

# Le zolmitriptan en spray nasal dans le traitement des algies vasculaires de la face ?

● **Question clinique** Quelles sont l'efficacité et la tolérance de l'administration par spray nasal de 5 et 10 mg de zolmitriptan versus placebo dans le traitement des algies vasculaires de la face (cluster headache) ?

## Analyse

A. Vanwelde

## Référence

Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, et al. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study. *Neurology* 2007;69:821-6.

## Contexte

Les algies vasculaires de la face (AVF, cluster headache) représentent une pathologie nettement moins fréquente que les migraines et pour laquelle peu d'études de bonne qualité ont évalué des traitements. Le sumatriptan (sous-cutané ou intranasal) s'est montré efficace<sup>1</sup>. En est-il de même avec le zolmitriptan intranasal ?

## Population étudiée

- 52 patients âgés de 23 à 65 ans ; âge moyen 45,2 (ET 11,2)
- AVF épisodique ou chronique, d'une durée minimale de 45 minutes sans traitement
- exclusion : contre-indication aux triptans, traitement préventif par dérivés d'ergotamine, usage de méthysergide, dépression majeure, problème médical sévère.

## Protocole d'étude

- **étude** multicentrique, randomisée, en double aveugle avec **permutation** de traitement sur 3 crises
- intervention : zolmitriptan en spray nasal (ZNS) à la dose de 5 et 10 mg versus placebo par séquences successives sur les 3 périodes
- traitement dès un seuil de douleur au minimum modérée
- traitement d'appoint autorisé 60 minutes post dose : oxygène, lidocaïne ou analgésique autre qu'un triptan ou dérivé d'ergotamine
- analyse en intention de traiter modifiée.

## Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : réduction de la douleur (de modérée, sévère ou très sévère à légère ou absence) à 30 minutes

- critères secondaires : pourcentage de patients sans douleur à 30 minutes ; réduction et absence de douleur aux temps intermédiaires (5 à 60 minutes post dose) et recours à un traitement d'appoint ; effets indésirables
- questionnaire complété par le patient, standardisé, avec une échelle de 5 points (1 = absence de douleur et 5 = douleur très sévère), évaluant le recours à un traitement d'appoint, la disparition de la douleur et les effets indésirables.

## Résultats

- 37 patients avec AVF épisodique et 15 avec AVF chronique ; 151 crises traitées
- réduction de la douleur à 30 minutes significative vs placebo (n=15) pour ZNS 5 (n=26) et 10 mg (n=31) (voir tableau)
- pas de différence significative pour la fréquence d'utilisation d'un traitement d'appoint
- significativement plus d'effets indésirables mineurs sous ZNS 5 (25% ; p<0,05) et 10 (33% ; p<0,05) mg versus placebo (16%).

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le zolmitriptan administré en spray nasal aux doses de 5 et 10 mg est efficace et bien toléré pour le traitement aigu des algies vasculaires de la face.

**Financement** : AstraZeneca (producteur du zolmitriptan) qui a également fourni le médicament mais n'est intervenu à aucun des stades de l'étude.

**Conflits d'intérêt** : tous les auteurs ont reçu des financements et des honoraires et ont été membres du comité consultatif de nombreuses firmes pharmaceutiques.

Tableau : Pourcentage de patients présentant une réduction de la douleur (de modérée, sévère ou très sévère à légère ou absence) à 30 minutes (critère primaire), une absence de douleur à 30 minutes et une réduction ou absence de douleur aux temps intermédiaires (critères secondaires) avec valeur p de la différence versus placebo.

critère	Placebo	ZNS 5 mg (valeur p)	ZNS 10 mg (valeur p)
Réduction de la douleur à 15 minutes	14		38,8 (< 0,05)
à 20 minutes	20	38,5 (< 0,01)	46,9 (< 0,01)
à 30 minutes*	30	50 (< 0,05)	63,3 (< 0,01)
à 60 minutes	56	57,7	79,6 (< 0,05)
Réduction/absence de douleur à 15 minutes	6		22,0 (< 0,05)
à 20 minutes	10	25 (< 0,05)	32,7 (< 0,05)
à 30 minutes*	20	38,5 (< 0,01)	46,9 (< 0,01)
à 60 minutes	36,1		59,2 (< 0,05)

\* critère primaire

1. Matharu M, Silver N. Cluster headache. *Clin Evid* 2008 (web edition). Search date September 2006.  
2. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):S1-S150.  
3. Cittadini E, May A, Straube A, et al. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol* 2006;63:1537-42.

4. FDA Public Health Advisory. Combined use of 5-hydroxytryptamine receptor agonists (triptans), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) May Result in Life-threatening Serotonin Syndrome. July 19, 2006.  
5. Triptans: des effets indésirables coronariens. *Rev Prescr* 2005;625.  
6. Abus de triptans. *Rev Prescr* 2005;25:671.  
7. Bahra A, Cawel MJ, Hardebo JE, et al. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000;54:1832-9.

## Considérations sur la méthodologie

La méthodologie de cette étude à court terme est bonne : randomisation correcte, questionnaire complété par le patient validé avec une échelle de la douleur reconnue. Le protocole en permutation augmente la puissance de l'étude pour cette pathologie probablement peu fréquente mais dont la prévalence exacte n'est pas connue<sup>1</sup>. Le taux de sorties d'étude est faible. Le nombre de patients inclus est peu important, ce qui rend une analyse en sous-groupes non valide par manque de **puissance** : sur 78 patients recrutés, seulement 52 traitent une première crise (inclus dans l'analyse en intention de traiter modifiée), 49 traitent 3 crises. Les auteurs ne peuvent donc vérifier leur hypothèse d'une réponse supérieure au traitement pour la forme périodique d'AVF par rapport à la forme chronique. L'étude manque également de puissance pour détecter, pour la dose de 5 mg, une différence d'efficacité à 60 minutes (durée maximale moyenne des crises<sup>2</sup>). Aucune précision n'est donnée concernant l'intensité ou la fréquence des crises, ce qui pourrait être important dans une étude avec permutation avec risque de rémanence du traitement précédent. Un intervalle de minimum 24 h est cependant respecté entre les changements de traitement des crises et le médicament a une demi-vie courte ce qui limite le risque pour ce type de biais.

## Mise en perspective des résultats

Le but du traitement des algies vasculaires de la face est la sédation précoce des crises et la prévention des futures crises (non abordée dans l'étude). Une différence de 20% dans la réduction de la douleur entre le zolmitriptan intranasal (ZNS) et le placebo est considérée comme cliniquement significative. La dose de 5 mg est significativement supérieure au placebo pour la réduction et l'absence de douleur à partir de 20 minutes et selon les auteurs, elle le reste jusqu'à 45 minutes (chiffres non fournis) après l'administration. La dose de 10 mg est également efficace, avec absence de douleur à 15 minutes pour 1 patient traité sur 5. Le recrutement des patients de cette étude a lieu aux E.-U. dans 4 centres spécialisés en céphalées, ce qui limite la généralisation des résultats. Cette sélection pourrait aussi induire une sous-estimation de l'efficacité du médicament, la population de l'étude pouvant être affectée plus sévèrement ou être plus réfractaire au traitement. Les auteurs proposent de choisir la dose initiale en fonction de différents critères : 10 mg pour les patients présentant des crises très sévères (maximum une administration par jour), et 5 mg pour ceux présentant des crises plus fréquentes

ou une faible tolérance aux triptans. Au vu du contexte de l'étude, il est difficile de dire si ces propositions sont valides pour toutes les personnes présentant des AVF. Il faut également souligner que le recours à un traitement antalgique d'appoint reste significatif sous ZNS (28 et 30%) même s'il est moindre que sous placebo (38%). Une autre étude multicentrique européenne récente, au protocole pareil (mêmes doses de ZNS versus placebo)<sup>3</sup> montre des résultats semblables pour 92 patients : proportion de réduction de la douleur à 30 minutes de 21%, 40% et 62% pour respectivement le placebo, 5 et 10 mg de ZNS. Une analyse en régression logistique y montre des résultats plus favorables pour la forme périodique de cette affection plutôt que pour la forme chronique. Une comparaison avec le paracétamol, avec le zolmitriptan oral ou avec le sumatriptan en administration sous-cutanée ou intranasale aurait été utile.

## Tolérance et sécurité des triptans

Cette étude exclut les patients présentant une contre-indication aux triptans. Les effets indésirables mentionnés sous ZNS ne motivent aucune sortie d'étude et sont déclarés légers, non spécifiques et « typiques des sensations liées aux triptans ». La FDA attire l'attention sur le risque de syndrome sérotoninergique en cas d'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques (ISRS, duloxétine ou venlafaxine) et d'un triptan<sup>4</sup>. La vigilance reste de mise concernant un risque d'effets indésirables cardiovasculaires graves lors de l'emploi de triptans. Un risque de troubles du rythme cardiaque et d'ischémie coronarienne est également présent chez les jeunes patients et chez les patients sans antécédents cardiovasculaires<sup>5</sup>. L'usage abusif de triptans peut provoquer des céphalées chroniques induites par les analgésiques<sup>6</sup>.

## Pour la pratique

Peu d'options thérapeutiques sont disponibles pour le traitement aigu des AVF. Une synthèse de la littérature<sup>1</sup> identifie 2 RCTs montrant l'intérêt de l'administration de sumatriptan en sous-cutané versus placebo ainsi qu'une RCT montrant l'intérêt de l'administration de sumatriptan intranasal versus placebo. Les 3 RCTs concernent des sujets souffrant d'AVF périodiques ou chroniques. L'efficacité de la forme orale de sumatriptan est inconnue<sup>1</sup>. Une RCT a montré l'efficacité du zolmitriptan oral en cas d'AVF périodiques<sup>7</sup>. Une RCT incluant un nombre faible de patients (19) montre (preuve très faible) l'intérêt de l'administration d'oxygène à hautes doses et haut débit versus placebo.

## Conclusion de Minerva

Cette étude montre une efficacité significativement supérieure versus placebo du zolmitriptan en administration intranasale chez les patients présentant des crises d'algies vasculaires de la face, en termes de réduction de la douleur. La sélection de la population de l'étude ne permet pas de conclusion quant à la dose (5 ou 10 mg) à administrer. Le sumatriptan (sous-cutané ou intranasal) reste le médicament le mieux évalué et est efficace dans cette indication.