

Migraine : traitement de fond et abus médicamenteux

*Migraine: long-term treatment and medication abuse*Levy-Neumand O¹, Gillet A², Christophe B³, Charra M⁴

Résumé

Objectif : Evaluer en 2004 en région Rhône-Alpes, la qualité de la prise en charge médicamenteuse des patients migraineux traités par triptans. Cette évaluation a été réalisée au regard des recommandations pour la pratique clinique publiées en 2002 et 2004 par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé : présence d'un traitement de fond, abus de triptans et associations d'antalgiques.

Méthodes : Etude descriptive par interrogation de la base de données de remboursement de l'Assurance maladie. La population étudiée était constituée par les patients avec au moins un remboursement de triptans, délivrés du 1er janvier 2004 au 30 avril 2004, et traités par triptans depuis au moins trois mois. La période d'étude de chaque patient variait de trois à six mois.

Résultats : La population étudiée était de 16 605 patients. 37,2 % des patients nécessitaient un traitement de fond de la migraine ; parmi ces patients, 51,1 % ne bénéficiaient pas de traitement de fond. La fréquence de l'abus de triptans était de 26,0 %. Des opioïdes étaient consommés par 47,3 % des patients en abus de triptans. Les associations aux opioïdes ou au paracétamol à une posologie moyenne supérieure à 1 g par jour, augmentaient avec la consommation moyenne mensuelle de triptans.

Conclusion : Nos résultats quantifient l'absence de traitement de fond de la migraine et l'abus de triptans, qui exposent tous deux au risque de céphalées chroniques quotidiennes. L'importance de ces résultats justifie une réflexion collégiale de l'Assurance maladie, des experts et des représentants des professions de santé, afin de proposer des actions concrètes destinées à améliorer la prise en charge des patients traités par triptans.

Prat Organ Soins 2006;37(4): 325-32

Mots-clés : triptans ; céphalalgie ; migraine ; analgésique ; référence de pratique clinique ; troubles liés à une substance ; France.

Summary

Aim: To evaluate, for the Rhône-Alpes region in 2004, the quality of medicinal care for migraine sufferers treated with triptans. This evaluation was conducted in relation to the clinical practice recommendations published in 2002 and 2004 by the French Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé: existence of long-term treatment, triptan abuse and analgesic combinations.

Methods: Descriptive study by querying the health insurance reimbursement database. The studied population comprised patients with at least one reimbursement for triptans, issued between 1 January 2004 and 30 April 2004 and treated with triptans for at least three months. The study period for each patient varied between three and six months.

Results: The studied population numbered 16,605 patients. 37.2 % of the patients needed long-term migraine treatment; among these patients 51.1 % did not receive this treatment. The prevalence of triptan abuse was 26.0 %. Opioids were taken by 47.3 % of patients overusing triptans. Combination with opioids or paracetamol in average doses of more than 1 g a day increased with the average monthly consumption of triptans.

Conclusion: Our results quantify non-provision of long-term migraine treatment and triptan abuse, both of which expose patients to daily chronic headaches. The levels revealed call for joint reflection by the health insurance sector, experts and representatives of health professions, aimed at proposing corrective actions for improving the care of patients treated with triptans.

Prat Organ Soins 2006;37(4): 325-32

Keywords: triptan; headache; migraine; analgesic; clinical practice reference; substance-related disorders; France.

¹ Médecin-conseil, Échelon local du Service médical de Grenoble (CNAMTS).

² Responsable de la gestion du risque, Caisse primaire d'assurance maladie de Vienne (CNAMTS).

³ Médecin-conseil, Échelon local du Service médical de Lyon (CNAMTS).

⁴ Pharmacien-conseil, Échelon local du Service médical de l'Ardèche (CNAMTS).

INTRODUCTION

La migraine est une maladie handicapante, en raison de la fréquence des crises, de leur durée, de leur intensité, des signes d'accompagnement digestifs et du retentissement sur la vie quotidienne, professionnelle, sociale et familiale. Sa prévalence est estimée entre 12 et 15 %, en France chez l'adulte de 18 à 65 ans. La migraine constitue un poids économique pour la collectivité, du fait des dépenses médicales ou des pertes de productivité [1].

En matière de traitement de la migraine, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé¹ (ANAES) distingue :

- les traitements de la crise, non spécifiques (antalgiques à l'exclusion des opioïdes, anti-inflammatoires) ou spécifiques (triptans, dérivés ergotés) ;
- les traitements de fond, à instaurer en fonction du handicap généré par les crises ou de la consommation mensuelle des traitements de crise [1].

Une utilisation abusive des traitements de crise est susceptible d'entraîner des céphalées chroniques quotidiennes (CCQ), souvent associées à des troubles anxieux ou dépressifs qui altèrent la qualité de vie de ces patients [2, 3]. La part des triptans à l'origine des CCQ par abus médicamenteux varie selon les études : 5 % [4], 47 % [5]. Le délai de survenue des CCQ par abus médicamenteux est plus court avec les triptans qu'avec les autres traitements [6].

La fréquence d'utilisation du traitement de fond a été évaluée chez les migraineux [7], chez les migraineux traités par traitement de crise [8], et chez les patients traités par triptans [9-11]. Elle n'a pas été évaluée chez les seuls patients traités par triptans dont l'état nécessitait un traitement de fond. La fréquence de l'abus de triptans a été évaluée avec des protocoles très variables [10-14]. Aucune d'entre elles n'a évalué la fréquence de l'abus de triptans sur une période d'au moins trois mois, au regard des critères des nouvelles recommandations pour la pratique clinique (RPC) de 2004 [2].

Dans la région Rhône-Alpes en 2004, sur les trois régimes d'Assurance maladie (hors sections locales mutualistes), les anti-migraineux sont au 41^e rang du classement en montant remboursé décroissant des 241 classes thérapeutiques². Les triptans représentent 85 % des remboursements d'anti-migraineux. Leur montant remboursé a augmenté de 16,2 % entre 2003 et 2004, passant de 7,0 à 8,1 millions d'euros [15].

L'Union régionale des caisses d'assurance maladie (URCAM) a créé en 1999 un observatoire régional du médicament qui avait pour mission :

- d'observer les dépenses de médicaments remboursés, les dysfonctionnements économiques, réglementaires et médicaux sur leur utilisation ;
- de proposer des plans d'actions destinés à corriger les pratiques non conformes aux RPC.

L'objectif de notre étude était d'évaluer en 2004 en région Rhône-Alpes, la qualité de la prise en charge médicamenteuse des patients migraineux traités par triptans, au regard des RPC publiées en 2002 et 2004 par l'ANAES : présence d'un traitement de fond lorsque l'état de santé des patients le nécessitait, abus de triptans et associations d'antalgiques.

MÉTHODES

1. Population de l'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive sur la population de la région Rhône-Alpes, assurée par le régime général de l'Assurance maladie hors sections locales mutualistes (72,2 % de la population totale de la région [16]). La population source était constituée par l'ensemble des patients avec au moins un remboursement de triptans, dont la date de délivrance était comprise entre le 1^{er} janvier 2004 et le 30 avril 2004 inclus.

D'après l'ANAES, l'instauration d'un traitement de fond et le diagnostic d'abus de triptans nécessitent l'observation de la consommation médicamenteuse sur une période de plus de 90 jours [1, 2]. Nous avons déterminé pour chacun des patients la date (Jo) de la délivrance de triptans la plus proche de la fin de la période du 1^{er} janvier 2004 au 30 avril 2004. Pour n'observer que les patients traités depuis au moins 90 jours, la population étudiée était constituée par les patients de la population source avec au moins une autre date de délivrance de triptans entre Jo - 180 jours et Jo - 90 jours. Nous avons ensuite déterminé pour chacun des patients, la date (J) de délivrance la plus ancienne dans la période de Jo - 180 jours à Jo - 90 jours. La période étudiée était comprise entre J et Jo ; cette période variait donc de trois à six mois selon les patients.

Les molécules de triptans retenues étaient l'almotriptan, l'élétriptan, le naratriptan, le sumatriptan et le zolmitriptan. Pour n'étudier que les patients

¹ L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé était l'agence officielle française chargée de définir les recommandations pour la pratique clinique. Elle a été remplacée par la Haute autorité de santé par la loi du 13/08/2004 relative à l'Assurance maladie.

² Classification pharmaco-thérapeutique EPHMRA (European Pharmaceutical Market Research Association) - Troisième niveau (sous-sous classes thérapeutiques).

migraineux, nous avons exclu les patients traités exclusivement par formes injectables (seules les formes injectables ont une autorisation de mise sur le marché dans les algies vasculaires de la face).

2. Recueil et analyse des données

Les données ont été recueillies par la seule interrogation de la base de données de remboursement de l'Assurance maladie grâce au code CIP³, sans recherche complémentaire auprès des patients ou des prescripteurs. L'exploitation des données était anonyme.

Comme l'étude a porté sur l'exhaustivité de la population étudiée, les résultats ont été présentés sans intervalle de confiance et les différences observées n'ont pas fait l'objet de tests statistiques.

3. Référentiels médicaux

Les molécules considérées comme efficaces par l'ANAES en 2002 dans le traitement de fond de la migraine, avec ou sans AMM dans cette indication, étaient l'amitriptyline, l'aténolol, la dihydroergotamine, le divalproate et valproate de sodium, la flunarizine, la gabapentine, l'indoramine, le méthysergide, le métoprolol, le nadolol, le naproxène sodique, l'oxétorone, le pizotifène, le propranolol et le timolol [1].

L'ANAES a précisé en 2002 et 2004 [1, 2] que :

- le traitement de fond doit être instauré dès que le patient consomme six à huit prises de traitement de crise par mois depuis au moins trois mois, et cela même en cas d'efficacité, ou dès que la fréquence, l'intensité ou le handicap généré par les crises sont importants ;
- l'abus de triptans est défini par la prise régulière de triptans plus de dix jours par mois depuis au moins trois mois ;
- l'abus d'antalgiques non opioïdes (paracétamol, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens) est défini par une prise régulière plus de 15 jours par mois depuis au moins trois mois ;
- l'abus d'autres traitements de crises (opioïdes, ergotés, spécialités antalgiques associant plusieurs principes actifs) est défini par une prise régulière plus de dix jours par mois depuis au moins trois mois ;
- l'ordonnance de triptans doit indiquer la nécessité de ne pas dépasser deux prises par semaine de façon régulière ;
- les opioïdes sont à éviter pour ne pas aggraver la morbidité addictive et la symptomatologie psychiatrique.

Les résumés des caractéristiques des produits précisent que :

- la sécurité et l'efficacité des triptans n'ont pas été établies chez le sujet âgé de plus de 65 ans ;
- la dose recommandée de triptans est d'un comprimé ou d'une pulvérisation nasale ; elle doit être prise dès le début de la crise de migraine. Si les douleurs réapparaissent après une amélioration initiale, elle peut être renouvelée une fois dans les 24 heures.

4. Indicateurs de mesure

a) Indicateurs sur le traitement de fond de la migraine

- *Fréquence des patients traités par triptans dont l'état nécessitait un traitement de fond, parmi les patients traités par triptans depuis au moins trois mois :*

Comme le traitement de fond doit être instauré dès que le patient consomme six à huit prises de traitement de crises par mois depuis au moins trois mois, nous avons recherché les patients présentant une consommation moyenne mensuelle (CMM) de triptans, supérieure ou égale à huit doses (comprimés ou pulvérisations nasales), sur la période étudiée.

L'interrogation de la base de données recueille un nombre de doses délivrées sur la période étudiée, et non le nombre de prises effectives du traitement par le patient. Nous avons assimilé la consommation moyenne mensuelle de triptans au nombre moyen de doses délivrées par mois au cours de la période étudiée.

La méthode utilisée pour calculer la CMM de chaque patient consistait à mesurer le nombre de doses de triptans (N) délivrées en pharmacie entre J et Jo et le nombre de jours (P) de cette période. Les doses délivrées lors de la délivrance à Jo étaient exclues car elles étaient consommées après la période étudiée. La CMM était obtenue par la formule suivante : $(N/P) \times 30$.

- *Fréquence des patients sans traitement de fond parmi ceux dont l'état le nécessitait :*

Pour prendre en compte l'instauration éventuelle d'un traitement de fond juste après la période étudiée, cette fréquence était définie par l'absence de délivrance de traitement de fond entre J et le 30 juin 2004.

b) Indicateurs sur l'abus de triptans et les associations d'antalgiques

- *Fréquence de l'abus de triptans parmi les patients traités depuis au moins trois mois :*

L'ANAES définit l'abus de triptans par une prise

³ CIP = club inter-pharmaceutique : numéro à sept chiffres de l'autorisation de mise sur le marché attribué à chaque spécialité pharmaceutique, caractérisant le médicament selon quatre critères : nom, dosage, forme et conditionnement.

régulière plus de dix jours par mois sur au moins trois mois. Les résumés des caractéristiques des produits autorisent la prise éventuelle d'une deuxième dose de triptans dans les 24 heures si les douleurs réapparaissent. Le nombre de jours de traitement varie donc entre le nombre de doses délivrées (lorsque le patient prend une seule dose chaque jour de traitement), et la moitié du nombre de doses délivrées (lorsque le patient prend systématiquement deux doses chaque jour de traitement). Lorsque la CMM des triptans est supérieure à 20 doses, le nombre de jours de traitement est au minimum de dix par mois⁴ ; lorsque la CMM de triptans est comprise entre dix et 20, le nombre de jours de traitement varie de cinq à 20.

Un abus de triptans défini par une CMM supérieure à dix doses est un indicateur sensible à 100 % mais non spécifique ; un abus de triptans défini par une CMM supérieure à 20 doses est un indicateur très spécifique mais peu sensible. Afin de privilégier la sensibilité, nous avons choisi de définir l'abus de triptans par une CMM supérieure à dix doses.

- *Fréquence des patients traités par opioïdes :*

Elle était répartie en fonction de la CMM de triptans ([0-10],]10-20], > 20). Les opioïdes recherchés étaient la codéine, le dextropropoxyphène, le tramadol et la morphine.

- *Fréquence des patients traités par du paracétamol supérieur à 1 g par jour⁵:*

Elle était répartie en fonction de la CMM de triptans.

RÉSULTATS

1. Population

La population source était de 36 371 patients dont 3,8 % de plus de 65 ans. Dans cette population, le rapport femme / homme était de 4,7.

La population étudiée était de 16 605 patients (45,7 % de la population source).

2. Traitement de fond de la migraine

Parmi les 16 605 patients étudiés, 6 172 patients (37,2 %) avaient une consommation moyenne mensuelle de triptans supérieure ou égale à huit doses et nécessitaient donc un traitement de fond.

Parmi ces 6 172 patients dont l'état nécessitait un traitement de fond, 3 156 (51,1 %) n'en avaient pas.

3. Abus de triptans et association avec des antalgiques non spécifiques

L'abus de triptans concernait 26,0 % (n = 4 312) de la population étudiée. Parmi ces 4 312 patients, 17,2 % (n = 740) avaient une CMM supérieure à 20 doses. La CMM maximale était de 176 doses.

Parmi les patients en abus de triptans, 47,3 % (2 039 / 4 312) consommaient des opioïdes. Les associations aux opioïdes, ou au paracétamol à une posologie moyenne supérieure à 1 g par jour, augmentaient avec la CMM de triptans (tableau I).

Tableau I
Répartition des patients de la région Rhône-Alpes, en 2004, selon leur consommation moyenne mensuelle de triptans (CMM), et les associations avec des antalgiques non spécifiques.

	Antalgiques non spécifiques					
	Opioïdes		Plusieurs familles d'opioïdes		Paracétamol à posologie >1g/jour	
	Effectif	% ^a	Effectif	% ^a	Effectif	% ^a
CMM [0-10] n = 12 293	4 702	38,3	753	6,1	866	7,0
CMM]10-20] n = 3 572	1 604	44,9	315	8,8	506	14,1
CMM >20 n = 740	435	58,8	106	14,3	253	34,2
<i>Population étudiée</i> n = 16 605	6 741	40,6	1 174	7,1	1 625	9,8

^a Pourcentage rapporté à l'effectif de l'intervalle de CMM correspondant

Source : données de l'URCAM Rhône-Alpes (observatoire régional du médicament), régime général hors mutuelles.

⁴ Sauf les cas exceptionnels autorisés par l'AMM, où le nombre de doses peut être de six par jour pour le sumatriptan et quatre par jour pour le zolmitriptan.

⁵ Cette consommation est équivalente à une posologie de 4 g par jour sur au moins huit jours par mois (dose maximale quotidienne de paracétamol).

DISCUSSION

Cette étude est la première évaluation des pratiques chez les patients traités par triptans depuis au moins trois mois, mesurant l'absence de traitement de fond lorsqu'il est nécessaire, et l'abus de triptans défini par les recommandations de l'ANAES de septembre 2004. Elle porte sur l'exhaustivité d'une population grâce à l'analyse de la base de données des remboursements de l'Assurance maladie.

1. Validité de l'étude

L'étude a été réalisée sur la population assurée par le régime général hors sections locales mutualistes de la région Rhône-Alpes ; les résultats ne sont valides que sur cette population.

L'objectif de l'étude étant d'évaluer la prise en charge médicamenteuse des seuls patients migraineux, l'exclusion des patients traités exclusivement par les formes injectables a permis de limiter l'inclusion des patients atteints d'algies vasculaires de la face ; de plus, ces algies sont rares chez les utilisateurs de triptans : 1 % [10]. Les céphalées non migraineuses sont également rares chez les utilisateurs de triptans, de 4,1 % à 11,5 % [9-11, 17].

L'interrogation de la base de données présente deux avantages.

- Elle permet d'éviter le biais de sélection lié aux non répondants. Lors d'enquêtes auprès des patients ou médecins, ceux dont la pratique ne sont pas conformes aux RPC ont une tendance à ne pas répondre (ou à mal répondre) aux enquêtes ; ce biais a été démontré par Gaist : parmi les patients en abus de triptans, la délivrance sur quatre ans, de février 1992 à février 1996, s'élevait à 1 333 DDD⁶ chez les non répondants contre 832 pour les répondants ($p = 0,04$) [12].

- Le deuxième avantage de l'interrogation de la base de données est le recueil de l'information sur l'exhaustivité d'une population.

L'évaluation des pratiques collectives par la seule interrogation de la base de données de remboursement présente des biais de surestimation et de sous-estimation des indicateurs de mesure.

- L'évaluation de la nécessité d'un traitement de fond et de l'abus de triptans repose dans notre étude sur la quantité délivrée et non sur leur prise effective. Ce biais de surestimation est d'autant plus faible que la durée d'observation est longue (trois à six mois dans notre

étude), et même si les doses ne sont pas consommées, les patients en disposent et peuvent les utiliser.

- Les délivrances de triptans non comptabilisées⁷ ont pu entraîner une sous-estimation du nombre de patients dont l'état nécessitait un traitement de fond, et de la fréquence de l'abus de triptans.

- L'étude a sous-estimé le nombre de patients dont l'état nécessitait un traitement de fond car elle n'a pas pris en compte :

- les patients dont l'altération de la qualité de vie suffisait à justifier un traitement de fond, alors que leur consommation moyenne mensuelle (CMM) de triptans était inférieure à huit doses ;

- les patients dont la CMM était supérieure ou égale à huit doses sur trois mois mais inférieure à huit sur la période étudiée ;

- L'étude a pu surestimer la fréquence des patients avec un traitement de fond, car les traitements de fond pouvaient être utilisés :

- dans d'autres indications que la migraine ;

- à une posologie ou sur une durée de traitement non optimales.

- L'étude a pu surestimer la fréquence de l'abus de triptans pour une CMM de dix à 20 doses, car le nombre de jours de traitement pouvait être inférieur à dix si le patient prenait deux doses par jour. Ce biais diminuait au fur et à mesure que la CMM s'éloignait de la valeur seuil de dix doses, d'autant plus que les patients ne prenaient pas systématiquement deux doses par jour à chaque crise. Même si la fréquence de l'abus de triptans a pu être surestimée, le risque d'abus médicamenteux global était réel puisque 44,9 % des patients avec une CMM de dix à 20 doses utilisaient des opioïdes et 14,6 % du paracétamol à une posologie moyenne quotidienne supérieure à 1 g par jour.

Pour une CMM supérieure à 20, le nombre de jours de traitement ne pouvait être inférieur à dix sauf dans les cas particuliers de très fortes posologies de sumatriptan et de zolmitriptan.

Ces biais de surestimation et de sous-estimation des indicateurs de mesure n'étaient pas quantifiables jusqu'à la publication de l'étude de Pearnau *et al* en mars 2006 [11]. Cette étude est la première qui ait comparé l'abus de triptans obtenu par l'analyse de la base de données et l'abus de triptans réel obtenu par l'analyse médicale sur un échantillon de patients : 75,7 % [intervalle de confiance (IC) : 70,6 ; 80,8] des patients bénéficiaires de plus de 144 doses entre le 1^{er} avril 2003 et le 31 mars 2004 (12 doses par mois en moyenne) étaient en abus réel de triptans.

⁶ DDD est la *Defined Daily Dose* : c'est la dose quotidienne mentionnée dans l'étude : 100 mg de sumatriptan soit le double de la dose française de référence qui est de 50 mg de sumatriptan.

⁷ Erreur de saisie dans la base de données, saisie non codée (en 2004, le taux de codage contenant le code CIP était de 88,8 %), délivrance de formes injectables, changement d'adresse extra-régionale ou de numéro d'identification du patient pendant la période étudiée.

2. Caractéristique de la population

Le rapport femme/homme (4,7), était comparable à celui des autres études descriptives sur les utilisateurs de triptans (3,7 à 4,8) [9-12, 14, 17], mais supérieur au rapport femme/homme de l'ensemble des migraineux (2,8) [18]. La fréquence des patients traités par triptans de plus de 65 ans (3,8 %), était proche de celle de l'étude parisienne (3 %) [10] et de l'étude alsacienne (3,2 %) [11].

3. Traitement de fond de la migraine

La fréquence des patients traités par les triptans et dont l'état nécessitait un traitement de fond était de 37,2 %. Cette fréquence démontre l'importance des migraineux sévères parmi les patients traités par triptans. Ce résultat est cohérent avec une autre étude française qui a montré que 24,1 % des patients traités par triptans présentaient une migraine de grade III ou IV de l'échelle MIDAS [17].

Parmi les patients dont l'état nécessitait un traitement de fond, 51,1 % n'en bénéficiaient pas. L'absence d'utilisation du traitement de fond varie de 44,6 à 94,0 % selon les études et leur méthode [7-11]. Une de leurs caractéristiques était de ne pas tenir compte de la nécessité ou non du traitement de fond. Malgré cet écueil, les auteurs de l'étude FRAMIG 2000 avaient déjà pu évoquer la sous-utilisation des traitements de fond pour les trois raisons suivantes :

- le taux de patients sous traitement de fond était trop faible (6 %) par rapport au taux de patients migraineux sévères ;
- un quart des patients avaient au moins une crise par semaine ;
- la moitié des patients utilisaient au moins deux types de médicaments au cours de la même crise [7].

Rahimtoola *et al* ont montré que le recours au traitement de fond de la migraine avait diminué au cours des cinq années d'observations de 1994 à 1998 [8]. Les triptans sont mieux tolérés que la caféine, la codéine et les dérivés ergotés [19]. Cette bonne tolérance immédiate associée à leur efficacité a facilité leur diffusion et probablement la diminution du recours au traitement de fond d'après Rahimtoola *et al* [8].

4. Abus de triptans

L'étude danoise de Gaist conduite en 1995 sur une population de 25 598 patients traités par sumatriptan montrait que 8,7 % de patients s'étaient vus délivrer au moins une fois 30 doses de 100 mg de sumatriptan sur un mois [12]. L'étude alsacienne de Perearnau *et al* conduite en 2004 sur une population de 20 686 patients traités par triptans du 1^{er} avril 2003 au 31 mars 2004,

montrait que 1,9 % des patients s'étaient vus délivrer plus de 144 doses entre ces deux dates (soit plus de 12 doses par mois en moyenne) [11]. D'autres études ont mesuré la surconsommation de triptans sur de plus petits échantillons avec des résultats variant de dix à 19 % [10, 13, 14].

La fréquence de l'abus de triptans retrouvée dans notre étude (26 %) est supérieure à leurs résultats pour les raisons suivantes :

- nous avons évalué l'abus de triptans sur les seuls patients traités depuis au moins trois mois, et sur la seule période pendant laquelle les triptans étaient délivrés ;

- pour définir l'abus de triptans, les autres études ont utilisé des seuils supérieurs au seuil défini par l'ANAES en 2004 ;

- les autres études sont plus anciennes ; la diffusion des triptans était moins importante et le recours au traitement de fond plus élevé [8], ce qui diminuait peut-être le risque d'abus de triptans ;

- les autres études, en recherchant les consommations de triptans auprès des médecins ou des patients ont exclu les non répondants, or ces derniers sont plus souvent en abus de triptans que les répondants [12].

Seules les études de Gaist et Perearnau ont, comme notre étude, mesuré la consommation de triptans sur une population exhaustive par l'interrogation d'une base de données, mais avec les limites suivantes :

- l'étude de Gaist recherchait la plus forte quantité délivrée de triptans sur un seul mois (surestimation de l'abus) et avec un seuil d'abus élevé (sous-estimation de l'abus) [12] ;

- l'étude de Perearnau *et al* mesurait le taux de patients en abus de triptans par un nombre de doses de plus de 144, remboursées entre le 1^{er} avril 2003 et le 31 mars 2004, sans tenir compte de la période de traitement qui pouvait donc varier selon les patients de un à 365 jours [11]. Le taux ainsi obtenu était sous-estimé, car pour les patients débutant un traitement par triptans en cours d'année, le nombre de doses remboursées pouvait être supérieur à 12 par mois sans dépasser 144 au total.

Cette étude alsacienne, a aussi étudié un échantillon de patients bénéficiaires de plus de 144 doses durant l'année étudiée, et a montré que 50,1 % d'entre eux présentaient une CCQ [IC : 44,1 ; 56,1] [11]. Ce taux même sous-évalué par le biais de sélection des non répondants, montre qu'une délivrance de plus de 144 doses par an permet le dépistage des patients souffrant de CCQ avec une valeur prédictive positive de 50 %. Si nous considérons que ce taux de 50 % peut s'appliquer pour les délivrances de plus de dix doses par mois sur au moins trois mois, le nombre de patients en abus de triptans souffrant de CCQ dans la population de la région Rhône-Alpes assurée par le régime général hors mutuelle est de l'ordre de 2 160 patients. Leur dépistage

par la seule interrogation de la base de données de remboursement de l'Assurance maladie est facile.

L'abus de triptans pourrait s'aggraver si les délivrances de triptans étaient autorisées sans prescription médicale. Cette automédication est envisagée dans d'autres pays que la France.

Si 26 % des patients traités par triptans abusent de ces médicaments, à l'inverse, d'après les experts, certains migraineux pour lesquels les triptans seraient indiqués, ne les utilisent pas [1, 7, 20]. Il y a donc une sur-utilisation des triptans par certains migraineux et une sous-utilisation par d'autres.

L'enjeu médical de l'abus de triptans et de l'absence de traitement de fond, est l'exposition aux risques de CCQ, de morbidité addictive et de perturbation de la qualité de vie des patients. Les patients en abus de triptans qui consomment des opioïdes (47,3 % d'entre eux) sont davantage exposés.

Nos résultats montrent l'importance de cet enjeu médical et l'intérêt d'actions concrètes, destinées à améliorer la prise en charge de ces patients faciles à dépister par l'interrogation de la base de données de l'Assurance maladie. L'ANAES recommande la collaboration avec les organismes d'Assurance maladie pour la prévention des CCQ [2]. Les médecins et l'Assurance maladie peuvent proposer dans le cadre conventionnel des engagements de maîtrise médicalisée des dépenses sur des thèmes sélectionnés en partenariat [21]. Le bon usage des triptans ne pourrait-il pas être l'un de ces thèmes ?

Remerciements

Nous tenons à remercier pour leur avis ou leur soutien actif, Geneviève Chamba, professeur de pharmacologie - faculté de pharmacie Lyon ; François Clouet, médecin-conseil - service médical Lyon ; Philippe De Mey, médecin-conseil - DRSM Rhône-Alpes ; Georges Dorme, Directeur - URCAM Rhône-Alpes ; Catherine Ducret, assistante technique - service médical Grenoble ; Bruna Forterre, médecin-conseil - DRSM Rhône-Alpes ; Jean-Marc Gay, médecin-conseil - service médical Chambéry ; Joëlle Guilhot médecin-conseil régional adjoint - DRSM Rhône-Alpes ; Guy Legal, médecin-conseil régional - DRSM Rhône-Alpes ; Catherine Malbos, directrice adjointe - URCAM Rhône-Alpes ; Serge Marvalin, médecin-conseil chargé de mission - DRSM Rhône-Alpes ; Christine Perez, documentaliste - DRSM Rhône-Alpes ; Rosalia Puy, assistante technique - service médical Grenoble ; Anne Revol, neurologue - Caluire ; Patrick Siau, médecin-conseil chef de service - service médical Grenoble ; Michèle Urbanski, pharmacien-conseil - service médical de Rennes ; Caroline Zinni, directrice - CPAM Vienne.

RÉFÉRENCES

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). *Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques - Recommandations*. Paris : ANAES ; 2002. (www.has-sante.fr).
2. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). *CCQ (céphalées chroniques quotidiennes) : diagnostic, rôle de l'abus médicamenteux, prise en charge*. Paris : ANAES ; septembre 2004. (www.has-sante.fr).
3. Taimi C, Navez M, Perrin AM, Laurent B. *Céphalées induites par abus des traitements symptomatiques antalgiques et antimigraineux*. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157:1221-34.
4. Taimi C, Navez M, Perrin AM, Laurent B. *Céphalées induites par abus des traitements symptomatiques antalgiques et antimigraineux. Analyse des données recueillies, évaluation du vécu et de l'efficacité du sevrage effectué par 43 patients du centre antidouleur de Saint Etienne*. *Doul Analg* 2002;15(3):115-24.
5. Creac'h C. *Céphalées quotidiennes chroniques par abus de médicaments antalgiques : diagnostic et prise en charge thérapeutique*. *Med Ther* 2003;9(4):169-80.
6. Diener HC. *Médication overuse headache : a worldwide problem*. *Lancet Neurol* 2004;3: 475-83.
7. Lucas C, Chaffaut C, Artay M-A, Lanteri-minet M, FRAMIG 2000 : *médical and therapeutic management of migraine in France*. *Cephalalgia*, 2005;25:267-79.
8. Rahimtoola h, Buurma H, Tijssen CC, Leuftens HG, Egberts ACG. *Incidence and determinants of migraine prophylactic medication in the Netherlands*. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:149-55.
9. Senard JM, Nachit-Ouinekh f, Becq JP, Chastan G, Fabre N, El Hasnaoui A. *Etude pharmacoépidémiologique française de l'utilisation des triptans en médecine générale*. *Thérapie* 2004;59:533-9.
10. Serrecchia B, Benier J. *La prescription de triptans à Paris*. *Concours medical* 2005; 127: 507-10.
11. Pearnau P, Vuillemet F, Schick J, Weil G. *Mode de prescription et de consommation des triptans en Alsace : un mésusage fréquent mais évitable*. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:347-57.
12. Gaist D. *Use and overuse of sumatriptan. Pharmacoepidemiological studies based on prescription register and interview data*. *Cephalalgia* 1999;19:735-61.
13. Williams D, Cahill T, Dowson A, Fearon H, Lipscombe S, O'Sullivan E, et al. *Usage of triptans Among Migraine Patients: An audit in nine GP Practices*. *Curr Med Res Opin*. 2002;18:1-9.

14. Visser WH, De Vriend RHM, Jaspers MW, Ferrari MD. Sumatriptan in clinical practice: a two-year review of 453 migraine patients. *Neurology* 1996;47:46-51.
15. Union régionale des caisses d'assurance maladie de Rhône-Alpes (URCAM). Classement des médicaments remboursés en Rhône-Alpes en 2004. Lyon : URCAM (<http://www.rhone-alpes.assurance-maladie.fr> consulté le 01/10/2005).
16. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). La population protégée par les régimes de sécurité sociale au 31/12/2001. Paris : CNAMTS, Actualité statistique. Autres publications. Dossier études et statistiques ; 2003. (<http://www.ameli.fr> consulté le 01/10/2005).
17. Lucas C, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Henry P, et al. Use and misuse of triptans in France: data from the GRIM 2000 population survey. *Cephalalgia* 2004;24:197-205.
18. Henry P, Auray J-P, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lanteri-Minet M, et al. Prévalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology* 2002;59:232-37.
19. Mick G, Baud P. Crise migraineuse. Que savons nous vraiment des triptans ? *Neurologies* 2002;5:468-72.
20. Lanteri-Minet M, Lucas C, Leroy L. Framig 99. *Lettre neurolog* 2000;4 suppl 5:5-19.
21. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'Assurance maladie. Paris : CNAMTS ; 2005. (<http://www.ameli.fr> consulté le 01/10/2005).