

Traitement prophylactique de la migraine par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

Essai randomisé et contrôlé

Erling Tronvik, MD

Lars J. Stovner, PhD

Grethe Helde, RN

Trond Sand, PhD

Gunnar Bovim, PhD

Dans le monde, environ 240 millions de personnes souffrent d'approximativement 1,4 milliards de crises migraineuses chaque année.¹ Les conséquences de cette pathologie sur la société ont été catégorisées par l'Organisation mondiale de la santé dans l'échelle de Charge mondiale de morbidité.² Celle-ci inclut les migraines sévères dans la classe la plus élevée d'invalidité (avec les psychoses évolutives, la démence et la quadriplégie), mettant l'accent sur la gravité du problème de santé engendré par cette maladie sur les individus et la société.

Les triptans représentent un apport majeur dans la prise en charge de la migraine, mais seulement 50 à 60 % des patients répondent de façon constante à ce type de traitement³ et pour beaucoup, le soulagement obtenu n'est que partiel. Le traitement prophylactique est indiqué lorsque le traitement de la crise seule est inadéquat et lorsque les patients présentent au moins 2 crises migraineuses par mois. Les agents prophylactiques disponibles actuellement ont une efficacité limitée et peuvent entraîner des effets secondaires non compatibles avec une utilisation au long cours.

Le lisinopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), s'est révélé efficace dans le traitement prophylactique des crises migraineuses fréquentes.⁴ Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II bloquent de façon spécifique le système rénine-angiotensine par compétition directe avec l'angiotensine II au niveau de son récepteur, ce qui bloque les effets de l'angiotensine II produits à la fois par la voie des IEC et par d'autres voies. Comme les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II n'interfèrent pas avec le métabolisme de la bradykinine, la substance P ou la tachykinine, les risques d'effets secondaires habituellement associés aux IEC, comme la toux⁵ ou l'œdème angio-neurotique⁶ sont très diminués.

Le candésartan est un antagoniste du récepteur de type 1 de l'angiotensine II (AT₁) à longue durée d'action et ayant une forte affinité pour le récepteur AT₁. Lors des études cli-

Contexte Il existe peu de médicaments efficaces et bien tolérés pour la prophylaxie antimigraineuse.

Objectif Déterminer si le traitement par candésartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, est efficace dans la prophylaxie antimigraineuse.

Plan expérimental et cadre Il s'agit d'un essai randomisé, en double aveugle, croisé, contrôlé versus placebo et mené dans un service norvégien de consultations externes neurologiques entre janvier 2001 et février 2002.

Patients Soixante patients âgés de 18 à 65 ans et présentant 2 à 6 crises migraineuses par mois ont été inclus ; le recrutement s'est fait essentiellement par l'intermédiaire d'annonces dans la presse.

Interventions La phase d'entrée dans l'étude, consistant en placebo pendant 4 semaines, a été suivie par deux périodes de 12 semaines de traitement séparées par 4 semaines de sevrage sous placebo. Trente patients ont été randomisés et désignés à recevoir un comprimé par jour de candésartan cilexetil à 16 mg dans la première période de traitement, puis 1 comprimé de placebo par jour dans la seconde période. Les 30 autres patients ont reçu le placebo puis le candésartan.

Principaux critères de jugement Le critère principal de jugement était le nombre de jours avec céphalées ; les critères secondaires comprenaient les heures avec céphalées, les jours avec migraine, les heures avec migraine, l'indice de sévérité des céphalées, le niveau d'incapacité, les doses de triptans, les doses d'analgésiques, l'acceptabilité du traitement, les jours d'arrêt pour maladie et les paramètres de qualité de vie du questionnaire SF (Short Form) 36.

Résultats Sur une période de 12 semaines, le nombre moyen de jours avec céphalées a été de 18,5 pour le placebo contre 13,6 pour le candésartan ($p = 0,001$) dans l'analyse en intention de traiter ($n = 57$). Certains critères secondaires ont également joué en faveur du candésartan, comme les heures avec céphalées (139 contre 95 ; $p < 0,001$), les jours avec migraine (12,6 contre 9,0 ; $p < 0,001$), les heures avec migraine (92,2 contre 59,4 ; $p < 0,001$), l'indice de sévérité des céphalées (293 contre 191 ; $p < 0,001$), le niveau d'incapacité (20,6 contre 14,1 ; $p < 0,001$) et les jours d'arrêt pour maladie (3,9 contre 1,4 ; $p = 0,01$), bien qu'il n'y ait pas eu de différences significatives sur la qualité de vie en relation avec la santé. Le nombre de patients répondant au candésartan (diminution ≥ 50 % comparativement au placebo) a été de 18 (31,6 %) sur 57 pour le nombre de jours avec céphalées et de 23 (40,4 %) sur 57 pour le nombre de jours avec migraine. Les effets indésirables ont été comparables au cours des 2 périodes.

Conclusion Dans cette étude, le candésartan, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, a entraîné une prévention efficace de la migraine, avec un profil de tolérance comparable à celui du placebo.

JAMA. 2003 ; 289 : 65-69

www.jama.com

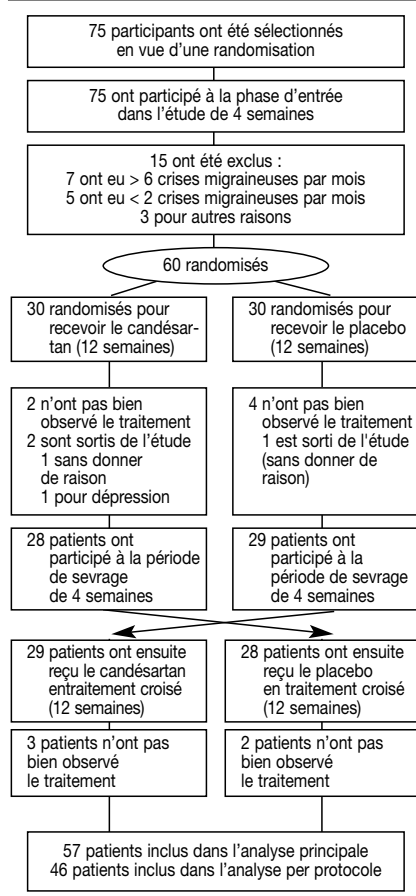
niques, cette molécule a présenté un profil d'effets indésirables comparable à celui d'un placebo.⁷ Si l'effet prophylactique antimigraineux du lisinopril, un IEC, est lié à sa capacité à réduire le taux d'angiotensine II, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine pourraient théoriquement avoir un effet identique, voire meilleur, sur la migraine. Une méta-analyse, publiée récemment, et portant sur 12 000 patients traités pour d'autres pathologies mais pour lesquels les données concernant les céphalées ont été recueillies, a montré que le risque de céphalées était d'environ un tiers plus faible chez les patients recevant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II comparativement à ceux qui recevaient un placebo.⁸ Il est toutefois nécessaire de réaliser des essais randomisés chez des patients souffrant spécifiquement de céphalées pour démontrer cet effet.

L'objectif de cet essai était d'étudier l'utilisation du candésartan en tant que traitement prophylactique de la migraine, selon un plan randomisé, en double aveugle, croisé et contrôlé versus placebo.

METHODES

Plan expérimental de l'étude et participants

L'étude a été menée dans le service de neurologie de l'hôpital universitaire de Trondheim, en Norvège, entre janvier 2001 et février 2002, et a suivi les recommandations du comité des essais cliniques concernant la migraine (Committee on Clinical Trials in Migraine) de l'International Headache Society (IHS),⁹ à une exception près. Nous avons en effet utilisé, comme critère principal d'efficacité, le nombre de jours avec céphalées, au lieu du critère recommandé "fréquence des crises sur 4 semaines". Nous avons choisi de

Figure. Distribution des participants au cours de l'essai

réaliser une étude croisée pour cette étude monocentrique, car ce type de plan demande moins de patients que les études avec des groupes parallèles. Cette étude comprenait une phase d'entrée dans l'étude de 4 semaines, sous placebo, pour vérifier la fréquence des crises, phase qui était suivie de deux périodes de traitement de 12 semaines séparées par une période de sevrage de 4 semaines, sous placebo. Sur les 60 patients inclus, 57 ont été recrutés par l'intermédiaire d'annonces dans la presse et 3 à partir de notre service de consultations externes. Le protocole et le formulaire de consentement éclairé ont reçu l'approbation du comité d'éthique régional. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé par écrit.

Les critères d'inclusion étaient un âge compris entre 18 et 65 ans, la survenue de migraines, avec ou sans aura, selon les critères de l'IHS, à raison de 2 à 6 crises par mois, les premières crises étant apparues au moins 1 an avant la randomisation et avant l'âge de 50 ans.

Les critères d'exclusion étaient une céphalée épisodique indiscernable de la céphalée migraineuse ; la grossesse, l'allaitement ou l'impossibilité d'utiliser des contraceptifs pour les femmes ; une insuffisance rénale ou hépatique ; une hypersensibilité au principe actif ; des antécé-

dents d'œdème angio-neurotique ; une maladie psychiatrique empêchant la complète participation ; l'utilisation journalière d'agents prophylactiques antimigraineux dans les 12 semaines précédant le début de l'étude ; l'utilisation de plus d'un médicament prophylactique antimigraineux avant l'étude ; des problèmes cardiaques ou la prise de diurétiques.

Les patients susceptibles d'être inclus ont subi un examen clinique et neurologique ; des échantillons de sang ont été prélevés pour bilan biochimique et hématologique classique. Les antécédents médicaux et les données démographiques ont été consignés. Les participants devaient tenir un journal de leurs céphalées et en noter la durée et la sévérité, le niveau d'incapacité, les nausées et vomissements, la photophobie/phonophobie, l'utilisation d'un médicament de la crise, les caractéristiques des céphalées, les jours d'arrêt pour maladie et les effets indésirables. De plus, ils devaient remplir le questionnaire¹⁰ SF-36 de qualité de vie à chaque visite.

Après la phase de 4 semaines d'entrée dans l'étude, sous placebo, en simple aveugle pour vérifier la fréquence des crises, les participants ont été randomisés, selon un plan de randomisation défini par ordinateur, et désignés à recevoir soit la substance active (candésartan cilexetil, un comprimé à 16 mg par jour) ou un placebo. Les patients avaient 4 visites médicales au total : une visite initiale d'inclusion (sélection à la semaine 0), une visite de randomisation (à la semaine 4), puis des visites après chaque période de traitement (aux semaines 17 et 32). De plus, la pression artérielle était mesurée et des échantillons de sang étaient prélevés par une infirmière de l'étude, 2 semaines après le début de chaque période de traitement. Au cours des semaines 12 et 27, l'infirmière de l'étude appelait les participants par téléphone pour vérifier si les effets indésirables possibles étaient consignés. La bonne observance du traitement a été définie par la prise de plus de 80 % des comprimés comme prévu au cours de chaque période de traitement (déterminée en comptant les comprimés). La FIGURE présente un profil résumé de l'essai. Les comprimés (substance active et placebo) qui ont été utilisés au cours de l'étude avaient la même taille, le même poids, le même goût et le même aspect pour garantir l'aveugle. Aucun test particulier n'a été réalisé pour vérifier si les patients pouvaient distinguer le médicament actif du placebo, mais aucun patient n'avait utilisé le candésartan avant l'étude et il n'y a eu aucun signe indiquant que les patients pouvaient différencier les comprimés au cours des deux périodes de traitement.

Résultats d'efficacité et analyse statistique

Le critère d'efficacité principal était le nombre de jours avec céphalées, consigné par les patients dans leur journal. Les critères secondaires d'efficacité étaient les heures avec céphalées, les jours avec migraine, les heures avec migraine, l'indice de sévérité des céphalées (calculé en multipliant le nombre d'heures avec céphalées par la sévérité maximale rapportée ce jour-là [grades 1 à 4], puis en ajoutant les résul-

tats de tous les jours avec céphalées au cours de chaque période de traitement de 12 semaines), le niveau d'incapacité, les doses de triptans, les doses d'analgésiques, l'acceptabilité du traitement (si le patient envisageait de poursuivre son traitement avec une prescription du médicament reçu pour chaque période de traitement), les jours d'arrêt pour maladie et la qualité de vie en relation avec la santé (mesurée par le SF-36).

Pour la mesure de chaque critère d'efficacité, un patient était considéré comme répondant au candésartan lorsqu'une réduction du symptôme d'au moins 50 % était observée pendant la période candésartan comparée à la période placebo ; cette définition est en accord avec les lignes directrices de l'ISH9 et celles utilisées dans l'étude sur le lisinopril.⁴ De plus, nous avons enregistré les patients présentant une réduction de 50 % du symptôme pendant la période placebo comparée à la période candésartan. L'analyse des réponses au traitement a été réalisée pour la période totale de traitement ainsi que pour le premier, le deuxième et le troisième mois, pris séparément.

On a utilisé le logiciel statistique SPSS, version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill) pour les analyses. Avant l'étude, nous avons calculé qu'avec un groupe de 60 patients, la puissance pour détecter une différence moyenne de 0,6 ET entre le placebo et le candésartan (test bilatéral, $\alpha = 0,05$) serait de 93 %. Le test des rangs de Wilcoxon pour observations appariées a été utilisé pour comparer les critères de jugement et pour évaluer les effets récurrents ou de période. Le test des paires appariées de McNemar a été utilisé pour comparer les événements indésirables. Une valeur de $p < 0,05$, pour un test bilatéral, a été considérée comme significative. Le nombre de patients répondants avec placebo versus candésartan a été analysé dans le sous-groupe des patients répondants à l'aide d'un test binomial.

RESULTATS

Sur les 60 patients randomisés, 3 sont sortis de l'étude : 2 sans donner de raison (tous deux au cours de la première période de traitement, 1 dans le groupe placebo et 1 dans le groupe candésartan) et 1 pour cause de dépression (première période ; groupe candésartan). Huit patients n'ont pas bien observé le traitement en ce qui concerne la prise des comprimés mais ont tenu un journal pendant toute la durée de l'étude. L'un d'entre eux a débuté un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine pour dépression (première période ; groupe placebo), un autre a débuté un bêtabloquant pour tachycardie supraventriculaire (deuxième période ; groupe placebo), 4 ont arrêté de prendre les comprimés pour cause de vertiges (2 au cours de la première période, dont 1 dans le groupe placebo et 1 dans le groupe candésartan, et 2 au cours de la deuxième période, tous les 2 dans le groupe candésartan), 1 patient a eu une période de sevrage de 2 semaines seulement et 1 patient n'a pas correctement observé le traitement au cours des deux périodes de traitement. De plus,

le journal de 3 patients comportait des jours sans données. Lorsque les patients ne consignaient pas les informations dans leur journal, les données manquantes étaient remplacées par les valeurs moyennes de la mesure pour les jours restants de la période de traitement.

L'analyse en intention de traiter (ITT) a été réalisée sur 57 patients, comprenant les 11 patients non fidèles au traitement. L'âge moyen ($\pm$ écart-type ET) des 45 femmes était de 42 ans ($\pm$ 11) et celui des 12 hommes de 48 ($\pm$ 12). Quarante-six patients (35 femmes, d'âge moyen 42 ans [$\pm$ 12] et 11 hommes, d'âge moyen 48 ans ($\pm$ 13) sont allés au bout de l'étude en respectant strictement le protocole.

Dans l'analyse ITT (TABLEAU 1), les différences entre le candésartan et le placebo ont été significativement en faveur du candésartan pour les critères suivants : nombre de jours avec céphalées, heures avec céphalées, nombre de jours avec migraine, heures avec migraine, indice de sévérité des céphalées, niveau d'incapacité, doses de triptans et doses d'analgésiques. Dans l'analyse per protocole, des résultats comparables ont été observés avec une diminution relative du nombre de jours avec céphalées de 22 % ($p = 0,001$), du nombre d'heures avec céphalées de 25 % ($p = 0,001$), du nombre de jours avec migraine de 27 % ($p < 0,001$), des heures avec migraine de 36 % ($p < 0,001$), de l'indice de sévérité des céphalées de 33 % ($p < 0,001$), du niveau d'incapacité de 33 % ($p < 0,001$), des doses de triptans de 19 % ($p = 0,03$) et des doses d'analgésiques de 32 % ($p = 0,02$) (les résultats complets sont disponibles auprès de l'auteur). La diminution des jours d'arrêt pour maladie de 44 % était légèrement non significative ($p = 0,05$). Trente-sept patients sur 46 ont considéré le traitement comme acceptable au cours de la période candésartan et 24 patients sur 46 au cours de la période placebo ($p = 0,001$). On n'a pas observé de différences significatives pour la qualité de vie en relation avec la santé (SF-36).

Le pourcentage de patients répondant au candésartan a varié entre 32 % et 46 % selon les critères de jugement dans l'analyse en ITT (TABLEAU 2) et entre 33 et 48 % dans l'analyse per protocole. Une diminution de plus de 50 %, avec le placebo comparativement au candésartan, n'a été observée que chez 2 à 4 % des patients pour chaque critère de jugement.

Le traitement par candésartan a entraîné une diminution relative de 46 % des jours avec céphalées, de 47 % des jours avec migraine, de 46 % des heures avec céphalées et de 54 % des heures avec migraine, comparativement aux valeurs basales de référence (analyse ITT). La diminution relative de ces critères dans le groupe placebo a varié entre 22 % et 28 % (TABLEAU 3).

Au cours des périodes sous placebo et sous candésartan, les pressions artérielles moyennes ($\pm$ ET) ont été respectivement de 126/77 ($\pm$ 20/11) mmHg et de 115/70 ($\pm$ 16/10) mmHg ($p < 0,001$ pour les pressions systoliques et diastoliques) et les fréquences cardiaques moyennes ($\pm$ ET) ont été de 70 ($\pm$ 5) battements/minute et 69 ($\pm$ 5) battements/minute ($p = 0,76$). Il n'y a

pas eu de différences significatives pour les effets indésirables entre les groupes candésartan et placebo (TABLEAU 4) en dépit du fait que les patients ont reçu 16 mg/jour de candésartan dès le début de la période de traitement au lieu de commencer par la posologie initiale habituelle de 8 mg/jour. Parmi les 4 patients non fidèles au traitement qui ont arrêté de prendre les comprimés en raison de vertiges, 3 étaient dans le groupe candésartan et 1 dans le groupe placebo. Nous n'avons pas trouvé d'effet récurrent ou d'effet de période.

Pour évaluer le début d'effet antimigraineux, nous avons comparé le nombre de patients répondeurs pour chaque mois des deux périodes de traitement (par ex. mois 1 de la période candésartan comparé au mois 1 de la période placebo). Un effet du traitement a été observé au cours du premier mois (21 patients répondeurs sur 57 patients prenaient du candésartan et 7 patients répondeurs sur 57 patients prenaient le placebo) et est resté relativement stable tout au long du deuxième (17/57 contre 7/57) et du troisième (20/57 contre 6/57) mois.

DISCUSSION

Dans notre étude, le candésartan a réduit le nombre de jours avec céphalées, les jours avec migraine et les heures avec migraine comparativement au placebo et 32 % à 46 % des patients ont été patients répondeurs avec au moins 50 % de réduction d'au moins un des critères d'efficacité. Nous avons utilisé comme critère principal d'efficacité le nombre de jours avec céphalées au

lieu du critère recommandé "nombre de crises sur 4 semaines" car nous avons considéré qu'il constituerait un paramètre plus solide et plus conventionnel. L'utilisation de triptans peut rendre difficile la distinction entre les différentes crises alors que les participants doivent tout de même noter exactement le moment du début et de la fin de chaque céphalée. Comme notre journal des céphalées était déjà plutôt long, nous avons craint une augmentation du taux de sorties d'étude.

Il est difficile de comparer le candésartan avec les autres molécules utilisées dans la prophylaxie de la migraine à cause des différences de plan expérimental et de critère. Par ailleurs, beaucoup d'études présentent les résultats par rapport aux valeurs basales de référence au lieu de les comparer à un placebo. Les bêtabloquants, les inhibiteurs du canal calcique et l'acide valproïque sont les médicaments utilisés en première intention dans le traitement prophylactique de la migraine.¹¹ Une méta-analyse, portant sur le propranolol à la dose de 160 mg/jour dans la prophylaxie de la migraine et incluant 53 études (ouvertes et contrôlées) et 2 403 patients, a permis à Holroyd et ses collaborateurs de montrer une amélioration relative de 33 % de l'indice de céphalée avec la substance active comparativement au placebo. Ce résultat est comparable à ceux que nous avons obtenus dans notre étude (33 % dans l'analyse per protocole et 35 % dans l'analyse en ITT). Les études comparatives n'ont pas permis de mettre en évidence des différences significatives des

Tableau 1. Analyse en intention de traiter des critères d'efficacité chez 57 patients migraineux au cours de périodes de traitement de 12 semaines

	Résultat, moyenne (ET)		Réduction avec le candésartan		valeur de p^*
	Candésartan	Placebo	Moyenne (ET)	Pourcentage	
Jours avec céphalées (critère principal d'efficacité)	13,6 (10,7)	18,5 (12,5)	4,9 (10,6)	26	0,001
Critères secondaires d'efficacité					
Heures avec céphalées	95,0 (118)	139 (146)	43,9 (105)	31	< 0,001
Jours avec migraine	9,0 (8,6)	12,6 (8,2)	3,5 (6,4)	28	< 0,001
Heures avec migraine	59,4 (66,6)	92,2 (76,8)	32,8 (61,7)	36	< 0,001
Indice de sévérité des céphalées†	191 (249)	293 (290)	102 (210)	35	< 0,001
Doses de triptans	6,9 (10,3)	9,5 (14)	2,6 (10,0)	27	0,03
Doses d'analgésiques	12,7 (18,3)	18,9 (30,6)	6,2 (22,0)	33	0,02
Niveau d'incapacité	14,1 (15,4)	20,6 (14,3)	6,5 (10,8)	32	< 0,001
Jours d'arrêt maladie	1,4 (5,2)	3,9 (12,0)	2,5 (8,9)	64	0,01

* Calculée à l'aide du test des rangs pour observations appariées de Wilcoxon

† Voir la section "Méthodes" pour des explications concernant l'indice de sévérité des céphalées.

Tableau 2. Patients répondeurs dans l'analyse en intention de traiter ($n = 57$)^{*}

	Nombre (%)		Valeur de $p^\dagger$
	Candésartan	Placebo	
Jours avec céphalées	18 (31,6)	1 (1,8)	0,001
Heures avec céphalées	20 (35,1)	1 (1,8)	< 0,001
Jours avec migraine	23 (40,4)	2 (3,5)	< 0,001
Heures avec migraine	26 (45,6)	1 (1,8)	< 0,001
Indice de sévérité des céphalées	23 (40,4)	2 (3,5)	< 0,001

* La réponse est définie comme une réduction d'au moins 50 % du critère d'efficacité, comparativement au placebo.

† Calculée à l'aide du test binomial sur le sous-groupe des patients répondeurs.

Voir la section "Méthodes" pour des explications concernant l'indice de sévérité des céphalées.

Tableau 3. Comparaison entre les résultats de la période d'entrée et ceux des périodes avec candésartan et placebo (n = 57)

	Résultat, moyenne (ET) sur 4 semaines			Réduction par rapport à l'entrée dans l'étude, %	
	Entrée dans l'étude	Candésartan	Placebo	Candésartan	Placebo
Jours avec céphalées	8,4 (3,9)	4,6 (3,6)	6,2 (4,2)	45,6	26,3
Jours avec migraine	5,7 (2,9)	3,0 (2,9)	4,2 (2,8)	47,2	26,5
Heures avec céphalées	59,1 (50,3)	31,7 (39,3)	46,3 (48,6)	46,4	21,6
Heures avec migraine	42,8 (34,5)	19,8 (22,2)	30,7 (25,6)	53,8	28,2
Indice de sévérité des céphalées*	128 (130)	63,7 (82,9)	97,8 (96,5)	50,4	23,8
Doses de triptans	3,8 (4,6)	2,3 (3,4)	3,2 (4,7)	39,2	16,3
Doses d'analgésiques	7,0 (10,0)	4,2 (6,1)	6,2 (10,2)	39,9	12,1
Niveau d'incapacité	9,7 (6,4)	4,7 (5,1)	6,9 (4,8)	51,2	29,0
Jours d'arrêt maladie	1,00 (2,00)	0,47 (1,74)	1,30 (4,00)	53,0	-30,0

* Voir la section "Méthodes" pour des explications concernant l'indice de sévérité des céphalées.

Tableau 4. Nombre d'événements indésirables au cours des périodes avec candésartan et placebo (n = 57)*

Effets indésirables	Candésartan	Placebo
Au moins 1 symptôme	26	27
Symptômes de l'appareil locomoteur	6	8
Fracture	0	1
Vertige	11	9
Tendance à l'évanouissement	0	2
Fatigue	4	2
Infection respiratoire haute	4	9
Autre infection	2	6
Toux	0	1
Problèmes cardiaques	0	1
Troubles digestifs	2	3
Eruption cutanée	1	0
Autres	2	2
Total	32	44

* $p > 0,99$ par le test des paires appariées de McNemar de comparaison des effets réunis pour l'absence d'effets indésirables comparée à la survenue d'au moins 1 symptôme (tableau de contingence).

indices de céphalée avec la flunarizine, l'inhibiteur calcique le plus étudié, comparée aux bêta-bloquants propranolol ou métoprolol.¹³ Dans un essai multicentrique, contrôlé, récent, ayant comparé la flunarizine avec le propranolol à la dose de 160 mg/jour, une diminution de 59 % du nombre moyen d'heures avec migraine a été observée au cours du traitement par flunarizine ou propranolol, comparativement à la période d'entrée dans l'étude. Cet effet du traitement est du même ordre de grandeur que celui observé dans notre étude (54 %). Concernant le valproate, un essai en double aveugle contrôlé versus placebo a mis en évidence une diminution des heures avec migraine de 38 % comparativement au placebo,¹⁵ alors que nous avons trouvé une diminution de 36 % pour ce critère. Des essais en double aveugle contrôlés versus placebo portant sur le valproate et comparés aux valeurs basales de référence ont également mis en évidence une diminution relative de 30 à 40 % de la fréquence des migraines.¹⁶

Notre comparaison de la fréquence des migraines avec les valeurs basales (période d'entrée dans l'étude) a révélé des effets importants dans les deux groupes, candésartan et placebo. Une méta-analyse visant à quantifier la réponse

au placebo dans le traitement prophylactique de la migraine a mis en évidence une diminution moyenne ($\pm$ ET) des crises de migraine de 16,8 % ($\pm$ 12,7 %) avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 10,9 et 22,6 % dans les groupes placebo.¹⁷ Notre réponse au placebo a été un peu plus importante que prévu. Cela peut notamment s'expliquer par le fait que beaucoup de patients acceptent de participer à des études portant sur le traitement de la migraine à un moment où leur trouble est à un niveau plus élevé que d'habitude. Les comparaisons par rapport aux valeurs basales de référence peuvent donc donner des résultats trop encourageants.

Le mécanisme d'action du candésartan dans la prophylaxie de la migraine n'est pas encore connu. La justification principale de cet essai était l'effet positif d'un IEC, le lisinopril, dans la prophylaxie de la migraine.² Le candésartan réduit les effets de l'angiotensine II, laquelle possède plusieurs effets pouvant jouer un rôle dans la migraine, comme la vasoconstriction directe, l'augmentation de la décharge sympathique et la libération des catécholamines de la médullo-surrénale. En plus de son effet classique comme hormone circulante, l'angiotensine est également impliquée au niveau local par une action sur les systèmes rénine-angiotensine tissulaires présent dans de nombreux organes comme le cerveau (angiotensine systémique et d'origine présumée neurale).¹⁸ Par l'intermédiaire des récepteurs AT1 du cerveau, l'angiotensine module le flux cérébrovasculaire¹⁹ et agit sur l'hémostase liquidienne et électrolytique, les voies autonomes et les systèmes neuroendocrines. On pense que l'angiotensine II régule les canaux potassiques et l'activité calcique des cellules.¹⁸ Il a également été montré que l'angiotensine II augmentait les concentrations en dopamine et en 5HIAA, le métabolite principal de la sérotonine, dans le cerveau de rat et qu'elle exerçait une action significative sur la modulation tonique de la synthèse de la mélatonine par la glande pinéale.^{20,21}

De plus, il a été démontré que l'angiotensine II activait le facteur nucléaire kappa B, lequel est associé à une expression accrue de la NO-synthétase inductible.^{22,23} Ces effets de

l'angiotensine II constituent des cibles potentielles pour d'autres recherches sur la pathogenèse de la migraine.

Quelques caractéristiques du candésartan en font un candidat possible pour le traitement prophylactique de la migraine. Dans cette étude, l'incidence des effets indésirables pouvant être attribués au candésartan a été comparable à celle du placebo ; il n'y a pas d'interactions médicamenteuses significatives.²⁴ Contrairement aux bêta-bloquants, le candésartan n'a pas d'effet sur la fréquence cardiaque, il n'est pas associé à des troubles sexuels et peut être utilisé en toute sécurité chez des patients asthmatiques.²⁵ L'incidence des toux, un effet indésirable courant avec les IEC, est faible.²⁴

Nos résultats suggèrent que le candésartan, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, pourrait se révéler utile dans la prophylaxie de la migraine. Des études à plus grande échelle sont justifiées pour confirmer nos résultats.

BIBLIOGRAPHIE

- Phillips P. Migraine as a woman's issue: research and new treatments help? *JAMA*. 1998;280(23):1975-1976.
- Challenges for the 21st Century: A Gender Perspective on Nutrition Through the Life Cycle. ACC/SCN symposium report, nutrition policy paper 17; November 1998:82. Available at: <http://acc.unsystem.org/scn/Publications/NPP/npp17.pdf>. Accessed May 12, 2002.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral Triptans (serotonin 5-HT agonists) in acute migraine treatment. *Lancet*. 2001;358:1668-1675.
- Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril). *BMJ*. 2001;322:19-22.
- Lalloo UG, Barnes PJ, Chung KF. Pathophysiology and clinical presentations of cough. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:S91-S96.
- Pillans PI, Coulter DM, Black P. Angioedema and urticaria with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;51:123-126.
- Stoukides KA, McVoy HJ, Kaul AF. Candésartan cilexetil: an angiotensin II receptor blocker. *Ann Pharmacother*. 1999;33:1287-1298.
- Etmann M, Mitchell A, Levine MA, et al. Efficacy of angiotensin II receptor antagonists in preventing headache. *Am J Med*. 2002;112:642-646.
- Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlof C, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia*. 2000;20:765-786.
- Ware JE, Gandek B, for the IQOLA Project Group. The SF-36 health survey: development and use in mental health research and the IQOLA project. *Int J Mental Health*. 1994;23:49-73.
- Limmroth V, Michel MC. The prevention of migraine. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:237-243.
- Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*. 1991;31:333-340.
- Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. Available at: <http://www.aaa-net.org/MembersOnly/hcprevent.pdf>. Accessed May 12, 2002.
- Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses. *Cephalalgia*. 2002;22:209-221.
- Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 1992;12:81-84.
- Mathew NT. Antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache*. 2001;41:S18-S24.
- van der Kuy PH, Lohman JJ. A quantification of the placebo response in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*. 2002;22:265-270.
- Allen AM, Moeller J, Jenkins TA, et al. Angiotensin receptors in the nervous system. *Brain Res Bull*. 1998;47:17-28.
- Nishimura Y, Ito T, Saavedra JM. Angiotensin II AT1 blockade normalizes cerebrovascular autoregulation and reduces cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke*. 2000;31:2478-2486.
- Mendelsohn FA, Jenkins TA, Berkovic SF. Effects of angiotensin II on dopamine and serotonin turnover in the striatum of conscious rats. *Brain Res*. 1993;613:221-229.
- Baltatu O, Afèche SC, Jose dos Santos SH, et al. Locally synthesized angiotensin modulates pineal melatonin generation. *J Neurochem*. 1999;70:328-334.
- Reuter U, Chiurugi A, Bolay H, Moskowitz MA. Nuclear factor-kappa B as a molecular target for migraine therapy. *Ann Neurol*. 2002;51:507-516.
- Lorenzo O, Ruiz-Ortega M, Suzuki Y, et al. Angiotensin III activates nuclear transcription factor-kappa B in cultured mesangial cells via AT2 receptors. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1162-1171.
- Kirk JK. Angiotensin-II receptor antagonists: their place in therapy. *Am Fam Physician*. 1999;59:3140-3148.
- Tanaka H, Teramoto S, Oishi K, et al. Effects of candésartan on cough and bronchial hyperresponsiveness in mildly to moderately hypertensive patients with symptomatic asthma. *Circulation*. 2001;104:281-285.