sous-comités étaient invités à fournir des citations supplémentaires, et les listes de référence des exposés de synthèse étaient consultées.

Extraction et synthèse des données

Un examinateur a analysé les données suivantes provenant des comparaisons directes retenues : méthodologie; milieu; caractéristiques de la population; critères d'admissibilité et d'exclusion; interventions; comparaisons; nombre de patients étudiés; nombre de patients admissibles, admis et dont

on a perdu la trace durant le suivi; méthode de vérification des résultats; et résultats. Un deuxième examinateur a vérifié les données portées dans les tableaux. Enfin, un examinateur a analysé les données provenant des essais comparatifs avec traitement de référence.

Les résultats étaient analysés par critère et par étude. Le taux de réponse absolue pour chaque triptan par dose utilisée et l'importance de la différence du point de vue statistique étaient notés pour chaque critère d'évaluation des comparaisons directes retenues.

Évaluation de la qualité

Des critères préalablement établis ont été utilisés afin d'évaluer la validité interne des examens méthodiques, des ECR et des études de cohorte longitudinales. La randomisation, le mode à l'insu et la dissimulation de l'attribution du traitement appropriés; la similarité des groupes au départ et le maintien de groupes comparables; de même que le signalement adéquat des abandons, des pertes, des croisements, de l'observance et de la contamination ont été évalués. Dans les études à court terme, les patients qui ne prenaient pas de médicament durant la période de l'étude étaient exclus d'une analyse ultérieure. Bien que l'exclusion de ces patients contrevienne au principe d'intention de traiter, elle n'introduit pas de biais entre les groupes faisant l'objet d'une comparaison. On assiste à l'introduction d'un biais de sélection du fait que les personnes qui souffrent d'une céphalée moins intense sont plus susceptibles de ne pas être recensées. Les menaces potentielles à la validité externe ont été examinées, y compris les biais de sélection, les biais liés aux interventions et les biais liés à la consignation des résultats.

ANNEXE 4 : Résultats du PEEM

Quantité de données cliniques probantes

La recherche documentaire du PEEM a permis de recenser 1 454 citations : 386 d'entre elles provenaient du Cochrane Central Register of Controlled Trials, 401 de MEDLINE, 547 d'EMBASE, 47 de dossiers fournis par les fabricants et 53 d'un dépouillement manuel et de listes de référence.

Résumé des résultats du PEEM

Résultats du premier objectif du PEEM : examens méthodiques

Comment se comparent l'efficacité et la durée de la réponse des différents triptans administrés par voie orale dans la réduction de la gravité et de la durée des symptômes, l'amélioration des résultats fonctionnels et l'amélioration de la qualité de vie chez les patients adultes souffrant de migraine?

Deux examens de Cochrane ont été recensés dans l'analyse du PEEM, l'un d'entre eux comparant le rizatriptan à un placebo et l'autre comparant l'élétriptan à un placebo. Trois examens méthodiques autodescriptifs et une méta-analyse de l'efficacité comparative de différents triptans ont également été recensés. Un examen, celui d'Oldman, utilisait des critères préétablis (score de Jadad) afin d'évaluer la validité interne des essais. Ainsi, l'élétriptan à 80 mg et le rizatriptan à 10 mg procuraient un soulagement des céphalées significativement supérieur après deux heures à celui du rizatriptan à 5 mg, du sumatriptan à 50 mg ou du naratriptan à 2,5 mg. En outre, l'élétriptan à 80 mg et le rizatriptan à 10 mg permettaient d'atteindre une absence de douleur significativement supérieure après deux heures à celle que procuraient le naratriptan à 2,5 mg, le rizatriptan à 5 mg, le sumatriptan à 50 et à 100 mg ou le zolmitriptan à 2,5 mg. Enfin, l'élétriptan à 80 mg offrait un soulagement continu significativement supérieur sur 24 heures à celui du rizatriptan à 5 ou à 10 mg ou du sumatriptan à 50 ou à 100 mg²⁸.

Ferrari *et al.*²⁵ ont effectué une méta-analyse portant sur 53 essais, incluant 12 études non publiées de fabricants, mais ils ne tenaient pas compte de la qualité des études. Les chercheurs comparaient les résultats regroupés pour chaque médicament et chaque dose à celle du sumatriptan à 100 mg. Le sumatriptan à 50 et à 100 mg, l'élétriptan à 40 mg, le zolmitriptan à 2,5 et à 5 mg, le rizatriptan à 5 mg et l'almotriptan à 12,5 mg ont présenté des résultats similaires en ce qui a trait au soulagement de la douleur après deux heures. Le rizatriptan à 10 mg était plus susceptible de soulager la douleur après deux heures que les autres triptans. Quant à lui, l'almotriptan à 12,5 mg était plus susceptible que le sumatriptan à 100 mg de procurer une absence de douleur après deux heures (36 % versus 29 %), de même que le rizatriptan à 10 mg (40 % versus 29 %). Le PEEM a indiqué que cette méta-analyse était complète, qu'elle examinait des critères d'évaluation importants et qu'elle appliquait les méthodes statistiques de façon appropriée, mais que la stratégie de regroupement était inappropriée puisque les chercheurs avaient accordé une importance égale aux résultats de toutes les études sans tenir compte de la qualité. De plus, les résultats de récentes études portant sur de nouveaux médicaments ont été regroupés à ceux d'une étude plus ancienne qui avait été réalisée dans des circonstances différentes²⁸.

Oldman et Ferrari ont tous deux regroupé les résultats d'essais comparatifs avec placebo dans le but de dégager des conclusions à propos de l'efficacité relative de différents triptans. La capacité des comparaisons indirectes de prédire les résultats de comparaisons directes n'a pas encore été établie. Ferrari *et al.* ont publié par la suite un article qui résumait les résultats finaux sur 24 heures de 22 comparaisons directes. L'efficacité du sumatriptan à 100 mg était supérieure à celle du naratriptan à 2,5 mg, équivalente à celle de l'almotriptan à 12,5 mg et du zolmitriptan à 5 mg et inférieure à celle de l'élétriptan à 40 et à 80 mg et à celle du rizatriptan à 10 mg. Le sumatriptan à 100 mg provoquait davantage d'EI que l'almotriptan à 12,5 mg et que le naratriptan à 2,5 mg, mais moins d'EI que l'élétriptan à 80 mg. Le sumatriptan à 50 mg affichait une efficacité inférieure à celle de l'élétriptan à 40

et à 80 mg, et son délai de réponse était plus lent que celui du rizatriptan à 10 mg. Le sumatriptan à 50 mg entraînait moins d'EI que l'élétriptan à 40 et à 80 mg ou le rizatriptan à 5 mg. L'efficacité du sumatriptan à 25 mg était inférieure à celle de l'élétriptan à 80 mg, du rizatriptan à 5 et à 10 mg et du zolmitriptan à 2,5 et à 5 mg. Enfin, le sumatriptan à 25 mg provoquait moins d'EI en ce qui a trait à la plupart des paramètres que les autres triptans²⁸.

Résultats du premier objectif du PEEM : études randomisées et observationnelles

En tout, 17 comparaisons directes et randomisées entre les triptans ont été retenues dans l'étude du PEEM, et de ce nombre, le sumatriptan administré par voie orale était le comparateur le plus fréquent. Par ailleurs, 25 comparaisons directes ont été exclues puisqu'elles se présentaient sous forme de résumé ou qu'on considérait qu'elles offraient une faible validité interne.

D'après l'analyse du PEEM, six essais comparatifs avec placebo ont indiqué que l'almotriptan à 12,5 mg offrait une efficacité similaire à celle du sumatriptan à 100 mg, et que le frovatriptan était moins susceptible que le sumatriptan à 100 mg administré par voie orale de soulager la douleur dans les deux heures suivant la prise de la dose. Deux essais comparatifs avec placebo ont laissé entendre que les patients qui recevaient une préparation de sumatriptan à désintégration et à libération rapides présentaient un soulagement plus rapide de la douleur que les patients qui recevaient un placebo.

Les patients qui faisaient partie des comparaisons directes retenues présentaient des caractéristiques similaires quant à l'âge, au sexe et à leurs antécédents migraineux. La plupart des patients recrutés n'étaient pas enceintes ni ne présentaient de problèmes médicaux concomitants. Trois essais affichaient une bonne validité interne selon le PEEM. La raison la plus fréquente expliquant une qualité dite « passable » reposait sur la différence entre les groupes comparés. On a signalé des résultats contradictoires quant à l'effet de l'encapsulation sur les paramètres pharmacocinétiques de cinq essais mettant en jeu l'élétriptan, le sumatriptan ou un autre comparateur. Dans la méta-analyse menée par Ferrari *et al.*, des taux plus faibles d'AD et d'ACD ont été signalés dans les études avec comparateur menées par Pfizer qui comparaient l'élétriptan au sumatriptan. Dans le cadre de ces études, le sumatriptan à 100 mg n'a pas donné lieu à d'aussi bons résultats que dans les études menées par d'autres entreprises, peut-être à cause de l'encapsulation effectuée à des fins d'insu. Le PEEM a réalisé sa méta-analyse afin d'examiner de quelle manière l'encapsulation affectait les résultats des études comparatives. Avec tous les triptans, on a associé l'encapsulation à une diminution de l'efficacité, mais il n'a pas été possible de déterminer si cette dernière était en effet attribuable à l'encapsulation. On a comparé le sumatriptan à l'élétriptan (trois essais), au naratriptan (un essai), au rizatriptan (deux essais) et au zolmitriptan (trois essais). Quatre essais comparaient le rizatriptan au naratriptan et au zolmitriptan, et l'élétriptan au naratriptan et au zolmitriptan²⁸.

Comparaison entre le naratriptan et le sumatriptan

Dans un essai comparant diverses doses de naratriptan au sumatriptan à 100 mg et à un placebo, on a indiqué des taux similaires de soulagement de la douleur après deux heures pour le naratriptan à 2,5 mg et le sumatriptan à 100 mg (52 % versus 60 %). Quatre heures après l'administration de la dose, davantage de patients ayant reçu le sumatriptan à 100 mg (80 %) que de patients ayant reçu le naratriptan à 2,5 mg (48,4 %) ont indiqué un soulagement de la céphalée ($p < 0,001$)²⁸.

Comparaison entre le naratriptan et le rizatriptan

Un essai mené auprès de 522 patients a comparé l'administration d'une seule dose de naratriptan à 2,5 mg à celle de rizatriptan à 10 mg. Un pourcentage significativement plus élevé de patients ayant reçu le rizatriptan à 10 mg (68,7 %) ont signalé un soulagement de la douleur après deux heures,

comparativement aux patients ayant reçu le naratriptan à 2,5 mg (48,4 %, $p < 0,001$), de même qu'une satisfaction significative avec le rizatriptan (33 % des patients étaient « tout à fait ou très satisfaits », comparativement à 19 % des patients ayant reçu le naratriptan). Le rizatriptan était plus susceptible d'entraîner une AD (44,8 % versus 20,7 %) et un retour à un fonctionnement normal (39,3 % versus 22,6 %) deux heures après l'administration de la dose. Un nombre significativement plus élevé de patients ayant reçu le rizatriptan ont obtenu une ACD pendant 24 heures, comparativement aux patients ayant reçu le naratriptan (29 % versus 17 %). Le naratriptan et le rizatriptan présentaient une efficacité similaire dans le soulagement des nausées et de la photophobie, tandis que le rizatriptan offrait un meilleur soulagement de la phonophobie. On n'a observé aucune différence significative entre les groupes en ce qui a trait à la qualité de vie globale après 24 heures. Les patients ayant reçu le rizatriptan affichaient un taux significativement plus élevé d'EI (le plus fréquemment l'asthénie ou la fatigue, les étourdissements, les nausées et la somnolence) que les patients ayant reçu le naratriptan (39 % versus 29 %, $p < 0,05$)²⁸.

Comparaison entre le rizatriptan et le sumatriptan

Dans le cadre d'un essai de qualité passable mené auprès de 1 099 patients ayant reçu du rizatriptan à 5 ou à 10 mg ou du sumatriptan à 100 mg, 60 %, 67 % et 62 % des patients ont respectivement ressenti un soulagement de la douleur après deux heures²⁸.

Comparaison entre le rizatriptan et le zolmitriptan

Un essai comparant le zolmitriptan à 2,5 mg au rizatriptan à 10 mg n'a indiqué aucune différence significative entre les groupes quant au soulagement de la douleur après deux heures²⁸.

Comparaison entre le sumatriptan et le zolmitriptan

Trois essais comparant le zolmitriptan à 5 mg et le sumatriptan à 50 mg ou le sumatriptan à 100 mg ont signalé des différences non significatives quant au soulagement de la céphalée après deux heures. Les patients ayant reçu le zolmitriptan à 2,5 et à 5 mg montraient une réponse supérieure comparativement aux patients ayant reçu une dose plus faible et moins couramment utilisée de sumatriptan à 25 mg (67,1 %, 64,8 % versus 59,6 %; $p < 0,01$)²⁸.

Comparaison entre l'élétriptan et le sumatriptan, le naratriptan et le zolmitriptan

Cinq essais ont comparé l'élétriptan au sumatriptan encapsulé (trois essais), au naratriptan (un essai) et au zolmitriptan (un essai). Un nombre significativement plus élevé de patients ayant reçu de l'élétriptan à 40 mg ont ressenti un soulagement de la douleur après deux heures comparativement aux patients ayant reçu du sumatriptan encapsulé à 100 mg dans le cadre de deux essais sur trois et aux patients ayant reçu du naratriptan encapsulé à 2,5 mg²⁸.

Satisfaction

Cinq essais ont indiqué la satisfaction des patients après deux heures. Un essai signalait qu'un pourcentage plus élevé de patients recevant le rizatriptan à 10 mg étaient tout à fait, très ou assez satisfaits de leur traitement, comparativement aux patients qui recevaient du zolmitriptan à 2,5 mg (62,7 % versus 54,6 %, $p = 0,045$). Un essai indiquait un score moyen de satisfaction plus élevé chez les patients qui recevaient du rizatriptan à 10 mg que chez ceux qui recevaient du naratriptan à 2,5 mg (3,55 versus 4,2, $p < 0,001$). Deux essais ont laissé entendre que la satisfaction des patients qui recevaient du sumatriptan à 100 mg n'était pas différente de celle des patients qui recevaient du naratriptan à 2,5 mg. La satisfaction après deux heures des patients ayant reçu du sumatriptan à 50 mg n'était pas différente de celle des patients ayant reçu du zolmitriptan à 2,5 mg. Une plus grande proportion des patients ayant reçu de

l'élétriptan à 40 et à 80 mg montraient qu'ils étaient satisfaits, comparativement aux patients ayant reçu du zolmitriptan encapsulé à 2,5 mg (64 % versus 66 % versus 55 %, $p < 0,01$)²⁸.

Retour à un fonctionnement normal

Six essais faisaient état de la perception des patients quant à leur incapacité fonctionnelle. Après deux heures, quatre essais ont montré que le rizatriptan à 10 mg était supérieur au sumatriptan à 50 mg (47 % versus 42 %, $p = 0,033$), au sumatriptan à 100 mg (42 % versus 33 %, $p = 0,015$), au naratriptan à 2,5 mg (39,3 % versus 22,6 %, $p < 0,001$) et au zolmitriptan à 2,5 mg (45,4 % versus 37 %, $p = 0,025$). D'après les résultats de deux études, des proportions plus élevées de patients recevant de l'élétriptan à 40 mg ont indiqué qu'ils avaient retrouvé un fonctionnement normal après deux heures, comparativement aux patients ayant reçu du sumatriptan encapsulé à 100 mg²⁸.

Critères d'évaluation après 24 heures

Ferrari *et al.* ont indiqué qu'il n'y avait aucune différence quant au critère d'évaluation d'ACD après 24 heures entre le sumatriptan à 100 mg et l'almotriptan à 12,5 mg, le zolmitriptan à 5 mg ou le rizatriptan à 10 mg. Selon eux, il n'y avait pas non plus de différence entre le sumatriptan à 50 mg et le zolmitriptan à 2,5 mg ou le rizatriptan à 5 mg. Par ailleurs, le rizatriptan à 10 mg était supérieur au zolmitriptan à 2,5 mg et au naratriptan à 2,5 mg. Le zolmitriptan à 2,5 et à 5 mg était supérieur au sumatriptan à 25 mg. Enfin, l'élétriptan à 40 mg était supérieur au sumatriptan encapsulé dans deux études incluses dans la méta-analyse de Ferrari *et al.*²⁸.

Médicaments de rattrapage

On a signalé l'utilisation de médicaments de rattrapage entre deux et 24 heures dans le cadre de huit essais. Un nombre significativement moins élevé de patients recevant de l'élétriptan à 40 mg avaient eu recours à des médicaments de rattrapage, comparativement à ceux qui avaient reçu du naratriptan encapsulé à 2,5 mg, du sumatriptan à 100 mg ou du zolmitriptan à 2,5 mg²⁸.

Soulagement des symptômes

Les résultats de 12 essais ont indiqué le pourcentage de patients qui ne présentaient pas de symptômes liés à la migraine après deux heures. Deux essais ont signalé des différences significatives en ce qui a trait aux nausées chez les patients qui recevaient du rizatriptan à 10 mg et du sumatriptan à 100 mg (75 % versus 67 %, $p < 0,05$) et du zolmitriptan à 2,5 mg (74,8 % versus 67,5 %, $p = 0,046$). L'élétriptan à 40 mg était supérieur au sumatriptan encapsulé à 100 mg dans deux essais sur trois et il était supérieur au zolmitriptan encapsulé à 2,5 mg dans le traitement des nausées après deux heures. Cinq essais ont montré des différences non significatives quant au soulagement des nausées entre le rizatriptan à 10 mg et le naratriptan à 2,5 mg ou entre le sumatriptan administré à raison de 25 à 100 mg et n'importe quel autre triptan²⁸.

Deux essais ont signalé des différences significatives quant à la photophobie après deux heures chez les patients ayant reçu du rizatriptan à 10 mg, comparativement à ceux qui avaient reçu du naratriptan à 2,5 mg (59,2 % versus 47,2 %, $p < 0,05$) et du zolmitriptan à 2,5 mg (64,4 % versus 56,5 %; $p = 0,029$). Le rizatriptan à 10 mg était équivalent au sumatriptan à 100 mg quant au soulagement de la photophobie après deux heures. Les taux de photophobie n'étaient pas différents entre les patients ayant reçu du sumatriptan à 100 mg, du naratriptan à 2,5 mg et du zolmitriptan à 5 mg. L'élétriptan à 40 mg était supérieur au sumatriptan encapsulé à 100 mg, et l'élétriptan à 80 mg était semblable au zolmitriptan encapsulé à 2,5 mg dans le traitement de la photophobie après deux heures²⁸.

Cinq essais incluaient les résultats liés au soulagement des vomissements. Aucune différence significative n'a été observée à cet effet entre les doses des différents triptans²⁸.

Uniformité de l'effet

La plupart des comparaisons directes indiquaient des résultats dans le cas de une à trois crises de migraine. Deux essais comparant le zolmitriptan à 2,5 et à 5 mg et le sumatriptan à 25 et à 50 mg ont laissé entendre que la réponse après deux heures n'était pas un indicateur fiable de l'uniformité de l'effet au fil de crises multiples. Aucune différence quant à l'efficacité n'a été signalée entre le zolmitriptan à 2,5 et à 5 mg et le sumatriptan à 50 mg²⁸.

Préférences

Des études portant sur la préférence ont fourni de faibles données probantes quant à l'efficacité comparative. Bien que la randomisation permette d'assurer la similarité entre les groupes, elle ne peut corriger l'absence d'insu ni les biais de sélection qui sont susceptibles de survenir. Un essai randomisé, libre et croisé a permis de découvrir que davantage de patients préféraient les cachets de rizatriptan aux comprimés de sumatriptan à 50 mg (64,3 versus 35,7, $p < 0,001$). Dans une autre étude, les patients migraineux préféraient le zolmitriptan à 2,5 mg aux comprimés de sumatriptan à 50 mg. Enfin, dans une autre étude au cours de laquelle les patients recevaient des échantillons de quatre triptans, on a montré que dans l'ensemble, les préférences pour le sumatriptan, le zolmitriptan, le rizatriptan et le naratriptan étaient similaires, mais que les patients plus jeunes préféraient le rizatriptan à dissolution orale²⁸.

Résultats du deuxième objectif du PEEM

Comment se comparent l'incidence et la nature des complications (graves ou menaçant le pronostic vital, ou celles qui peuvent nuire à l'observance du traitement) des différents triptans chez les patients adultes traités contre la migraine?

Événements graves ou menaçant le pronostic vital

On n'a répertorié aucune étude comparative portant sur des événements menaçant le pronostic vital. Une analyse portant sur le sumatriptan a examiné les EI dans les essais cliniques et les données de surveillance post-commercialisation. En 1998, 103 événements cardiovasculaires graves ont été répertoriés suivant l'utilisation de sumatriptan à administration sous-cutanée et 38 suivant l'utilisation de sumatriptan à administration orale. Cette analyse en est arrivée à la conclusion que « les événements graves, y compris les infarctus du myocarde, les perturbations du rythme cardiaque menaçant le pronostic vital et la mort, avaient été signalés dans les quelques heures suivant l'administration du sumatriptan »²⁸.

Douleurs thoraciques et sensations d'oppression

Des comparaisons directes n'ont indiqué que peu de différences entre les triptans quant aux douleurs thoraciques et aux sensations d'oppression. Ainsi, dans un essai, les douleurs thoraciques étaient plus fréquentes chez les patients qui recevaient du sumatriptan à 100 mg que chez ceux qui recevaient du rizatriptan à 5 mg (6 % versus 1 %, $p < 0,05$), mais elles n'étaient pas différentes chez les patients qui recevaient le sumatriptan à 100 mg et le rizatriptan à 10 mg (6 % versus 3 %). Par ailleurs, dans le cadre d'un essai libre qui regroupait 1 696 crises de migraine, on a associé l'administration du sumatriptan à 6 mg par voie sous-cutanée à des taux plus élevés de douleurs thoraciques légères ou modérées, comparativement à l'administration de l'élétriptan à 80 mg²⁸.

Symptômes ressentis sur le système nerveux central (SNC)

Aucune différence significative n'a été signalée entre les groupes dans les essais qui évaluaient les étourdissements, la paresthésie ou la somnolence. Dans un essai, la fatigue et l'asthénie étaient plus fréquentes chez les patients qui recevaient du sumatriptan à 100 mg que chez ceux qui recevaient du rizatriptan à 5 mg (8 % versus 2 %, $p < 0,05$), mais elles n'étaient pas différentes chez les patients qui recevaient le sumatriptan à 100 mg et le rizatriptan à 10 mg (8 % versus 8 %)²⁸.

Résultats du troisième objectif du PEEM

Y a-t-il des sous-groupes de patients qui partagent des caractéristiques sociodémographiques, d'autres médicaments ou des affections concomitantes pour lesquels un médicament ou une préparation est plus efficace ou associée à un moins grand nombre d'EI?

On ne dispose d'aucune donnée probante à l'effet qu'un groupe ethnique ou racial présente un risque plus élevé d'EI à la suite de l'administration de triptans ni à l'effet qu'un triptan offre un avantage comparativement à d'autres à cet égard. Dans le cadre d'un essai randomisé comparatif avec placebo comportant 12 crises, l'administration du sumatriptan par voie sous-cutanée s'est révélée aussi efficace chez les Blancs, les Afro-Américains, les Hispano-Américains et les personnes d'autres ethnies quant au soulagement des céphalées, à la réduction des incapacités et à la survenue des effets indésirables. Deux essais comparatifs avec placebo menés auprès de migraineux japonais qui recevaient de l'élétriptan ou du zolmitriptan ont donné lieu à des résultats similaires en ce qui a trait au soulagement de la douleur et à la réponse avec AD après deux heures, à la récurrence après 24 heures, à l'utilisation d'un médicament adjuvant, au soulagement des symptômes connexes après deux heures (nausées, photophobie, phonophobie et vomissements) et aux EI (asthénie, paresthésie et somnolence), comparativement à un placebo. La plupart des essais excluaient les patients qui présentaient des troubles cardiovasculaires, une hypertension non maîtrisée, des troubles hépatiques ou d'autres problèmes. Une méta-analyse rétrospective regroupant des ECR portant sur l'administration de sumatriptan par voie sous-cutanée, de rizatriptan et de zolmitriptan a laissé entendre que les triptans offraient une efficacité équivalente dans le traitement des migraines d'origine menstruelle²⁸.

ANNEXE 5 : Stratégie de recherche documentaire

Guide de la syntaxe de recherche (OVID®)

ab	Abstract
adj	Adjacent, any order
cp	Country of publication
ds	Diseases
exp	Explode (i.e., subject heading)
fs	Floating subject heading
hw	Heading word
pt	publication type
m	CAS registry #
sh	subject heading
ti	title
tn	trade name
\$	truncation symbol
*	Major subject heading (i.e., focus)

a) Stratégie de recherche documentaire pour les études cliniques

BASES DE DONNÉES	LIMITES	VEDETTES-MATIÈRES/MOTS-CLÉS
OVID® BIOSIS Previews® (1989-jusqu'à ce jour) EMBASE® (1980-jusqu'à ce jour) MEDLINE® (1966-jusqu'à ce jour)	Human Adolescent	Recherche sur l'intervention Exp Tryptamines/ [MEDLINE] OR Sumatriptan.sh. [MEDLINE] OR Tryptamine.sh. or Sumatriptan.sh. or Sumatriptan Succinate.sh. or Almotriptan.sh. or Eletriptan.sh. or Naratriptan.sh. or Rizatriptan.sh. or Zolmitriptan.sh. [EMBASE] OR 464-06-2.rn. or 103628-46-2.rn. or 154323-57-6.rn. or 143322-58-1.rn. or 121679-13-8.rn. or 145202-66-0.rn or 144034-80-0.rn. or 139264- 17-8.rn. OR (tryptamine\$ or triptan\$ or indolyethylamine or tryptomine\$ or NSC 73938 or NSC73938).ti,ab. OR

		<p>(GR 43175 or GR43175 or GR 43175X or GR43175X or BRN 6930870 or BRN6930870).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>(sumatriptan\$ or imigran\$ or imitrex or sumatran or suminat or micranil or suvulan or migril or sumax or liotrex or somatran or imiject or sumigrene or diletan or arcoiran or dolmigral or novelian).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>(imigran or imigrane or imitrex or sumatran or suminat or micranil or suvulan or migril or sumax or liotrex or somatran or imiject or sumigrene or diletan or arcoiran or dolmigral or novelian).tn. [EMBASE]</p> <p>OR</p> <p>(almotriptan\$ or almogran or axert or almotrex).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>(almogran or axert or almotrex).tn. [EMBASE]</p> <p>OR</p> <p>(eletriptan\$ or relpax or UK 166,044 or UK166,044 or UK166044 or relert or relepax).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>(relpax or relert or relepax).tn. [EMBASE]</p> <p>OR</p> <p>(naratriptan or amerge or naramig or colatan or antimigrin or naragran).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>(naratriptan or amerge or naramig or colatan or antimigrin or naragran).tn. [EMBASE]</p> <p>OR</p> <p>(rizatriptan or maxalt or L 705,126 or L 705126 or L705,126 or L705126 or MK 0462 or MK 462 or MK0462 or MK462 or rizalief or rizalt or rizaliv).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>(rizatriptan or maxalt or rizalief or rizalt or rizaliv).tn. [EMBASE]</p> <p>OR</p>
--	--	--

		<p>(zolmitriptan or zomig or 311C90 or flezol or zomigoro or zomigon or AscoTop).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>(zolmitriptan or zomig or flezol or zomigoro or zomigon or AscoTop).tn. [EMBASE]</p> <p>Nota :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Le mot-vedette était inclus dans BIOSIS.</i> <p>ET</p> <p>Recherche sur l'indication</p> <p>Exp Migraine Disorders/ or Cluster Headache.sh. [MEDLINE] [EMBASE]</p> <p>OR</p> <p>(Headache Disorders or Headache).sh. [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>Trigeminal Autonomic Cephalalgias.sh. or Headache Disorders, Primary.sh. [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>*Headache and Facial Pain/ or *Headache/ or *Sunct Syndrome/ or *Chronic Paroxysmal Hemicrania/ or *Hemicrania Continua/ or *Trigeminus Neuralgia/ [EMBASE]</p> <p>OR</p> <p>(Migraine or Cluster Headache).ds. [BIOSIS]</p> <p>OR</p> <p>(migrain\$ or migran\$).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>((sick adj headache\$) or (cluster adj headache\$) or (ciliary adj neuralgia\$) or (horton's adj syndrome\$) or (hortons adj syndrome\$) or (Horton adj syndrome\$)).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>(anti-migrain\$ OR antimigrain\$ Or anti-migrane\$ OR antimigrane\$).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>(histamine or histaminic or Horton\$).ti,ab. adj (cephalgi\$ or cephalalgi\$ or headache\$).ti,ab.</p>
--	--	--

		<p>Nota :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Le mot-vedette était inclus dans BIOSIS.</i> <p>ET Recherche sur la population</p> <p>Adolescent/ or exp Puberty/ or Minors/ [MEDLINE] OR</p> <p>Exp Adolescent/ OR exp Adolescence/ OR exp Puberty/ [EMBASE]</p> <p>OR</p> <p>(adolescen\$ or teen or teens or teenager\$ or teen-ager\$ or youth or youths or juvenile\$ or puberty\$ or pubescen\$).ti,ab.</p> <p>Nota :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Le mot-vedette était inclus dans BIOSIS.</i> <p>ET Filtre de l'examen méthodique</p> <p>Meta-Analysis.pt. [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>Meta-Analysis.sh. or exp Technology Assessment, Biomedical/ [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>(Meta Analysis or Systematic Review).sh. [EMBASE]</p> <p>OR</p> <p>((systematic\$ adj (literature review\$ or review\$ or overview\$)) or (methodologic\$ adj (literature review\$ or review\$ or overview\$))).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>((quantitative adj (review\$ or overview\$ or syntheses\$)) or (research adj (integration\$ or overview\$))).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>((integrative adj2 (review\$ or overview\$)) or (collaborative adj (review\$ or overview\$)) or pool\$ analy\$).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>(data syntheses\$ or data extraction\$ or data abstraction\$).ti,ab.</p> <p>OR</p>
--	--	---

	<p>(meta analy\$ or metaanaly\$ or met analy\$ or metanaly\$ or health technology assessment\$ or HTA or HTAs or biomedical technology assessment\$ or bio-medical technology assessment\$.ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>(handsearch\$ or hand search\$.ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect\$ or latin square\$.ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>(meta regression\$ or metaregression\$ or mega regression\$.ti,ab.</p> <p>Nota :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Le mot-vedette était inclus dans BIOSIS.</i> <p>OU</p> <p>Filtre des études cliniques</p> <p>exp Controlled Clinical Trials/ [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>(Multicenter studies or random allocation or double-blind method or single-blind method).sh. [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>exp Epidemiologic Research Design/ or exp cohort studies/ [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>(clinical trials or comparative study).sh. [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>(Multicenter Study or Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial).pt. [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>clinical trial.pt. [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>exp Controlled Study/ or Randomized Controlled Trial/ or exp Evidence Based Medicine/ [EMBASE]</p> <p>OR</p> <p>(Major Clinical Study or Multicenter Study).sh. [EMBASE]</p>
--	---

		<p>OR</p> <p>(Randomization or double-blind procedure or single-blind procedure or latin-square design or crossover procedure or cohort analysis or longitudinal study or case control study or open study or case report or case study).sh. [EMBASE]</p> <p>OR</p> <p>Exp Clinical trial/ [BIOSIS]</p> <p>OR</p> <p>(random\$ or sham\$ or placebo\$ or RCT\$ or (singl\$ adj (blind\$ or dumm\$ or mask\$)) or (doubl\$ adj (blind\$ or dumm\$ or mask\$))).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>((tripl\$ adj (blind\$ or dumm\$ or mask\$)) or (trebl\$ adj (blind\$ or dumm\$ or mask\$))).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>(control\$ adj (study or studies or trial\$)).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>((control\$ adj clinical) adj (study or studies or trial\$)).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>((multicent\$ or multi cent\$) adj (study or studies or trial\$)).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>((cohort or concurrent or incidence) adj (analys\$ or study or studies)).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>((case-control or case-base or case-comparison or case-referent or case-referrent or observational) adj (study or studies)).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>(latin square or control\$ or prospective\$).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>observational.ti,ab. adj (study or studies or trial\$).ti,ab.</p> <p>Nota :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Le mot-vedette était inclus dans BIOSIS.</i> <p><i>Dates des recherches effectuées : les 27 et 28 juin 2006</i> <i>Les alertes dans OVID ont été établies dans les mêmes bases de données jusqu'au 3 octobre 2006.</i></p>
--	--	---

b) Stratégie de recherche documentaire pour les études économiques

BASES DE DONNÉES	LIMITES	VEDETTES-MATIÈRES ET MOTS-CLÉS
Même stratégie de filtre préalable pour l'indication et l'intervention que la précédente à laquelle on a ajouté le filtre économique suivant		
<p>OVID®</p> <p>BIOSIS Previews® (1989-jusqu'à ce jour)</p> <p>EMBASE® (1980-jusqu'à ce jour)</p> <p>MEDLINE® (1966-jusqu'à ce jour)</p>		<p>Filtre économique</p> <p>exp "Costs and Cost Analysis"/ [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>(value of life or economics, medical or economics, pharmaceutical or models, economic or markov chains or monte carlo method or uncertainty).sh. [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>economics.fs. [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>(quality of life or quality-adjusted life years).sh. [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>economics.sh. [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>exp Health economics/ or exp Economic Evaluation/ or exp Pharmacoeconomics/ or exp Economic Aspect/ or Quality Adjusted Life Year.sh. or exp Quality of Life/ or pe.fs. [EMBASE]</p> <p>OR</p> <p>(Economic Impact or Economic Value or Pharmacoeconomics or Health Care Cost or Economic Factors or Economics or Cost Analysis or Cost or Economic Analysis or Cost-Effectiveness or Costs or "Quality of Life" or Health Care Cost or Cost Savings or Cost-Benefit Analysis or Hospital Costs or Medical Costs or Quality-of-Life).mp. [BIOSIS]</p> <p>OR</p> <p>((econom\$ or cost or costly or costing or costed or prices or pricing or discount or discounts or discounted or discounting or budget\$ or afford\$ or pharmacoeconomic\$ or pharmaco) adj1 economic\$.ti,ab.</p> <p>(decision adj1 (tree\$ or analy\$ or model\$)).ti,ab.</p> <p>((value or values or valuation) adj2 (money or monetary or life or lives)).ti,ab.</p> <p>(QOL or QOLY or QOLYs or HRQOL or QALY or QALYs).ti,ab.</p>

		<p>((quality adj1 life) or (willingness adj1 pay) or (quality adj1 adjusted life year\$) or sensitivity) adj analys?s) or (quality adjusted life expectanc\$)).ti,ab.</p> <p>Nota :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Le mot-vedette était inclus dans BIOSIS.</i> <p><i>Dates des recherches effectuées : les 27 et 28 juin 2006</i> <i>Les alertes dans OVID ont été établies dans les mêmes bases de données jusqu'au 3 octobre 2006.</i></p>
--	--	---

c) Stratégie de recherche documentaire pour les lignes directrices de pratique clinique

BASES DE DONNÉES	LIMITES	VEDETTES-MATIÈRES ET MOTS-CLÉS
Même stratégie de filtre préalable pour l'intervention que la précédente à laquelle on a ajouté les filtres suivants relatifs aux lignes directrices et à la réalité canadienne		
<p>OVID®</p> <p>BIOSIS Previews® (1989-jusqu'à ce jour)</p> <p>EMBASE® (1980-jusqu'à ce jour)</p> <p>MEDLINE® (1966-jusqu'à ce jour)</p>		<p>Filtre relatif aux lignes directrices</p> <p>Exp Consensus development conferences/ [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>(guidelines or critical pathways or health planning guidelines).sh. [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>(guideline or practice guideline or Consensus Development Conference or Consensus Development Conference, NIH).pt. [MEDLINE]</p> <p>OR</p> <p>Exp practice guideline/ [EMBASE]</p> <p>OR</p> <p>(cpg or cpgs).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>((critical or clinical or practice) adj (path or paths or pathway or pathways or protocol or protocols or guideline or guidelines)).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>(care adj (path or paths or pathway or pathways or map or maps or plan or plans)).ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>Consensus.ti,ab. adj development.ti,ab</p> <p>ET</p>

		<p>Filtre canadien</p> <p>Canada.cp. [MEDLINE] [EMBASE]</p> <p>OR</p> <p>Canada.sh. [EMBASE]</p> <p>OR</p> <p>(Canada or Canadian\$ or (British adj Columbia\$) or Alberta\$ or Saskatchewan\$ or Manitoba\$ or Ontario\$ or Quebec\$.ti,ab.</p> <p>OR</p> <p>((Nova adj Scotia\$) or (New adj Brunswick\$) or (Prince adj Edward adj Island\$) or Newfoundland\$ or Yukon\$ or (Northwest adj Territor\$) or Nunavut\$.ti,ab.</p> <p>Nota :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Le mot-vedette était inclus dans BIOSIS.</i> <p><i>Dates des recherches effectuées : les 27 et 28 juin 2006</i></p> <p><i>Les alertes dans OVID ont été établies dans les mêmes bases de données jusqu'au 3 octobre 2006.</i></p>
--	--	---

c) Recherches supplémentaires

PubMed Librairie Cochrane, vol. 3, 2006	Mêmes que dans MEDLINE	<p>Mêmes vedettes-matières et mots-clés de MeSH que dans la recherche originale dans OVID® MEDLINE®. Les filtres « in process » et « publisher » ont été retenus dans la sélection préalable des dossiers de MEDLINE.</p> <p><i>Date des recherches effectuées : le 19 juin 2006</i></p>
Recherche dans les ETS et les sites Web connexes aux ETS afin de recenser les rapports publiés, en préparation et planifiés	Anglais ou français	<p>p. ex., bases de données du NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de l'Université de York, HEED, AHRQ, NCCHTA, NICE, NZHTA, ECRI, etc.</p>

ANNEXE 6 : Formulaire de sélection des résumés en vue de l'examen clinique (adolescents)

Formulaire d'inclusion et d'exclusion en vue de l'étude sur les triptans

Examen clinique

Titre :

Premier auteur et année :

Examineur :

S. Membe

K. Cimon

Numéro du résumé :

Composante économique :

Critères d'inclusion

Question n° 1 : Quelles sont les données probantes quant à l'efficacité clinique des triptans offerts ?

Question n° 2 : Quel est l'avantage clinique du sumatriptan par rapport au placebo ?

1. Population : oui non impossible de répondre
 - adolescents souffrant d'une crise aiguë de migraine (avec ou sans aura) ou d'une céphalée vasculaire de Horton
2. Intervention : oui non impossible de répondre
 - almotriptan, élétriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan ou zolmitriptan, les uns par rapport aux autres ou à un placebo
 - sumatriptan par rapport à un placebo
3. Méthodologie : oui non impossible de répondre
 - ECR (efficacité et EI)
 - Études observationnelles (EI)
4. Critères d'évaluation (l'un ou l'autre) : oui non impossible de répondre
 - Efficacité à court terme : réduction ou disparition des symptômes (douleurs, nausées, vomissements, photophobie, phonophobie); durée de l'amélioration, proportion des céphalées traitées avec succès par patient; résultat fonctionnel; qualité de vie
 - Efficacité à long terme : uniformité de l'effet, satisfaction des patients, productivité à l'école ou au travail
 - EI

Critères d'exclusion

rapports en double, études destinées à l'établissement de la posologie, études associant des interventions ou comparaisons avec des anticholinergiques

- « oui » (de 1 à 4 inclusivement) : inclure l'étude; ou « non » (une ou l'autre des questions 1 à 4) : exclure l'étude
- accord entre SM et KC : oui non
- décision par un troisième examinateur (MB) lors d'un désaccord entre SM et KC : inclusion exclusion

ANNEXE 7 : Formulaire d'extraction de l'examen clinique et d'évaluation de la qualité (essais cliniques chez les adolescents)

Les triptans dans le traitement de la migraine et de la céphalée vasculaire de Horton		
Date :	Initiales de l'examineur : Numéro d'identification :	
Identification de l'article (<i>auteur, année</i>) : Citation complète : Emplacement géographique : Durée de l'étude : Centre : Milieu (<i>p. ex., hôpital, clinique, communauté, critère ou processus de référence, autre</i>) : Conflit d'intérêt déclaré : Source(s) de financement :		
Caractéristiques de l'étude		
But ou objectif(s) de l'étude (<i>entre autres</i>) :		
Méthodologie (<i>ECR, observationnelle</i>) : Méthode de randomisation : Insu (<i>patients, chercheur, évaluateur</i>) : Procédure d'échantillonnage (<i>consécutif, sélectif, randomisé, non indiquée, autre</i>) : Nombre admissible à l'étude : Nombre randomisé : Nombre évalué : Nombre ayant terminé l'étude : Nombre de retraits et justification : Taux de participation (<i>total admissible à l'inclusion, randomisé, retraits et abandons et raisons, total ayant terminé l'étude</i>) : Critères d'exclusion :		
Caractéristiques des patients au départ		
Critères d'inclusion	Groupe de traitement par un triptan	Groupe de comparaison
Âge moyen (<i>ans</i>) : Sexe (<i>masculin ou féminin</i>) (%) : Ethnie (%) : Utilisation préalable de triptans : Antécédents (<i>intensité de la céphalée [CÉ], fréquence des crises, durée des crises, présence d'aura, photophobie, phonophobie, nausées, vomissements</i>) : Diagnostic : Intensité de la douleur : Durée du traitement : Notes (<i>calculs, s'il y a lieu</i>) :		

Description du traitement	Traitement par un triptan	Comparateur	Total (si indiqué)
Description du traitement (<i>médicament et fabricant</i>) (<i>almotriptan, élétriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan, placebo</i>) : Dose : Administration (<i>voie nasale, voie orale, voie sous-cutanée, cachet</i>) : Durée : Notes (<i>calculs, s'il y a lieu</i>) :			
Extraction de données cliniques	Groupe de traitement par un triptan	Groupe de traitement de comparaison	
Critères tels que définis par l'auteur de l'étude :			
Réponse à la CÉ après 1 heure			
Réponse à la CÉ après 2 heures			
Effets sur la douleur après 0,5 heure			
Effets sur la douleur après 1 heure			
Soulagement de la douleur après 2 heures			
AD après 2 heures			
Vitesse de la réponse			
Réponse prolongée à la CÉ			
Réponse des symptômes			
État fonctionnel			
Satisfaction			
Qualité de vie liée à la santé			
Préférence			
Uniformité de l'effet à court terme			
Besoin d'un médicament de rattrapage			
Fiabilité et uniformité de la réponse			
État fonctionnel, productivité et incapacité			
Notes (<i>calculs, s'il y a lieu</i>)			
Effets indésirables (EI)	Groupe de traitement par un triptan	Groupe de traitement de comparaison	
Nombre total d'EI			
Nombre total d'effets indésirables graves (EIG)			
Nombre total de décès			
Aggravation de la CÉ			
Douleurs thoraciques (<i>% de patients</i>)			
SNC (<i>% de patients</i>)			
Autres EI			
Nombre total de patients présentant des EIG			
Nombre de patients retirés de l'étude en raison des EI			
Notes (<i>calculs, s'il y a lieu</i>)			
Évaluation de la qualité de l'étude			
Randomisation	Oui, non, incertain	Score	
L'étude était-elle dite randomisée? <i>Il faut accorder un point lorsqu'un essai est dit « randomisé »</i> (<i>oui = 1, non = 0</i>)			

Les essais qui décrivent une méthode de randomisation appropriée (tableau de chiffres randomisés par ordinateur) reçoivent un point supplémentaire (appropriée = 1).			
Si le rapport décrit l'essai comme étant randomisé, mais qu'il a recours à une méthode de randomisation inappropriée (date de naissance, chiffres fournis par l'hôpital), un point doit être soustrait (inappropriée = -1).			
Insu	Oui, non, incertain	Score	
L'étude était-elle dite à double insu? Il faut accorder un point lorsqu'un essai est dit « à double insu » (oui = 1, non = 0).			
Les essais qui indiquent une méthode appropriée de double insu (placebo identique, placebo actif) reçoivent un point supplémentaire (appropriée = 1).			
Si le rapport décrit un essai comme étant à double insu, mais qu'il a recours à une méthode inappropriée (comparaison entre des comprimés et une injection sans placebo), un point doit être soustrait (inappropriée = -1).			
L'attribution du traitement s'effectuait-elle à l'insu des participants?			
L'attribution du traitement s'effectuait-elle à l'insu des chercheurs?			
L'attribution du traitement s'effectuait-elle sans égard à l'évaluation des résultats?			
Retraits et abandons	Oui, non, incertain	Score	
Y avait-il une description des retraits et des abandons? Un essai qui indique le nombre et les raisons des retraits ou des abandons reçoit un point. Si aucune description n'est indiquée, aucun point n'est accordé (oui = 1, non = 0).			
Score total (pour les catégories ci-dessus) (entre 0 et 2 = faible, entre 3 et 5 = élevé)	Faible ou élevé	Score	
Pertinence de la dissimulation de l'attribution du traitement	Taux de pertinence Adéquate, inadéquate ou incertaine		
Randomisation centrale; flacons ou récipients numérotés ou codés; médicaments préparés dans une pharmacie, numérotés en série et conditionnés dans une enveloppe opaque scellée (approprié)			
Alternance; référence à un numéro de dossier ou à la date de naissance (inapproprié)			
Dissimulation de l'attribution du traitement non indiquée ou qui ne répond à aucune catégorie (incertain)			
Notes :			
Biais possibles (inscrire un \surd ou un ? le cas échéant)			
Sélection différences systématiques (non-randomisées) entre les sujets choisis et non choisis pour l'étude	Rendement différences systématiques dans l'étude quant à la façon dont les interventions sont effectuées	Mesure différences systématiques dans l'étude quant à la façon de mesurer les variables (ou quant à la façon de classer les sujets)	Pertes (de suivi) différences systématiques entre les sujets analysés et les sujets s'étant retirés ou dont on a perdu la trace durant l'étude

Décrivez les biais possibles et les effets escomptés sur les résultats :		
Signalement des détails de l'étude : <i>(cochez)</i>	complet incomplet	
Notes :		
Exhaustivité de l'information clinique : <i>(cochez)</i>	complète	incomplète
Notes :		
Limites de l'étude (<i>p. ex., relativement à la sensibilité et à la spécificité du test, aux données impossibles à interpréter, à la méthodologie, aux biais possibles et aux résultats surprenants</i>) :		
Population ciblée par les auteurs :		
Les résultats semblent pouvoir être appliqués et généralisés à la cible des auteurs : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> incertain <input type="checkbox"/>		
Les résultats semblent pouvoir être appliqués et généralisés à une autre cible : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> incertain <input type="checkbox"/>		
Si oui, à quelle(s) cible(s) ?		
Conclusions , dégagées par les auteurs en fonction des données (<i>en mots liés aux objectifs</i>)		
Sont-elles cohérentes avec les données et l'analyse ? <i>(cochez)</i> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		

La première portion ne s'applique qu'aux ECR; les biais possibles s'appliquent aux études observationnelles.

ANNEXE 8 : Caractéristiques des patients (adolescents)

Auteurs	Nombre de sujets évalués	Âge moyen (É.-T.)	Sexe, N (%)	Utilisation préalable de triptans
Rothner <i>et al.</i> ³³ , naratriptan	300	de 12 à 17 ans	M : 138 (46 %) F : 162 (54 %)	NS
Rothner <i>et al.</i> ³⁰ , zolmitriptan	PRDE 696	14,3 (1,7)	M : 288 (41 %) F : 408 (59 %)	NS
Visser <i>et al.</i> ³¹ , rizatriptan	476	14,2 (1,8)	M : 212 (44 %) F : 264 (56 %)	NS
Winner <i>et al.</i> ⁹ , rizatriptan	296	14	M : 136 (46 %) F : 160 (54 %)	NS
Winner <i>et al.</i> ¹⁶ , sumatriptan	510	14,1 (1,6)	M : 250 (49 %) F : 260 (51 %)	41 %
Winner <i>et al.</i> ³² , sumatriptan	738 (tolérabilité); 731 (PRDE efficacité)	14,3 (1,7)	M : 331 (45 %) F : 400 (55 %)	De 54 à 59 % des patients n'avaient jamais utilisé de triptans dans le traitement des crises aiguës de migraine
Winner <i>et al.</i> ³⁴ , sumatriptan	302	de 12 à 17 ans	M : 127 (42 %) F : 175 (58 %)	NS
Winner <i>et al.</i> ³⁵ , élétriptan	274	14,3 (1,7)	M : 117 (43 %) F : 157 (57 %)	25 %

PRDE = patients retenus au début de l'essai; H = hommes; F = femmes; NS = non signalé.

ANNEXE 9 : Résultats cliniques et effets indésirables (adolescents)

Comparaison entre le naratriptan et un placebo

L'efficacité et l'innocuité du naratriptan à 0,25, à 1,0 et à 2,5 mg ont été examinées dans le cadre d'une étude randomisée, à double insu et comparative avec placebo menée dans 44 centres aux États-Unis auprès de 350 adolescents migraineux³³. Des 350 participants ayant fait l'objet de l'étude, 300 ont traité une crise de migraine modérée ou grave à la maison et ont noté les résultats cliniques dans un journal. Les patients qui présentaient des récurrences pouvaient prendre une dose identique du médicament à l'étude avec insu. Un soulagement de la céphalée a été obtenu après quatre heures chez 72 %, 67 % et 64 % des patients ayant reçu respectivement du naratriptan à 0,25, à 1,0 et à 2,5 mg, comparativement à 65 % des patients ayant reçu un placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les traitements actifs et le placebo. Les patients ayant reçu un traitement actif ont signalé davantage d'EI que les patients ayant reçu un placebo (31 % des patients du groupe à 0,25 mg, 23 % des patients du groupe à 1,0 mg et 36 % des patients du groupe à 2,5 mg, versus 17 % des patients du groupe placebo). Les nausées et les vomissements étaient les plus fréquemment signalés dans tous les groupes de traitement, et ces effets augmentaient avec l'administration d'une deuxième dose du médicament à l'étude³³. Puisque cet essai a été présenté sous forme de résumé, aucune information n'a été fournie quant au choix des patients, et un certain degré d'incertitude demeure quant à la possibilité d'un biais de sélection, de rendement, de mesure et de pertes.

Comparaison entre le zolmitriptan et un placebo

Un essai randomisé, à double insu et comparatif avec placebo a été mené afin d'évaluer l'efficacité et le profil de tolérabilité du zolmitriptan à 2,5, à 5 et à 10 mg comparativement à ceux d'un placebo dans le traitement d'une crise de migraine chez 696 adolescents³⁰. Les taux de réponse de la céphalée après deux heures étaient de 54, 53 et 57 % chez les patients ayant reçu respectivement le zolmitriptan à 10, à 5 et à 2,5 mg, et de 58 % chez les patients ayant reçu un placebo. Les taux d'AD après deux heures étaient de 25, 19 et 23 % chez les patients ayant reçu respectivement le zolmitriptan à 10, à 5 et à 2,5 mg et de 20 % chez les patients ayant reçu un placebo. On n'a observé aucune amélioration statistiquement significative des mesures d'efficacité entre les groupes après deux heures. Les EI les plus fréquemment signalés dans les groupes ayant reçu le zolmitriptan, comparativement au groupe ayant reçu le placebo, étaient les sensations d'oppression (6,7 % versus 1,1 %), les étourdissements (6,1 % versus 2,3 %), les nausées (5,5 % versus 1,1 %) et la paresthésie (4,2 % versus 0 %), respectivement. On a noté une possibilité de biais de sélection puisque les groupes de traitement comptaient davantage de patients âgés entre 12 et 14 ans et davantage de femmes (entre 57 et 61 %) que d'hommes. On a également observé une possibilité de biais relatif aux pertes puisque des patients ayant reçu le zolmitriptan avaient été retirés de l'étude après avoir présenté des EI, tandis qu'aucun patient ayant reçu un placebo n'avait été retiré de l'étude. Les patients qui ne souffraient pas de migraine durant la période de l'étude étaient exclus de la population de patients retenus au début de l'essai (possibilité d'un biais de sélection puisque l'étude pouvait exclure les patients présentant des migraines moins fréquentes ou de moindre intensité).

Comparaison entre le rizatriptan et un placebo

Deux essais randomisés, à double insu et comparatifs avec placebo ont examiné l'efficacité et l'innocuité du rizatriptan (à 5 mg) dans le traitement de la migraine modérée ou grave chez les adolescents^{9,31}. Au cours de la première étude, 296 adolescents âgés entre 12 et 17 ans ont reçu du rizatriptan à 5 mg ou un placebo afin de traiter une céphalée modérée ou grave pouvant se répéter jusqu'à deux fois. Le

pourcentage de patients affichant un soulagement de la douleur après deux heures était de 66 % chez les patients ayant reçu le rizatriptan à 5 mg, comparativement à 56 % chez les patients ayant reçu un placebo ($p = 0,079$)⁹. Le pourcentage de patients avec absence de douleur après deux heures était de 32 % chez les patients ayant reçu le rizatriptan à 5 mg et de 28 % chez les patients ayant reçu un placebo ($p = 0,474$)⁹. Comparativement aux patients ayant reçu un placebo, les patients ayant reçu le rizatriptan ont exprimé une amélioration significative de l'incapacité fonctionnelle après 1,5 heure et deux heures, de même que des nausées après une heure et 1,5 heure. On a observé un avantage significatif chez les patients ayant été traités par le rizatriptan la fin de semaine (65 % versus 36 %, $p = 0,046$), comparativement aux patients ayant été traités la semaine (66 % versus 61 %, $p = 0,365$)⁹. On note une possibilité de biais de sélection puisque la façon dont les patients ont été choisis et randomisés n'est pas claire, et qu'on ne sait pas si l'évaluation des critères a été effectuée avec insu. Six patients ayant reçu un placebo et un patient ayant reçu le rizatriptan ont cessé leur participation à l'étude sans qu'une explication ne soit fournie. Les patients qui ne souffraient pas de migraine durant la période de l'étude étaient exclus de la population de patients retenus au début de l'essai.

Au cours de la deuxième étude, 473 adolescents migraineux devaient traiter leur migraine modérée ou grave (pouvant se produire jusqu'à deux fois) par le rizatriptan à 5 mg ou un placebo uniquement les jours où ils n'avaient pas de classes et noter l'intensité de leur céphalée, de même que ses symptômes, et leur degré d'incapacité fonctionnelle³¹. Le groupe qui recevait le rizatriptan comptait davantage de femmes (59 % versus 52 %) et davantage de patients qui présentaient des céphalées graves au départ (47 % versus 42 %), comparativement au groupe qui recevait un placebo. Les patients ne devaient prendre leur médicament que les jours où ils n'avaient pas de classes. La proportion de patients affichant un soulagement de la douleur après deux heures était de 68 % dans le groupe qui recevait le rizatriptan à 5 mg et de 69 % dans le groupe qui recevait un placebo³¹. Une proportion plus élevée de patients ayant reçu le rizatriptan à 5 mg que de patients ayant reçu un placebo présentait une absence de douleur après deux heures (39,1 % versus 31,3 %, $p = 0,053$)³¹. Les patients accordaient une des cotes suivantes à leur capacité de travailler, d'étudier ou de jouer : normale, partielle, faible ou absente. La proportion de patients qui indiquaient la cote « normale » dans le groupe qui avait reçu le rizatriptan à 5 mg était plus élevée que dans le groupe placebo une heure après l'administration de la dose. On n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les groupes, peu importe le moment, en ce qui a trait à la capacité fonctionnelle ou aux symptômes de photophobie, de phonophobie, de nausées ou de vomissements. Il est possible qu'on soit en présence d'un signalement sélectif puisqu'on n'a pas fait état de tous les critères décrits dans les méthodes et que des données notées les jours de semaine avaient été fournies même si on proposait de rendre compte des données des jours de fin de semaine dans les méthodes. Alors que 210 patients n'ont pas pris de médicament à l'étude, 120 patients ont été perdus durant le suivi, 48 n'ont pas souffert de céphalée durant la période de l'étude, 33 se sont retirés de l'étude et neuf patients n'étaient pas comptabilisés. Les patients qui ne souffraient pas de migraine durant la période de l'étude étaient exclus de la population de patients retenus au début de l'essai (possibilité d'un biais de sélection puisque l'étude pouvait exclure les patients présentant des migraines moins fréquentes ou de moindre intensité).

Comparaison entre le sumatriptan (en vaporisation nasale) et un placebo

Deux essais ont comparé l'efficacité et l'innocuité du sumatriptan en vaporisation nasale à 5, à 10 et à 20 mg à celles d'un placebo identique dans le traitement de la crise aiguë de migraine chez des adolescents^{15,32}. Dans le cadre de la première étude, 653 adolescents âgés entre 12 et 17 ans qui présentaient des antécédents de migraine (avec ou sans aura) d'après les critères de migraine de l'International Headache Society ont reçu le médicament à l'étude et ont noté le soulagement de leur céphalée, l'absence de douleur, les symptômes, les récurrences et l'utilisation de médicaments de rattrapage. Un nombre significativement plus élevé de patients ayant reçu du sumatriptan en vaporisation nasale à 5 mg (66 %), comparativement aux patients ayant reçu un placebo (53 %, $p < 0,05$), ont signalé un

soulagement de la céphalée après deux heures et se sont approchés d'un soulagement significatif à l'aide du sumatriptan en vaporisation nasale à 20 mg (63 %), comparativement aux patients ayant reçu un placebo (53 %, $p = 0,059$)¹⁵. Une proportion significativement plus élevée de patients ayant reçu le sumatriptan en vaporisation nasale à 20 mg ont atteint une absence de douleur après deux heures, comparativement aux patients ayant reçu un placebo (36 % versus 25 %, $p < 0,05$)¹⁵. Après deux heures, la photophobie était moins fréquente chez les patients ayant reçu le sumatriptan en vaporisation nasale à 20 mg que chez les patients ayant reçu un placebo (36 % versus 48 %, $p < 0,05$). Quant à elle, la phonophobie était moins fréquente dans le groupe qui avait reçu le sumatriptan en vaporisation nasale à 5 mg après deux heures que chez les patients qui avaient reçu un placebo (28 % versus 44 %, $p < 0,05$). On n'a observé aucune différence significative entre les groupes en ce qui a trait aux nausées et aux vomissements. L'effet indésirable le plus fréquemment signalé était l'altération du goût (2 %, 19 %, 30 % et 26 % avec le placebo, et le sumatriptan en vaporisation nasale à 5 mg, à 10 mg et à 20 mg, respectivement)¹⁵. Dans cette étude, le mode de sélection des patients n'était pas clair. En effet, un médicament à l'étude était attribué aux patients une fois la description faite de leurs caractéristiques préalables au traitement; on ne sait pas si cette façon de faire peut affecter les soins prodigués par la suite. Par ailleurs, ce ne sont pas tous les résultats qui ont été signalés. Bien qu'on ait fait mention de tous les retraits, on ne sait pas exactement s'il y avait des différences entre les groupes. Les patients qui ne souffraient pas de migraine durant la période de l'étude étaient exclus de la population de patients retenus au début de l'essai (possibilité d'un biais de sélection puisque l'étude pouvait exclure les patients présentant des migraines de moindre intensité ou moins fréquentes).

Dans la deuxième étude, 738 adolescents présentant des antécédents de migraine depuis six mois (avec ou sans aura) ont traité eux-mêmes une crise modérée ou grave de migraine après avoir été randomisés pour recevoir du sumatriptan en vaporisation nasale à 5 ou à 20 mg ou un placebo identique³². Une proportion plus élevée de patients traités par le sumatriptan en vaporisation nasale à 20 mg que de patients ayant reçu un placebo ont signalé un soulagement de la céphalée après deux heures (68 % versus 58 %, $p = 0,025$)³². Un nombre significativement plus élevé de patients ayant reçu le sumatriptan en vaporisation nasale à 20 mg que de patients ayant reçu un placebo ont signalé une absence de douleur après deux heures (45 % versus 34 %, $p = 0,014$), de même qu'une disparition des symptômes qui y étaient associés (41 % versus 28 %, $p = 0,003$). L'altération du goût, soit l'effet indésirable le plus fréquent, a été ressenti par 2 %, 19 % et 25 % des patients ayant reçu un placebo et des patients ayant reçu le sumatriptan en vaporisation nasale à 5 et à 20 mg, respectivement³². En plus de ressentir une altération du goût, les patients ayant reçu le sumatriptan à 20 mg ont présenté des nausées (5 %), des vomissements (4 %) et des sensations de brûlure et de douleur cuisante (3 %)³². Au moins un patient ayant reçu aléatoirement le sumatriptan à 5 mg était âgé de 18 ans (le protocole indiquait que les patients étaient âgés entre 12 et 17 ans). Les patients qui ne souffraient pas de migraine durant la période de l'étude étaient exclus de la population de patients retenus au début de l'essai, ce qui rendait possible un biais de sélection.

Comparaison entre le sumatriptan et un placebo

Une étude randomisée, à double insu et comparative avec placebo menée dans 35 centres auprès de 355 adolescents a été réalisée afin de comparer l'efficacité et l'innocuité du sumatriptan à 25, à 50 et à 100 mg administré par voie orale à celles d'un placebo dans le traitement de la migraine avec ou sans aura³⁴. On n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les groupes après deux heures. Un nombre significativement plus élevé de patients ayant reçu le sumatriptan à 25, à 50 et à 100 mg ont affiché un soulagement de la céphalée après trois et quatre heures ($p < 0,05$)³⁴. Au fil des crises, le sumatriptan à 25, à 50 et à 100 mg a montré des différences significatives similaires par rapport au placebo quant aux taux d'absence de douleur, d'incapacité clinique, de phonophobie, de photophobie et d'utilisation de médicaments de rattrapage. Les nausées et les vomissements étaient les effets indésirables les plus fréquents, et leur fréquence augmentait au fur et à mesure qu'on augmentait la dose de sumatriptan. Le mode de sélection des patients et leur randomisation ne sont pas clairs. Bien que les

patients recevaient un traitement aléatoire pour un maximum de quatre crises de douleur modérée ou grave (les trois crises étant traitées à l'aide d'un placebo apparié et les récurrences, à l'aide d'un deuxième comprimé identique), le mode à l'insu demeure incertain. Les patients qui ne souffraient pas de migraine durant la période de l'étude étaient exclus de la population de patients retenus au début de l'essai, ce qui rendait possible un biais de sélection.

Comparaison entre l'élétriptan et un placebo

L'efficacité et l'innocuité de l'élétriptan à 40 mg ont été comparées à celles d'un placebo dans le traitement de la crise aiguë de migraine chez 274 adolescents, puis consignées sous forme d'affiche³⁵. Après deux heures, 57 % des patients ayant reçu l'élétriptan à 40 mg et 57 % des patients ayant reçu un placebo affichaient un soulagement de la céphalée. Par ailleurs, 22 % des patients ayant reçu l'élétriptan à 40 mg et 15 % des patients ayant reçu un placebo présentaient une absence de douleur après deux heures. La réponse à la céphalée et l'absence de douleur après deux heures étaient similaires entre les groupes, et la réponse fonctionnelle, les nausées, la photophobie et la phonophobie étaient également comparables. Les patients ayant reçu l'élétriptan à 40 mg qui affichaient une réponse à la céphalée après deux heures présentaient des taux de récurrence significativement plus faibles que les patients ayant reçu un placebo ($p < 0,05$)³⁵. Puisque les patients étaient exclus s'ils utilisaient l'élétriptan à titre de médicament de rattrapage, le groupe placebo était plus petit, ce qui a entraîné une possibilité de biais relatif aux pertes.

ANNEXE 10 : Mesures de l'efficacité clinique (adolescents)

Auteurs	Réponse à la CÉ (dans les 2 heures)	AD dans les deux heures	Vitesse de la réponse	Réponse prolongée à la CÉ	Réponse des symptômes	Critères d'évaluation après 24 heures	Besoin de médicaments de rattrapage	État fonctionnel, productivité et incapacité
Rothner <i>et al.</i> ³³	NAR à 0,25 mg 72 %; NAR à 1,0 mg 67 %; NAR à 2,0 mg 64 %; PLC 65 %	NS	NS	NS	Les 3 doses ont montré des améliorations considérables des symptômes au fil du temps	NS	NS	NS
Rothner <i>et al.</i> ³⁰	ZOL à 2,5 mg 86 sur 150 (57 %); ZOL à 5 mg 84 sur 159 (53 %); ZOL à 10 mg 87 sur 162 (54 %); PLC : 93 sur 160 (58 %)	ZOL à 2,5 mg 37 sur 159 (23 %); ZOL à 5 mg 30 sur 160 (19 %); ZOL à 10 mg 41 sur 164 (25 %); PLC 32 sur 162 (20 %)	Taux de réponse du ZOL après 2 heures : réponse à la céphalée de 53 à 57 %; AD de 19 à 25 %; taux de réponse du PLC après 2 heures : réponse à la céphalée 58 %; AD 20 %	NS	NS	NS	NS	NS
Visser <i>et al.</i> ³¹	RIZ à 5 mg, n'importe quel jour, 159 sur 233 (68,2 %); fin de semaine 54 sur 73 (74 %); PLC, n'importe quel jour, 165 sur 240 (68,8 %); fin de semaine 42 sur 72 (58,3 %)	RIZ à 5 mg, n'importe quel jour, 91 sur 233 (39,1 %); fin de semaine 25 sur 73 (34,2 %); PLC, n'importe quel jour, 75	NS	NS	légers avantages numériques découverts avec le RIZ, comparativement au placebo dans le cas de la photophobie et des nausées après 1,5 heure; aucune	NS	NS	capacité fonctionnelle normale au départ RIZ à 5 mg 4 %; PLC 4 %; 2 heures RIZ à 5 mg 45 %; PLC 40 %; 4 heures RIZ à 5 mg 65 %; PLC 60 %

		sur 240 (31,1 %); fin de semaine 19 sur 72 (26,4 %)			différence statistiquement significative entre les groupes			
Winner <i>et al.</i> ⁹	RIZ à 5 mg 66 %; PLC 56 %	RIZ à 5 mg 48 sur 249 (32 %); PLC 40 sur 140 (28 %)	NS	NS	nausées après 1 heure, RIZ (à 5 mg) 26 %; PLC 37 %; 1,5 heure, RIZ à 5 mg 22 %; PLC 35 %; après 4 heures, RIZ à 5 mg 16 %; PLC 27 %; vomissements, RIZ à 5 mg 3 %; PLC 5 %; phonophobie après 30 minutes, RIZ à 5 mg 65 %; PLC 54 %; 2 heures, RIZ à 5 mg 30 %; PLC 31 %; 4 heures, RIZ à 5 mg 27 %; PLC 16 %	prise d'une 2 ^e dose du médicament à l'étude ou un autre antimigraineux dans les 24 heures suivant l'administration de la dose initiale, RIZ à 5 mg 39 %; PLC 46 %	prise d'une 2 ^e dose du médicament à l'étude ou un autre antimigraineux dans les 24 heures suivant l'administration de la dose initiale, RIZ à 5 mg 39 %; PLC 46 %; survenue d'une récurrence après la réponse au traitement après 2 heures, RIZ à 5 mg 11 %; PLC 18 %	retour à un fonctionnement normal après 1,5 heure, RIZ à 5 mg 32 %; PLC 25 %; après 2 heures, RIZ à 5 mg 44 %; PLC 36 %
Winner <i>et al.</i> ¹⁶	SUM à 5 mg 66 %; SUM à 10 mg 85 sur 128 (64 %); SUM à 20 mg 63 %; PLC 53 %	SUM à 20 mg 36 %; PLC 25 %	NS	récidive et temps écoulé avant une récurrence, SUM à 5 mg 18 %, 7,2 heures; SUM à 10 mg 20 %, 8,0 heures; SUM à 20 mg 16 %,	nausées (valeurs de départ comparativement au % 2 heures après l'administration de la dose), SUM à 5 mg de 46 à 20 %; SUM à 10 mg de 49 à 17 %; SUM à	NS	SUM à 5 mg 21 %; SUM à 10 mg 22 %; SUM à 20 mg 26 %; PLC 33 %; nombre de patients prenant une 2 ^e dose, SUM à 5 mg	NS

				8,2 heures; PLC 20 %, 6,7 heures	20 mg de 51 à 21 %; PLC de 39 à 25 %; vomissements (valeurs de départ comparativement au % après l'administration de la dose), SUM à 5 mg de 3 à 7 %; SUM à 10 mg de 4 à 5 %; SUM à 20 mg de 8 à 5 %; PLC égalité à 5 %; photophobie, SUM à 5 mg de 87 à 38 %; SUM à 10 mg de 83 à 43 %; SUM à 20 mg de 84 à 36 %; PLC de 90 à 48 %; phonophobie, SUM à 5 mg de 82 à 28 %; SUM à 10 mg de 75 à 33 %; SUM à 20 mg de 77 à 25 %; PLC de 83 à 44 %		14; SUM à 10 mg 11; SUM à 20 mg 9; PLC 12	
Winner <i>et al.</i> ³²	SUM à 5 mg 156 sur 247 (63 %); SUM à 20 mg 160 sur 236 (68 %); PLC 58 %	SUM à 20 mg 44 %; PLC 73 sur 242 (30 %)	SUM à 20 mg 76 %; PLC 65 %	SUM à 5 mg 37 %; SUM à 20 mg 41 %; PLC 32 %; proportion de sujets qui présentent un soulagement continu	photophobie 3 heures après l'administration de la dose, SUM à 5 mg 94 sur 249 (38 %); SUM à 20 mg 74 sur 237 (31 %); PLC 102 sur 244 (42 %);	soulagement continu pendant 1 à 24 heures, SUM à 5 mg 33 %; SUM à 20 mg 40 %	utilisation de médicament de rattrapage, SUM à 5 mg 29 %; SUM à 20 mg 32 %; PLC 33 %; utilisation d'une 2 ^e dose du produit de	NS

				<p>pendant 2 à 24 heures, SUM à 5 mg 48 %; SUM à 20 mg 45 %; PLC 38 %</p>	<p>phonophobie, SUM à 5 mg 70 sur 248 (28 %); SUM à 20 mg : 66 sur 237 (28 %); PLC 88 sur 244 (36 %); photophobie et phonophobie, SUM à 5 mg 57 sur 248 (23 %); SUM à 20 mg 49 sur 237 (21 %); PLC 71 sur 244 (29 %); nausées, SUM à 5 mg 45 sur 248 (18 %); SUM (à 20 mg) 42 sur 237 (18 %); PLC 48 sur 244 (20 %); vomissements, SUM à 5 mg 3 sur 248 (1 %); SUM à 20 mg 4 sur 247 (2 %); PLC 8 sur 244 (3 %); 1 heure après l'administration de la dose, photophobie, SUM à 5 mg 119 sur 249 (60 %); SUM à 20 mg 102 sur 237 (43 %); PLC 126 sur 244 (52 %); phonophobie, SUM à 5 mg 70 sur 248 (28 %);</p>		<p>recherche, SUM à 5 mg 16 %; SUM à 20 mg 11 %; PLC 18 %</p>	
--	--	--	--	---	--	--	---	--

					SUM à 20 mg 66 sur 237 (28 %); PLC 107 sur 244 (44 %); photophobie et phonophobie, SUM à 5 mg 73 sur 248 (29 %); SUM à 20 mg 70 sur 237 (30 %); PLC 87 sur 244 (36%); nausées, SUM à 5 mg 59 sur 248 (24 %); SUM à 20 mg 50 sur 237 (21 %); PLC 57 sur 244 (23 %); vomissements, SUM à 5 mg 3 sur 248 (1 %); SUM à 20 mg 9 sur 237 (4 %); PLC 8 sur 244 (3 %)			
Winner <i>et al.</i> ³⁴	SUM à 25 mg versus PLC, un nombre significativement plus élevé de patients du point de vue statistique ont signalé un soulagement après 3 heures; SUM à 50 mg versus PLC, un nombre significativement plus élevé de patients du point de vue statistique ont signalé un soulagement après	NS, les 3 doses ont montré des différences significatives par rapport au placebo quant aux taux d'AD	NS	NS	les 3 doses ont montré des différences significatives par rapport au placebo en présence de phonophobie et de photophobie	NS	les 3 doses ont montré des différences significatives par rapport au placebo quant à l'utilisation des médicaments de rattrapage (aucun détail fourni)	NS

	3 et 4 heures; SUM à 100 mg versus PLC, un nombre significativement plus élevé de patients du point de vue statistique ont signalé un soulagement après 2, 3 et 4 heures							
Winner <i>et al.</i> ³⁵	ÉLÉ à 40 mg 57 %; PLC 57 %	ÉLÉ à 40 mg 22 %; PLC 15 %	NS	récidive dans les 24 heures suivant l'administration de la dose, ÉLÉ à 40 mg 9 %; PLC 27 %; utilisation de médicaments de rattrapage dans les 24 heures, ÉLÉ à 40 mg 32 %; PLC 39 %	nausées, ÉLÉ à 40 mg 25 %; PLC 22 %; photophobie, ÉLÉ à 40 mg 38 %; PLC 36 %; phonophobie, ÉLÉ à 40 mg 30 %; PLC 33 %	soulagement continu de la céphalée après 25 heures, ÉLÉ à 40 mg 52 %; soulagement continu de la céphalée, PLC 39 %; AD continue, ÉLÉ à 40 mg 22 %; PLC 10 %	ÉLÉ à 40 mg 32 %; PLC 39 %	NS

NS = non signalé; CÉ = céphalée; AD = absence de douleur; ZOL = zolmitriptan; PLC = placebo; RIZ = rizatriptan; SUM = sumatriptan; ÉLÉ = élétriptan.

ANNEXE 11 : Effets indésirables (adolescents)

Auteurs	Aggravation de la CÉ	Douleurs thoraciques ou sensations d'oppression (% de patients)	SNC (% de patients)	Autres EI	Nombre total de patients présentant des EI	Nombre total de patients présentant des EIG
Rothner <i>et al.</i> ³³	NS	NS	NS	les nausées et les vomissements étaient les effets les plus fréquents dans tous les groupes de traitement; la migraine et la photophobie ont également été couramment signalées	NAR à 0,25 mg 31 %; NAR à 1,0 mg 32 %; NAR à 2,5 mg 36 %; PLC 17 %	NS
Rothner <i>et al.</i> ³⁰	ZOL à 5 mg 1 sur 174 (< 1 %); PLC NS	ZOL à 10 mg 20 sur 178 (11 %); ZOL à 5 mg 10 sur 174 (6 %); ZOL à 2,5 mg 5 sur 171 (3 %); PLC 2 sur 176 (1 %)	étourdissements, ZOL à 2,5 mg 8 sur 171 (5 %); ZOL à 5 mg 8 sur 174 (5 %); ZOL à 10 mg 16 sur 178 (9 %); PLC 4 sur 176 (2 %); paresthésie, ZOL à 10 mg 11 sur 178 (6 %); ZOL à 5 mg 8 sur 174 (5 %); ZOL à 2,5 mg 3 sur 171 (2 %); PLC 0 sur 176 (0 %); asthénie ZOL à 10 mg 9 sur 178 (5 %); ZOL à 5 mg 2 sur 174 (1 %); ZOL à 2,5 mg 3 sur 171 (2 %); PLC 2 sur 176 (1 %)	nausées, ZOL à 10 mg 14 sur 178 (8 %); ZOL à 5 mg 5 sur 174 (3 %); ZOL à 2,5 mg 10 sur 171 (6 %); PLC 2 sur 176 (1 %); douleurs, ZOL à 10 mg 9 sur 178 (5 %); ZOL à 5 mg 3 sur 174 (2 %); ZOL à 2,5 mg 3 sur 171 (2 %); PLC 0 sur 176 (0 %)	ZOL à 10 mg 79 sur 178 (44 %); ZOL à 5 mg 45 sur 174 (26 %); ZOL à 2,5 mg 49 sur 171 (29 %); PLC 22 sur 176 (13 %)	ZOL à 5 mg 1 sur 174 (< 1 %); PLC 0 sur 176 (0 %)
Visser <i>et al.</i> ³¹	NS	NS	somnolence, RIZ à 5 mg 19 sur 234 (8,1%); PLC 14 sur 242 (5,8 %); étourdissements, RIZ à 5 mg 18 sur 234	nausées, RIZ à 5 mg 11 sur 234 (4,7 %); PLC 13 sur 242 (5,4 %); sécheresse de la	RIZ à 5 mg 80 sur 234 (34,2 %); PLC 73 sur 242 (30,2 %)	RIZ à 5 mg 0 sur 234 (0 %); PLC 1 sur 242 (0,4 %)

Auteurs	Aggravation de la CÉ	Douleurs thoraciques ou sensations d'oppression (% de patients)	SNC (% de patients)	Autres EI	Nombre total de patients présentant des EI	Nombre total de patients présentant des EIG
			(7,7 %); PLC 10 sur 242 (4,1 %)	bouche, RIZ à 5 mg 12 sur 234 (5,1 %); PLC 5 sur 242 (2,1 %)		
Winner <i>et al.</i> ⁹	NS	NS	somnolence, RIZ à 5 mg 4 sur 149 (2,7 %); PLC 12 sur 147 (8,2 %); étourdissements, RIZ à 5 mg 7 sur 149 (4,7 %); PLC 7 sur 144 (4,8 %); asthénie, RIZ à 5 mg 5 sur 149 (3,4 %); PLC 3 sur 147 (2,0 %)	nausées, RIZ à 5 mg 4 sur 149 (2,7 %); PLC 12 sur 147 (8,2 %); sécheresse de la bouche, RIZ à 5 mg 1 sur 149 (0,7 %); PLC 5 sur 147 (3,4 %)	RIZ à 5 mg 50 sur 149 (33,6 %); PLC 52 sur 147 (35,4 %)	RIZ 0 sur 149 (0 %); PLC 0 sur 147 (0 %)
Winner <i>et al.</i> ¹⁶	SUM 0 patient; PLC 1 patient (aggravation des symptômes de migraine nécessitant un traitement au service des urgences)	SUM 0 patient; PLC 0 patient	sensation attribuable au triptan (chaleur, brûlure et douleur cuisante ou paresthésie), SUM (à 5 mg) 1 patient (< 1 %); SUM (à 10 mg) 3 patients (2 %); SUM (à 20 mg) 5 patients (4 %); PLC 2 patients (2 %)	2 heures après l'administration de la dose, nausées, SUM à 5 mg 20 %; SUM à 10 mg 17 %; SUM à 20 mg 21 %; PLC 10 8 %; vomissements, SUM à 5 mg 7 %; SUM à 10 mg 5 %; SUM à 20 mg 5 %; PLC 2 (2 %); photophobie, SUM à 5 mg 38 %; SUM à 10 mg 43 %; SUM à 20 mg 36 %; PLC NS; phonophobie, SUM à 5 mg 28 %; SUM à 10 mg 33 %; SUM à 20 mg 25 %; PLC NS; altération du goût,	SUM à 5 mg 45 patients (35 %); SUM à 10 mg 51 patients (38 %); SUM à 20 mg 47 patients (40 %); PLC 23 patients (18 %)	SUM, 0 patient; PLC 2 patients (EIG liés à l'aggravation des symptômes de migraine nécessitant un traitement au service des urgences)

Auteurs	Aggravation de la CÉ	Douleurs thoraciques ou sensations d'oppression (% de patients)	SNC (% de patients)	Autres EI	Nombre total de patients présentant des EI	Nombre total de patients présentant des EIG
				SUM à 5 mg 24 patients (19 %); SUM à 10 mg 40 patients (30 %); SUM à 20 mg 31 patients (26 %); PLC 2 patients (2 %)		
Winner <i>et al.</i> ³²	SUM 0 patient; PLC 0 patient	SUM < 1 %; PLC < 1 %	sensation de brûlure et de douleur cuisante, SUM à 5 mg 2 sur 255 (< 1 %); SUM à 20 mg 7 sur 238 (3 %); PLC 1 sur 245 (< 1 %); paresthésie, SUM à 5 mg 4 sur 255 (2 %); SUM à 20 mg 5 sur 238 (2%); PLC 2 sur 245 (< 1 %); étourdissements, SUM à 5 mg 5 sur 255 (2 %); SUM à 20 mg 4 sur 238 (2 %); PLC 1 sur 245 (< 1 %)	altération du goût, SUM à 5 mg 48 sur 255 (19 %); SUM à 20 mg 60 sur 238 (25 %); PLC 4 sur 245 (2 %); nausées, SUM à 5 mg 5 sur 255 (2 %); SUM à 20 mg 11 sur 238 (5 %); PLC 5 sur 245 (2 %); vomissements, SUM à 5 mg 1 sur 255 (< 1 %); SUM à 20 mg 9 sur 238 (4 %); PLC 1 sur 245 (1 %); signes et symptômes nasaux, SUM à 5 mg 5 sur 255 (2 %); SUM à 20 mg 4 sur 238 (2 %); PLC 1 sur 245 (< 1 %)	au moins 1 EI, SUM à 5 mg 66 sur 255 (26 %); SUM à 20 mg 79 sur 238 (33 %); PLC 20 sur 245 (8 %); au moins 1 EI d'origine médicamenteuse, SUM à 5 mg 59 sur 255 (23 %); SUM à 20 mg 76 sur 238 (32 %); PLC 15 sur 245 (6 %)	SUM 1 patient; PLC 0 patient
Winner <i>et al.</i> ³⁴	NS	NS	NS	SUM, les nausées et les vomissements étaient les EI les plus courants; PLC NS	NS	NS
Winner <i>et al.</i>	NS	NS	somnolence,	nausées, ÉLÉ (à	ÉLÉ à 40 mg 55 sur	ÉLÉ à 40 mg

Auteurs	Aggravation de la CÉ	Douleurs thoraciques ou sensations d'oppression (% de patients)	SNC (% de patients)	Autres EI	Nombre total de patients présentant des EI	Nombre total de patients présentant des EIG
al. ³⁵			ÉLÉ à 40 mg 11 sur 129 (8,5 %); ÉLÉ à 80 mg 0 sur 12 (0 %); PLC 7 sur 113 (6,2 %); étourdissements, ÉLÉ à 40 mg 10 sur 129 (7,8 %); ÉLÉ à 80 mg 2 sur 12 (16,7 %); PLC 6 sur 113 (5,3 %); asthénie, ÉLÉ à 40 mg 7 sur 129 (5,4 %); ÉLÉ à 80 mg 0 sur 12 (0 %); PLC 2 sur 113 (1,8 %)	40 mg) 5 sur 129 (3,9 %); PLC 4 sur 113 (3,5 %)	129 (42,5 %); ÉLÉ à 80 mg 4 sur 12 (33,3 %); PLC 26 %	3,1 %; PLC 2,7 %

CÉ = céphalée; NS = non signalé; SNC = système nerveux central; EI = effets indésirables; EIG = effets indésirables graves; NAR = naratriptan; PLC = placebo; ZOL = zolmitriptan; RIZ = rizatriptan; SUM = sumatriptan; ÉLÉ = élétriptan.

ANNEXE 12 : Biais, répercussions, limites et conclusions (adolescents)

Auteurs	Biais de sélection	Biais lié au rendement ou à l'intervention	Biais lié à la mesure ou au rapport	Biais lié aux retraits	Effets possibles des biais sur les résultats	Limites de l'étude	Conclusions dégagées par les auteurs
Rothner <i>et al.</i> ³³	incertain	incertain	incertain	incertain	aucune information sur la sélection des patients, les patients n'ayant pas répondu au traitement pouvaient prendre une autre dose	le résumé ne présente que peu de détails sur la méthodologie et les résultats de l'étude; on ne fait état que du soulagement de la céphalée après 4 heures	aucune différence statistiquement significative n'a été notée quant à la céphalée après 4 heures entre le naratriptan et le placebo, ni entre les différentes doses de naratriptan; le pourcentage de patients ayant signalé au moins 1 EI était plus élevé chez les patients ayant reçu le naratriptan que chez les patients ayant reçu un placebo; les patients ont fréquemment signalé des nausées, des vomissements, des migraines et de la photophobie; l'incidence globale des EI s'est accrue après l'administration de la 2 ^e dose à l'étude dans tous les groupes de traitement
Rothner <i>et al.</i> ³⁰	oui; les groupes de traitement comprenaient davantage de patients âgés entre 12 et 14 ans et davantage de femmes (de 57 à 61 %) que d'hommes	non	non	oui, 5 patients ayant reçu du zolmitriptan se sont retirés de l'étude en raison des EI, tandis qu'aucun patient ayant reçu un placebo ne s'est retiré	les patients qui ne souffraient pas de migraine durant la période de l'étude étaient exclus de la population de PRDE (possibilité d'un biais de sélection puisque l'étude pouvait exclure les patients présentant des migraines moins	les retards dans la prise du médicaments à l'étude et la plus courte durée des migraines chez les adolescents comparativement aux adultes pourraient signifier que la douleur attribuable à la céphalée s'est résolue spontanément 2 heures après le traitement, annulant	on n'a observé aucune amélioration statistiquement significative quant à la réponse à la céphalée après 2 heures lors de l'administration du zolmitriptan à 10 mg, comparativement à un placebo; les taux de réponse à la céphalée après 2 heures étaient de 54 %, 53 % et 57 % pour le zolmitriptan à 10 mg, à

Auteurs	Biais de sélection	Biais lié au rendement ou à l'intervention	Biais lié à la mesure ou au rapport	Biais lié aux retraits	Effets possibles des biais sur les résultats	Limites de l'étude	Conclusions dégagées par les auteurs
					fréquentes ou de moindre intensité)	ainsi l'avantage du traitement médicamenteux; les adolescents peuvent être plus susceptibles d'être soumis à un véritable effet placebo puisqu'ils risquent davantage que les adultes de croire qu'un traitement pourrait diminuer leur douleur; possibilité d'un biais attribuable aux PRDE excluant les patients ne prenant aucun médicament (parce qu'ils ne souffrent pas de migraine durant l'étude)	5 mg et à 2,5 mg, respectivement, et de 20 % pour le placebo; l'efficacité similaire entre le zolmitriptan et le placebo semble être attribuable à un taux de réponse élevé au placebo
Visser <i>et al.</i> ³¹	oui, le groupe de traitement comprenait davantage de femmes et des céphalées plus graves au départ que le groupe placebo; le mode de sélection n'est pas clair; 2 patients de 18 ans	incertain	oui	oui	possibilité d'un rapport sélectif; ce ne sont pas tous les résultats décrits dans les méthodes qui ont été signalés; des données enregistrées durant la semaine ont été fournies alors qu'on proposait des données de fin de semaine dans les méthodes; 210 sujets n'ont pas pris le médicament à l'étude; 120 sujets	les patients ont utilisé le médicament à l'étude uniquement durant les jours où ils n'avaient pas de crises; l'étude précédente laissait entendre qu'une forte réponse au placebo les jours de semaine pouvait entraîner des retards dans le traitement en raison de l'accès limité au médicament à l'étude dans les 30 minutes suivant l'apparition de la céphalée; on a noté des taux de réponse au	le rizatriptan à 5 mg n'est pas plus efficace qu'un placebo dans le traitement d'une crise de migraine chez les adolescents, mais il semble être plus efficace que les soins habituellement administrés dans le traitement de crises multiples survenant durant 1 an; parmi les patients traités les fins de semaine, le rizatriptan a montré un avantage statistiquement significatif sur le placebo quant au pourcentage de patients signalant un soulagement de la douleur après 2 heures (74 %

Auteurs	Biais de sélection	Biais lié au rendement ou à l'intervention	Biais lié à la mesure ou au rapport	Biais lié aux retraits	Effets possibles des biais sur les résultats	Limites de l'étude	Conclusions dégagées par les auteurs
	étaient inclus, ce qui contrevenait au protocole (aucune précision à savoir s'ils faisaient partie du groupe de traitement ou du groupe placebo)				ont été perdus au cours du suivi; 48 sujets ne souffraient pas de céphalée durant la période de l'étude; 33 sujets se sont retirés de l'étude; 9 patients n'étaient plus comptabilisés; les patients qui ne souffraient pas de migraine durant la période de l'étude étaient exclus de la population de PRDE (possibilité d'un biais de sélection puisque l'étude pouvait exclure les patients présentant des migraines moins fréquentes ou de moindre intensité)	placebo plus faibles les fins de semaine que les jours de semaine; pourrait limiter la généralisabilité des résultats; les résultats observés 3 et 4 heures après l'administration de la dose peuvent être confondus avec l'utilisation d'AINS ou d'autres analgésiques pris entre 2 et 24 heures après l'administration du médicament à l'étude par 36 % des patients ayant reçu le rizatriptan et par 42 % des patients ayant reçu un placebo; 30 % des patients ont utilisé le médicament à l'étude la fin de semaine, comme il était recommandé; les auteurs ont laissé entendre que les retards dans le traitement à l'école pourraient contribuer à un taux de réponse élevé au placebo si les crises commençaient à disparaître au moment de l'administration du traitement	versus 58 %); résultats non significatifs, peu importe le jour
Winner <i>et al.</i> ⁹	incertain; 1 patient de	non	incertain	oui; 6 patients ayant reçu un	possibilité d'un biais de sélection;	taux de réponse comparativement	une analyse ultérieure a montré un avantage

Auteurs	Biais de sélection	Biais lié au rendement ou à l'intervention	Biais lié à la mesure ou au rapport	Biais lié aux retraits	Effets possibles des biais sur les résultats	Limites de l'étude	Conclusions dégagées par les auteurs
	18 ans était inclus, ce qui contrevenait au protocole (aucune précision à savoir s'il faisait partie du groupe de traitement ou du groupe placebo)			placebo se sont retirés de l'étude (aucune explication fournie), comparativement à 1 patient dans le groupe ayant reçu du rizatriptan	le mode de sélection et de randomisation des patients n'était pas clair, pas plus que si l'évaluation des résultats était effectuée avec insu ou non; 6 patients ayant reçu un placebo et 1 patient ayant reçu du rizatriptan ont abandonné l'étude sans fournir d'explication; les patients qui ne souffraient pas de migraine durant la période de l'étude étaient exclus de la population de PRDE (possibilité d'un biais de sélection puisque l'étude pouvait exclure les patients présentant des migraines moins fréquentes ou de moindre intensité)	élevés au placebo obtenus malgré les efforts visant à réduire la possibilité de tels résultats; le traitement par le rizatriptan la fin de semaine a fourni un soulagement statistiquement supérieur versus le placebo, ce qui ne fut pas le cas avec le traitement les jours de semaine; les retards de traitement durant les jours de classe peuvent signifier que les céphalées en cause étaient davantage sur le point de se résoudre spontanément au moment de la prise du traitement; il est possible que cet aspect ait contribué au taux de réponse élevé au placebo les jours de semaine	significatif du rizatriptan par rapport à un placebo en ce qui a trait au pourcentage de patients qui affichaient un soulagement de la douleur lorsque les crises de migraine étaient traitées les fins de semaine (65 % versus 36 %, $p = 0,046$), comparativement aux jours de semaine (66 % versus 61 %, $p = 0,365$); le taux de réponse au placebo la fin de semaine était similaire à celui qu'on observe chez les adultes; les EI les plus fréquemment signalés étaient la sécheresse de la bouche, les étourdissements, l'asthénie ou la fatigue, les nausées et la somnolence
Winner et al. ¹⁶	incertain	incertain	non	incertain; on a observé davantage de retraits du groupe ayant reçu le sumatriptan à 20 mg que des autres; les	le mode de sélection des patients n'est pas clair; on attribuait un médicament à l'étude aux patients après l'obtention de la description des caractéristiques	la réponse élevée au placebo a des répercussions négatives sur l'effet du traitement; la durée plus courte des crises de migraine chez les adolescents et les instructions	le sumatriptan en vaporisation nasale est efficace et bien toléré dans le traitement de la crise aiguë de migraine chez les adolescents, la dose à 20 mg offrant le meilleur profil global d'efficacité et de tolérabilité

Auteurs	Biais de sélection	Biais lié au rendement ou à l'intervention	Biais lié à la mesure ou au rapport	Biais lié aux retraits	Effets possibles des biais sur les résultats	Limites de l'étude	Conclusions dégagées par les auteurs
				retraits décrits n'étaient pas répartis par groupes	préalables au traitement; on ne sait pas si cette façon de faire peut affecter les soins prodigués par la suite; ce ne sont pas tous les résultats qui ont été signalés; on a fait état de tous les retraits; il n'est pas clair s'il y avait des différences entre les groupes; les patients qui ne souffraient pas de migraine durant la période de l'étude étaient exclus de la population de PRDE (possibilité d'un biais de sélection puisque l'étude pouvait exclure les patients présentant des migraines moins fréquentes ou de moindre intensité)	demandant d'attendre jusqu'à ce que la douleur attribuable à la céphalée soit modérée ou intense avant de prendre le médicament à l'étude peuvent avoir contribué à l'effet placebo élevé; 15 % des patients qui faisaient partie de l'étude ont continué de prendre des inhibiteurs non sélectifs du recaptage de la sérotonine en prophylaxie durant l'étude	
Winner et al. ³²	non	non	non	oui ; aucun détail fourni pour chacun des groupes quant aux raisons des retraits	au moins 1 patient ayant reçu aléatoirement le sumatriptan à 5 mg était âgé de 18 ans (le protocole précisait que les sujets étaient âgés entre 12 et 17 ans); les patients qui ne	le choix de l'absence de douleur comparativement au soulagement de la douleur attribuable à la céphalée à titre de critère d'évaluation principal lors des migraines chez les adolescents demeure	le sumatriptan en vaporisation nasale peut être bénéfique chez certains adolescents et est généralement bien toléré dans le traitement de la crise aiguë de migraine

Auteurs	Biais de sélection	Biais lié au rendement ou à l'intervention	Biais lié à la mesure ou au rapport	Biais lié aux retraits	Effets possibles des biais sur les résultats	Limites de l'étude	Conclusions dégagées par les auteurs
					souffraient pas de migraine durant la période de l'étude étaient exclus de la population de PRDE (possibilité d'un biais de sélection)	incertain	
Winner et al. ³⁴	incertain	non	incertain	oui	le mode de sélection et de randomisation des patients n'est pas clair; bien que les patients recevaient aléatoirement un traitement pour un maximum de 4 crises de douleur modérée ou intense (3 crises à l'aide d'un placebo apparié et les récides à l'aide d'un 2 ^e comprimé identique), une certaine incertitude demeure quant au mode d'insu; les patients qui ne souffraient pas de migraine durant la période de l'étude étaient exclus de la population de PRDE (possibilité d'un biais de sélection puisque l'étude pouvait exclure les patients présentant des	le résumé ne présente que peu de détails sur la méthodologie ou les résultats de l'étude; aucune donnée quantitative réelle n'est fournie	les comprimés de sumatriptan à 25, à 50 et à 100 mg offrent une efficacité similaire dans le traitement de la crise aiguë de migraine chez les patients adolescents; on n'observe aucun bienfait cliniquement valable lié à l'accroissement de la dose chez cette population

Auteurs	Biais de sélection	Biais lié au rendement ou à l'intervention	Biais lié à la mesure ou au rapport	Biais lié aux retraits	Effets possibles des biais sur les résultats	Limites de l'étude	Conclusions dégagées par les auteurs
					migraines moins fréquentes ou de moindre intensité)		
Winner et al. ³⁵	incertain	non	oui; le groupe placebo était plus petit puisque les patients étaient exclus s'ils utilisaient l'élétriptan à titre de médicament de rattrapage	incertain	certains patients ayant reçu un placebo ont pris de l'élétriptan à titre de deuxième dose; les patients qui ne souffraient pas de migraine durant la période de l'étude n'étaient pas exclus (biais de sélection)	effet placebo élevé; il pourrait être nécessaire d'utiliser d'autres critères d'évaluation primaires afin de déterminer l'efficacité chez les adolescents	on a observé une forte réponse au placebo; une forte réponse similaire a été notée avec l'élétriptan; l'élétriptan à 40 mg a montré un avantage significatif quant à la réduction de la récurrence de la céphalée et de l'utilisation de médicaments de rattrapage par rapport au placebo; lors d'une analyse ultérieure, l'élétriptan (à 40 mg) a montré des améliorations significatives des taux de réponse continue à la céphalée et de réponse avec ACD

PRDE = patients retenus au début de l'essai.

ANNEXE 13 : Formulaire de sélection des résumés en vue de l'examen économique

Formulaire d'inclusion et d'exclusion en vue de l'étude sur les triptans

Examen économique

Titre :

Premier auteur et année :

Examineur :

S. Membe

K. Garces

Numéro du résumé :

Composante clinique :

Critères d'inclusion

Question n° 3 : Quelles sont les données probantes des comparaisons entre le rapport coût-efficacité des triptans offerts?

1. Population : oui non impossible de répondre
 - adultes et adolescents souffrant d'une crise aiguë de migraine (avec ou sans aura) ou d'une céphalée vasculaire de Horton
2. Intervention : oui non impossible de répondre
 - almotriptan, élétriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan ou zolmitriptan, les uns par rapport aux autres
3. Méthodologie : oui non impossible de répondre
 - analyses de coût-efficacité, analyses de coût-utilité, analyses coûts-conséquences, analyses de minimisation des coûts
4. Critères d'évaluation (l'un ou l'autre) : oui non impossible de répondre
 - coûts associés à l'efficacité à court terme : réduction ou disparition des symptômes d'intensité grave à modérée ou à leur absence, utilisation des ressources de soins de santé, durée de l'amélioration, proportion des céphalées traitées, patients traités avec succès, nombre de doses nécessaires au traitement, résultats fonctionnels, uniformité de l'effet, satisfaction des patients, qualité de vie, productivité à l'école ou au travail, EI ou utilisation des médicaments de rattrapage
 - coûts associés à l'efficacité à long terme : uniformité de l'effet, satisfaction des patients, productivité à l'école ou au travail
 - coûts associés aux EI

Critères d'exclusion

rapports en double, études destinées à l'établissement de la posologie, études associant des interventions ou comparaison avec des anticholinergiques

- « oui » (de 1 à 4 inclusivement) : inclure l'étude; ou « non » (une ou l'autre des questions 1 à 4) : exclure l'étude
- accord entre SM et KG : oui non
- décision par un troisième examinateur (MB) lors d'un désaccord entre SM et KG : inclusion exclusion