



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

ANNÉE 2025

N° 9

**EFFICACITÉ DE L'IBUPROFÈNE DANS LA CRISE DE
MIGRAINE : REVUE SYSTEMATIQUE ET META-ANALYSE
DES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le **21 janvier 2025**
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

GUYON Tom
Né le 22/01/1996 à Nancy

**Sous la direction du
Professeur Rémy Boussageon**

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET

Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 2^{ème} classe)

<p>ADHAM Mustapha BURILLON Carole FOUQUE Denis GOLFIER François</p> <p>médicale,</p> <p>LAFRASSE RODRIGUEZ- Claire LINA Gérard PIRIOU Vincent SALLES Gilles THIVOLET Charles THOMAS Luc</p>	<p>Chirurgie Digestive, Ophtalmologie, Néphrologie, Gynécologie Obstétrique ; gynécologie</p> <p>Biochimie et Biologie moléculaire, Bactériologie, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, Hématologie ; Transfusion, Endocrinologie et Maladies métaboliques, Dermato –Vénérologie,</p>
---	---

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 1^{ère} classe)

<p>ALLAOUCHICHE Bernard BONNEFOY- CUDRAZ Eric BOULETREAU Pierre CERUSE Philippe CHAPET Olivier FESSY Michel-Henri FRANCK Nicolas FREYER Gilles GEORGIEFF Nicolas GLEHEN Olivier LONG Anne LUAUTE Jacques MION François PAPAREL Philippe PICAUD Jean-Charles RUFFION Alain SALLE Bruno</p> <p>reproduction,</p> <p>SANLAVILLE Damien SAURIN Jean-Christophe SEVE Pascal TAZAROURTE Karim TRONC François</p>	<p>Anesthésie-Réanimation Urgence, Cardiologie, Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, O.R.L., Cancérologie, radiothérapie, Anatomie – Chirurgie Ortho, Psychiatrie Adultes, Cancérologie ; Radiothérapie, Pédopsychiatrie, Chirurgie Générale, Médecine vasculaire, Médecine physique et Réadaptation, Physiologie, Urologie, Pédiatrie, Urologie, Biologie et Médecine du développement et de la</p> <p>Génétique, Hépatogastroentérologie, Médecine Interne, Gériatrique, Médecine Urgence, Chirurgie thoracique et cardio,</p>
--	--

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BARREY Cédric	Neurochirurgie,
BELOT Alexandre	Pédiatrie,
BERARD Frédéric	Immunologie,
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile,
COTTE Eddy	Chirurgie générale,
COURAUD Sébastien	Pneumologie,
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie,
DEVOUSSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques,
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
FARAH Fadi	Chir.thor. & cardio.
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire,
FRANCO Patricia	Physiologie – Pédiatrie,
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cellulaire,
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie,
KASSAI KOUPAI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique,
LANTELME Pierre	Cardiologie,
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. Santé,
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire,
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique – Médecine Interne,
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie,
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale,
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MAUCORT BOULCH Delphine	Biostat. Inf. Méd,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie,
PASSOT Guillaume	Chirurgie Générale,
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie. Imag. Méd.,
REIX Philippe	Pédiatrie,
RIOUFOL Gilles	Cardiologie,
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique,
THAI-VAN Hung	Physiologies – ORL,
THOBOIS Stéphane	Neurologie,
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologies pathologiques,
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
WALLON Martine	Parasitologie mycologie,
WALTER Thomas	Gastroentérologie – Hépatologie,
YOU Benoît	Cancérologie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BACHY Emmanuel	Hématologie,
BLET Alice	Anesthésie Réa.Méd,
BOHE Julien	Réanimation urgence,
BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique,
BOSCHETTI Gilles	Gastro-entérologie Hépat.
CAUSSY Cyrielle	Nutrition,

CHO Tae-hee
COURAND Pierre-Yves
DALLE Stéphane
DEMILY Caroline
DESESTRET Virginie
DUPUIS Olivier
FASSIER Jean-Baptiste
FRIGGERI Arnaud
GHESQUIERES Hervé
HAFLON DOMENECH Carine
HAUMONT Thierry
KOPPE Laetitia
MARIGNIER Romain
MATHIS Thibaud
MEWTON Nathan
MILOT Laurent
NOSBAUM Audrey
PERON Julien
PETER DEREKX Laure
PONCET Delphine
POZZI Matteo
RASIGADE J. Philippe
ROLLAND Benjamin
ROUSSET Pascal
SUJOBERT Pierre
VALOUR Florent
VIEL Sébastien
VISTE Anthony
VOLA Marco
VUILLEROT Carole

Neurologie,
Cardiologie,
Dermatologie,
Psy-Adultes,
Histo.Embryo.Cytogénétique,
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
Méd. Santé au travail,
Anesthésie Réa.Méd.,
Hématologie,
Pédiatrie,
Chirurgie Infantile,
Néphrologie,
Neurologie,
Ophtalmologie,
Cardiologie
Radiologie Imagerie Médicale,
Immunologie,
Cancérologie ; radiothérapie,
Physiologie,
Biochimie, Biologie cellulaire,
Chir.thor. & cardio.
Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
Addictologie,
Radiologie imagerie médicale,
Hématologie – Transfusion,
Maladie Infect.,
Immunologie,
Anatomie,
Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire,
Médecine Physique Réadaptation,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES – MAIEUTIQUE

Pr DUPONT Corinne
Pr GAUCHER Laurent

PROFESSEUR ASSOCIE – Autre Discipline

Pr PERCEAU-CHAMBARD,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (1^{ère} Classe)

Pr ERPELDINGER Sylvie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (2^{ème} Classe)

Pr BOUSSAGEON Rémy,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

RABODONIRINA Meja

Parasitologie et Mycologie,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

CALLET-BAUCHU Evelyne
DECAUSSIN PETRUCCI
DIJOURD Frédérique
DUMISTRESCU BORNE Oana
GISCARD D'ESTAING Sandrine

Hématologie ; Transfusion,
Anatomie et Cytologie pathologiques,
Anatomie et Cytologie pathologiques,
Bactériologie Virologie,
Biologie et Médecine du développement et de la

reproduction,

MILLAT Gilles
VAN GANSE Eric

Biochimie et Biologie moléculaire,
Pharmacologie Fondamentale, Clinique,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BENZERDJEB Nazim
BOCHATON Thomas
BRUNEL SCHOLTES Caroline
COURY LUCAS Fabienne
JAMILLOUX Yvan
MAUDUIT Claire
PERROT Xavier
PUTOUX DETRE Audrey
SKANJETI Andréa
SUBTIL Fabien

Anat. Cytolo.path.,
Physiologie
Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière,
Rhumatologie,
Médecine Interne Gériatrie et Addictologie,
Cytologie – Histologie,
Physiologie – Neurologie,
Génétique,
Biophysique Médecine nucléaire,
Bio statistiques,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

AUFFRET Marine
CHATRON Nicolas
DANANCHE Cédric
DARGENT Auguste
GILBERT Thomas
KEPENKIAN Vahan
LEBOSSE Fanny
RAMIERE Christophe
REY Romain
TAUBER Marie
WOZNY Anne-Sophie

Pharm.fond.pharm clinique,
Génétique,
Epidémiologie. Économie de la santé,
Méd. Intens.réanim.,
Méd. Int. gériatrie,
Chirurgie Viscérale et Digestive,
Gastro-Hépatologie,
Bactériologie-virologie,
Psychiat. d'adultes,
Immunologie,
Biochimie biologie moléculaire,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS STAGIAIRES (2ème Classe)

BIDAULT JOURDAINNE Valeska
DESTRAS Grégory
DOUPLAT Marion
PHILOUZE Pierre
PICART Thibaud

Chirur.infantile
Bact.vir. Hyg. Hosp,
Méd. Urgence,
ORL
Histo.Embryo.Cytogénétique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

BENEDINI Elise,
DEPLACE Sylvie,
HERSAT DE LA VILLEMARQUE Anne,

MAITRES DE CONFERENCES - MEDECINE GENERALE (2^{ème} classe)

MAYNIE-FRANCOIS Christine

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales,
ECOCHARD René	Biostatistiques,
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière,
GILLY François-Noël	Chirurgie générale,
GUEUGNIAUD Pierre Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence,
LAVILLE Martine	Nutrition – Endocrinologie,
LAVILLE Maurice	Thérapeutique – Néphrologie,
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention,
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile,
NICOLAS Jean-François	Immunologie,
SIMON Chantal	Nutrition
TEBIB Jacques	Rhumatologie,

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

Au professeur RODE, d'avoir accepté de présider notre thèse.

Au Professeur FARGE, pour m'avoir accompagné durant tout l'internat en tant que tuteur et pour nos échanges très enrichissant qui m'ont permis de devenir un meilleur médecin.

Au professeur BOUSSAGEON, merci d'avoir accepté de diriger notre thèse, pour vos conseils et retour sur notre travail

A Baptiste, mon « co-thésard », ami de catégorie B puis passé A au fil de ces deux dernières années, ta bonne humeur et ta sérénité nous ont accompagnés durant toute la thèse. Le chemin parcouru pour cette thèse aura été aussi long et fastidieux que tes itinéraires de rando. Dans les 2 cas c'était une belle aventure.

A ma famille,

Marius, mon grand frère, merci d'avoir toujours pris soin de Léo et moi depuis notre enfance. Tu as toujours été d'un grand soutien dans toutes les étapes de ma vie. Tu as fait de notre fraternité notre plus grande force. Le mot "frère" prend tout son sens grâce à toi. Tu es mon modèle et ma source d'inspiration et j'aspire chaque jour à être un peu plus comme toi. Je suis fier d'être ton frère.

Léo, mon petit frère, je suis fier de toi, de tes valeurs, de la personne que tu es. Je chéris chaque moment partagé avec toi. Nos passions communes ont toujours été ce lien spécial qui nous unit depuis notre enfance, et c'est une richesse inestimable. Sache que quoi qu'il arrive, je serai toujours là pour toi, à tes côtés.

Maman, aucun mot ne sera jamais assez fort pour exprimer toute ma gratitude envers toi. Ton amour inconditionnel, ta patience infinie et tes précieux conseils m'ont toujours accompagné. Je suis tellement chanceux de t'avoir comme maman. Je t'aime du fond du cœur.

Papa, je voulais simplement te dire merci. Merci car tu m'as transmis des valeurs solides, montré l'importance de la persévérance et la rigueur. Je suis fier et reconnaissant d'avoir un père comme toi. Je t'aime.

Anne, comment trouver les mots pour te remercier quand aucun superlatif ne semble suffisant pour décrire ce que je ressens pour toi ? Tu rends chaque jour meilleur simplement par ta présence, et je ne cesserai jamais de m'émerveiller devant tout ce que tu fais et tout ce que tu es. Tu as embelli ma vie de mille façons.

Thomas, le dernier petit frère, ta gentillesse et ton sourire te placent au cœur de notre famille. Pour nous, tu n'es pas juste un demi-frère, mais un frère à part entière. Cela dit, en toute franchise, on va peut-être devoir discuter de tes talents de coiffeur amateur... on voit du potentiel, mais il y a encore de la marge pour devenir une légende.

Cyrielle, ma belle-sœur préférée, merci d'être cette dose de soleil venue du Nord qui illumine chaque moment passé ensemble.

Francis, merci d'être un beau-père cool et sympa. Entre tes histoires, ton humour et ton énergie, tu rends chaque moment plus agréable.

Sandra, ta cuisine est un vrai cadeau, et ton accueil chaleureux fait de chaque vacances un moment agréable pour nous tous !

Fabienne et Philippe, merci de m'accueillir chaleureusement à chaque retour à Strasbourg avec des bons petits plats et de bons conseils de conduite 😊

Tony, toujours content de partager des découvertes culinaires ensemble et de m'avoir donné des astuces pour apprivoiser Snowy.

Snowy, toujours un plaisir de bosser pour que tu puisses profiter.

A mes amis d'enfance,

Thomas et Axel : vous êtes mes frères de cœur depuis le collège. Merci d'avoir été là, année après année, avec une fidélité et une amitié inébranlable. On a grandi ensemble, partagé nos premières passions, nos premières soirées, et nos premiers grands moments de vie. Nos intérêts communs, nous ont toujours rapprochés, et j'espère de tout cœur que cela continuera à nous unir dans les années à venir. (RIP la mèche blanche Axou).

Clément, mon autre frère de cœur. Ma plus belle rencontre du lycée, (mention à cette terminale inoubliable !). Être ton meilleur ami est une immense fierté. Ta gentillesse, ton écoute, et ta présence constante font de toi une personne exceptionnelle, à l'écoute en cas de besoin. Depuis le lycée, on a parcouru tant de chemin ensemble, et je ne peux qu'être fier de nos parcours respectifs.

Aline, Marina, Léa à toutes nos vacances partagées, nos éclats de rire et nos soirées mémorables, merci pour ces moments de bonheur pur. Vous êtes des amies précieuses.

Pierre, un flow et une gentillesse inégalable. Tu es un ami à l'écoute et là en cas de besoin, je sais que je pourrais toujours compter sur toi.

A mes amis de Strasbourg,

Charlotte, ma meilleure amie depuis plusieurs années C'est incroyable de partager avec toi non seulement les mêmes passions, mais aussi des délires qui n'appartiennent qu'à nous. Une amitié aussi belle et aussi solide que même l'Anneau Unique lui-même ne pourrait la briser.

Allan, le boss, notre voyage à Amsterdam restera mémorable. Mon camarade de BU, grâce à toi l'externat paraissait moins stressant et plus sympa. Vivement notre prochaine aventure vers la Turquie.

Adrien aka Adriano, les croisés ont peut-être mis fin à ta carrière pro de football à Oswald mais cela aurait permis de nous faire rencontrer et de créer une belle amitié sincère. Belle consolation finalement nan ?

Hélène, le rayon de soleil de l'équipe. Merci de prendre le temps de toujours vouloir nous rassembler depuis plusieurs années et d'organiser de belles vacances pour créer toujours plus de beaux souvenirs.

Alex, style vestimentaire indétrônable et des statistiques Strava impressionnantes. Que dire de plus.

Tristan, je ne saurais pas dire si pas dire si d'avoir fait un marathon ensemble est un bon ou mauvais souvenir. Ce qui est sûr en revanche c'est que tu es un bon pote.

Zoé, ton amitié est comme un bon shot : forte, inoubliable, et toujours prête à enchaîner

Théo, le plus grand créateur de cocktail que je connaisse. Je suis prêt à investir avec toi si tu créés un bar.

Yas et Lucie, la meilleur team bouffe, nos talents culinaires sont représentatifs de notre amitié : unique, inimitable et sans ratés.

Aurélien, skippeur, néphrologue. Besoin d'en dire plus ?

Félix, le plus grand partenaire de volley, je cherche encore actuellement des stratégies pour te battre aux prochaines vacances.

Et une grosse pensée pour le reste de la team strasbourgeoise : **Matthias, Emma, Victor, Caroline, Guillaume, Delphine**,

Aux amis de Lyon,

Antoine, le partenaire ciné et jeu vidéo, je suis content d'avoir créé avec toi une amitié sincère et malaisante. Vivement ton retour à Lyon pour qu'on monte enfin en division sur FIFA.

Amandine, la boooooossss (je t'entends déjà lire ça lentement en m'imitant avec ton talent habituel). Une amie loyale sur qui je peux toujours compter, partageant avec moi une vision de la justice et de la sincérité qui renforce notre amitié aha

Margot, co-créatrice des JDD avec Antoine, Amandine et Baptiste avant d'élargir le cercle à d'autres membres (n'en déplaie aux médisants 😊). Mon imitation de ton rire de GOAT n'a d'égale que notre amitié : juste et fidèle.

Martin, grâce à toi je sais enfin placer la Mayenne sur une carte, et déjà ça, ça mérite un remerciement. Nos soirées sur Dofus ont presque brisé nos couples mais renforcées notre amitié.

Théo, le partenaire de sport, vivement que tu te rétablisses de ton Croizat pour aller refaire des matchs de tennis ensemble (PS : j'ai toujours ton cadeau du secret santa à te donner)

Gaëlle, la gentillesse et la sérénité incarnée. En même temps, venant du lycée Marguerite Yourcenar, ça ne pouvait pas en être autrement.

Nico et Delphine, à la fois dog sitter officiel et DJ professionnelle, cet écart de compétence ne vous empêche pas d'exceller dans les deux domaines.

Charline, Myrtille, Sophie et Thibaut, les potes-potes, hyperpotes ! je suis content qu'on soit resté proche depuis notre stage à Villefranche. Chaque fois qu'on se retrouve pour boire un verre ou faire une activité ensemble est un bon souvenir de plus. Hâte de nos prochaines aventures tous ensembles !

Pauline et Anne So, toujours souriantes et solaires, merci pour tous les bons moments partagés lors de notre stage de pédiatrie et en dehors.

Mathys et Laure, des amis en or et partenaires de jeux de société incroyable.

Dina, Pierre, Kim, Anaïs, Lucie, Mendy, la team pédiatrie, merci pour tous les bons moments passés ensemble.

Clélia, Clément, Louis, Thibault, toujours présent pour faire la fête et profiter.

Elena, ma co-tutorée pref, merci pour ta bonne humeur constante.

Un grand merci à tous mes amis, co-internes, collègues, maîtres de stage, mes co-tutorés, ainsi qu'à ma famille et à tous ceux qui m'ont soutenu et avec qui j'ai partagé des moments précieux

Table des matières

I – Résumé.....	18
1. Introduction	18
2. Objectif.....	18
3. Méthode	19
4. Résultats	19
5. Conclusion	20
II - Introduction	21
1. Contexte.....	21
2. Objectif.....	23
III - Méthode.....	23
1. Protocole et enregistrement	23
2. Critères d'éligibilité	24
3. Méthode de recherche	24
4. Multiplicité des tests statistiques	26
5. Quantification des résultats.....	26
6. Synthèse des résultats.....	26
7. Risque de biais transversal et évaluation du niveau de preuve	27
IV - Résultats	28
1. Sélection des études.....	28
2. Caractéristiques des essais sélectionnés	29
3. Risque de biais relatifs aux études	30
4. Méta-analyses.....	30
5. Evaluation selon la méthode REB.....	33
6. Evaluation selon GRADE	35
V - Discussion	37
1. Rappel et interprétation des résultats	37
2. Limites.....	38
3. Confrontation à la littérature.....	40
4. Implication pour la pratique	41
5. Implication pour la recherche	41
VI- Support.....	42
VII - Conflits d'intérêts.....	42
VIII- Figures	43

1. Figure 1 : diagramme de flux	43
2. Figure 2 : analyse le Rob2 des 10 ECR retenus	44
3. Figure 3 : méta-analyse de la diminution de la douleur à 2h de la prise de l'ibuprofène pour les 7 ECR retenus	44
4. Figure 4 : méta-analyse de la diminution de la douleur à 2h de la prise d'ibuprofène, pour les 2 essais à bas risque de biais retenus	45
5. Figure 5 : évaluation selon REB de la diminution de la douleur à 2h de la prise d'ibuprofène.....	45
IX – Annexes.....	45
1. Annexe 1 : équations de recherche utilisées pour la revue systématique de la littérature	45
2. Annexe 2 : échelle d'évaluation des risques de biais pour les essais randomisés (RoB2).....	47
3. Annexe 3 : schéma décisionnel de la méthode REB	48
4. Annexe 4 : caractéristiques détaillées des essais.....	48
5. Annexe 5 : communication avec les auteurs.....	67
6. Annexe 6 : tableaux résumant les caractéristiques des essais.....	69
Annexe 6, suite : résultats	74
7. Annexe 7 : analyses des risques de biais des différents essais selon le modèle RoB2 76	
8. Annexe 8 : Forest-plots des différents critères de jugements secondaires.....	89
9. Annexe 9 : tableaux des évaluations selon REB des critères de jugements secondaires	91
10. Annexe 10 : analyses selon la méthode GRADE	93
11. Annexe 11 : méta-analyse, analyse selon la méthode GRADE, et méta-analyse selon REB de l'analyse de sensibilité du critère de jugement principal	102
12. Annexe 12 : financements des essais retenus pour l'analyse REB	104
13. Annexe 13 : article pour la revue Medecine	105
Caractéristiques des essais sélectionné	114
Confrontation à la littérature	119
Implication pour la recherche	120
Annexes :	122
X. Bibliographie.....	130

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BL : Baptiste Legois

CJP : Critère de Jugement Principal

CJS : Critère de Jugement Secondaire

ECR : Essai Clinique Randomisé

Et al. : Et les autres

GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

N : No

NA : Non applicable

NI : Non informé

PN : Probably no

PP : Per Protocol

PY : Probably yes

RB : Rémy Bousageon

I^2 : Proportion de la variabilité entre études attribuée à l'hétérogénéité et non au hasard

IC95 : Intervalle de confiance à 95%

IHS : International Headache Society

ITT : Intention to Treat

MeSH : Medical Subject Headings

REB : Rebuild the Evidence Base

Revman : Review Manager

RoB2 : Revised Cochrane risk of bias tool for randomised trials

RR : Risque relatif

TG : Tom Guyon

Y : Yes

I – Résumé

1. Introduction

Du fait de sa grande prévalence et de son retentissement¹, la migraine est classée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) parmi les vingt maladies ayant le plus fort impact sociétal, et se hisse même à la neuvième place si n'est considérée que la population féminine. Sa prévalence élevée en France (15% selon la fédération française de neurologie) et son caractère invalidant en font un motif de consultation fréquent en médecine générale².

L'ibuprofène dispose de l'AMM depuis 2002³ pour la prise en charge des migraines aiguës. Elle est utilisée en première intention dans les crises migraineuses³, en tant que traitement non spécifique (comme le kétoprofène, le diclofénac et le naproxène).

Une méta-analyse Cochrane conduite en 2010 et mise à jour en 2013⁴ concluait à une efficacité de l'ibuprofène en utilisant l'Oxford Quality Score⁵. Cette méthode est désormais parfois considérée comme simpliste et peu reproductible^{6,7}. Du fait de l'évolution des exigences de réalisation des essais contrôlés randomisés, une méta-analyse avec une évaluation approfondie et rigoureuse des biais se justifie.

2. Objectif

Cette étude s'inscrit dans le projet « Rebuild the Evidence Base » (REB)⁸. Son objectif est d'évaluer l'efficacité de l'ibuprofène per os dans la crise migraineuse chez l'adulte en appliquant la méthode REB, par la réalisation d'une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des ECR.

Le critère de jugement principal est la diminution de la douleur à 2 heures de l'ibuprofène versus placebo. Les critères de jugement secondaires sont la disparition de la douleur à 2 heures, l'utilisation d'un médicament de secours dans les 24h, l'absence de photophobie à 2 heures, l'absence de phonophobie à 2 heures, la résolution du handicap fonctionnel à 2 heures, la présence d'effets secondaires, la présence de douleur abdominale et la disparition ou la diminution des nausées à 2 heures.

3. Méthode

Une revue systématique de la littérature a été effectuée dans les bases de données Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline (PubMed), Embase et ClinicalTrials.gov. Les essais cliniques randomisés évaluant l'ibuprofène per os versus placebo chez les adultes dans le traitement des crises migraineuses ont été inclus. Leurs risques de biais ont été évalués selon la méthode RoB2.

Des méta-analyses ont été réalisées avec le logiciel Review Manager (RevMan 5.4.1). Le niveau de preuve a été évalué selon la méthode GRADE⁹ et REB⁸. Le protocole a été publié en ligne sur le registre Prospero le 23/12/2022 sous l'identifiant CRD42022383630.

4. Résultats

Au total, 7 ECR représentant 2426 patients, ont été inclus^{10 à 16} concernant l'évaluation de la diminution de la douleur à 2 heures. Selon l'analyse du guide RoB2, 2 essais sont à faible risque de biais^{11 et 15}, 5 essais sont à risque de biais préoccupants^{10, 12, 13, 14 et 16} et aucun n'est à haut risque de biais.

La méta-analyse sur le critère de jugement principal montre une efficacité statistiquement significative sur la diminution de la douleur à 2 heures, avec un risque relatif de 2,03 ; IC95 [1,53 – 2,68]. 57,46% (886/1542) des patients du groupe ibuprofène ont présenté une diminution de la douleur à 2 heures, contre 30,20% (267/884) au sein du groupe placebo.

Selon la méthode REB, la méta-analyse retrouve une preuve « probante nécessitant confirmation ». Cela s'explique du fait qu'un des ECR¹¹ à bas risque de biais est confirmatoire, sans biais de publication suspecté. Selon GRADE le niveau de preuve est jugé à 2/4, soit « bas ».

Concernant les critères de jugement secondaires, la disparition de la douleur à 2 heures a un RR de 2.34 ; IC95 [1.46, 3.74], l'utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures a un RR de 1.54 ; IC95 [1.31, 1.82], l'absence de photophobie à 2 heures a un RR de 1.40 ; IC95 [1.23, 1.60], l'absence de phonophobie à 2 heures a un RR de 1.47 ; IC95 [1.30, 1.66], la résolution du handicap fonctionnel à 2 heures a un RR de 1.64 ; IC95 [1.16, 2.31], la présence d'effets secondaires a un RR de 0.95 ; IC95 [0.82, 1.10], la présence de douleur abdominale a un RR de 1.64 ; IC95 [0.80, 3.37] et la disparition ou la diminution des nausées

à 2 heures a un RR de 1.17 ; IC95 [1.08, 1.26]. Des corrélations sont donc constatées mais ne permettent pas de conclure à des preuves, du fait des caractères exploratoires de ces critères secondaires et de la multiplicité des tests.

5. Conclusion

Pour le traitement des crises migraineuses de l'adulte, selon la méthode REB, il existe une preuve « probante mais nécessitant une confirmation » d'efficacité de l'ibuprofène per os pour la diminution de la douleur à 2 heures. Ces résultats confortent les recommandations actuelles de prescription de l'ibuprofène dans les crises migraineuses.

II - Introduction

1. Contexte

Selon l'International Headache Society¹⁷, la migraine est définie par au moins 5 épisodes de céphalées caractérisées par une durée de 4 à 72 heures ; au moins 2 des 4 caractéristiques parmi les suivantes : unilatérale, pulsatile, d'intensité modérée ou sévère, aggravée par l'activité physique ; une des deux caractéristiques suivantes : nausées ou vomissements, photophobie ou phonophobie ; et ne doit pas être attribuable à une autre cause.

Parfois la crise peut être accompagnée de signes neurologiques ou ophtalmiques appelés « aura ».¹⁸ Elle peut également se compliquer d'état de mal migraineux ou de chronicisation.

Sur le plan physiopathologique¹⁹, la migraine est une affection neurovasculaire résultant d'altérations neuronales et vasculaires. En 2021, on dénombrait entre 40 et 50 gènes de susceptibilité connus, dont l'expression dans les neurones et les vaisseaux provoque une hyperexcitabilité cérébrale. Cela entraîne une perturbation des centres modulateurs de la douleur céphalique, situés dans l'hypothalamus et le tronc cérébral.

Son mécanisme résulte de l'activation du système trigémino-vasculaire en réponse à une perturbation de l'équilibre cérébral. La branche ophtalmique du nerf trijumeau (V1) innerve les vaisseaux intracrâniens et les méninges, et le réflexe trigémino-vasculaire libère des neuropeptides vasodilatateurs, tels que le CGRP, pour protéger le cerveau. Chez les patients migraineux, l'hypersensibilité au CGRP entraîne une inflammation et une vasodilatation, provoquant ainsi des céphalées. Le signal douloureux voyage via V1 jusqu'au tronc cérébral, où il converge avec d'autres afférences sensibles, expliquant ainsi la propagation de la douleur à la tête, au visage et au cou.

D'autre part, l'aura migraineuse serait causée par un dysfonctionnement temporaire du cortex, déclenchant une vague lente de dépolarisation des neurones, qui progresse de l'arrière vers l'avant du cerveau. Ce phénomène, appelé « dépression corticale envahissante » (DCE), est visible en imagerie fonctionnelle lors des épisodes aigus. Il provoque une diminution passagère de l'activité neuronale et une légère réduction du flux sanguin cérébral, expliquant les symptômes neurologiques tels que les troubles visuels, sensitifs, du langage ou la faiblesse motrice ressentis par les patients. L'origine des crises migraineuses chez les patients est variée et souvent méconnue de leur part.

La migraine touche 15% de la population mondiale, soit 1 milliard de personnes (5% des enfants, 10% des hommes et 20% des femmes) et environ 10,5 millions de français. Les sujets les plus touchés par la migraine sont les jeunes adultes âgés de 30 à 40 ans¹. En France, la migraine n'est pas reconnue comme une maladie chronique (ALD) et est souvent peu considérée. Les patients peinent parfois à être pris au sérieux par les médecins généralistes entraînant une errance thérapeutique^{20 et 21}.

Bien que considérée comme « bénigne » car ne provoquant pas de déficits neurologiques permanents, la migraine est une maladie neurologique pouvant être invalidante. Son impact est significatif en raison de la douleur et du handicap qu'elle engendre, tant au niveau sociétal qu'individuel (baisse de la qualité de vie, coûts directs liés aux soins et coûts indirects liés par exemple à l'absentéisme).

D'après une étude menée par Kanthal Health en 2018²², la qualité de vie des patients migraineux est altérée avec des impacts physiques, psychologiques et sociaux importants : 51 % des migraineux sévères souffraient ou avaient souffert de dépression ou d'anxiété ; le nombre de jours d'absence dû à la migraine sévère était de 33 jours par an en moyenne ; 19% des migraineux devaient adapter leurs horaires de travail.

L'impact économique est évalué par une perte annuelle de 3,8 milliards d'euros pour la société. Une étude de 2006², menée par Jean-Paul Auray décrivait un coût moyen annuel par patient de 220 euros, répartis comme suit : 10% pour les consultations de médecine générale, 11% pour les analyses en laboratoires, 17% pour les consultations spécialisées, 18% pour les médicaments et 44% pour les frais d'hospitalisations.

Une étude de 2014²³ conclut que la migraine coûtait annuellement au minimum 242 millions d'euros à la Sécurité Sociale.

Sur le plan thérapeutique, les AINS sont une des classes médicamenteuses de première intention en cas de crise migraineuse. Les AINS agissent principalement en inhibant les enzymes cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2). Ces enzymes sont des médiateurs de l'inflammation et de la douleur. En inhibant ces enzymes, les AINS réduisent la production de prostaglandines, ce qui diminue l'inflammation et atténue la sensation de douleur. D'autre part, les AINS contribuent à limiter la vasodilatation des vaisseaux sanguins et ont un effet indirect sur la réduction de l'inflammation neurogène en limitant l'activation des récepteurs associés aux neuropeptides inflammatoires²⁴.

En France, 2 AINS ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la crise migraineuse : l'ibuprofène et le kétoprofène. La HAS indique l'ibuprofène, le kétoprofène,

le diclofénac et le naproxène en tant que traitement non spécifique des crises migraineuses, avec une recommandation de grade A.

Les recommandations actuelles concernant l'ibuprofène reposent sur des essais cliniques randomisés réalisés aux environs de l'année 2000. Étant donné l'évolution des normes en matière de conduite, d'enregistrement et de publication des ECR, une méta-analyse rigoureuse avec une évaluation approfondie des risques de biais est justifiée²⁵.

Dans ce cadre, la méthode REB (Rebuild the Evidence Base)⁸ est appropriée. En effet, cette approche consiste à réévaluer les ECR et les méta-analyses existantes en tenant compte de manière approfondie des biais potentiels, afin de fournir une synthèse de qualité des données disponibles et déterminer l'efficacité du médicament.

2. Objectif

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'ibuprofène per os dans le traitement des crises migraineuses chez l'adulte, en réalisant une revue systématique de la littérature avec une méta-analyse des ECR. Elle s'inscrit dans le projet REB.

Le critère principal de l'étude est la diminution de la douleur à 2 heures.

Les critères secondaires sont la disparition de la douleur à 2 heures, l'utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures, l'absence de photophobie à 2 heures, l'absence de phonophobie à 2 heures, la résolution du handicap fonctionnel à 2 heures, la présence d'effets secondaires, la présence de douleur abdominale et la disparition ou la diminution des nausées à 2 heures.

III - Méthode

1. Protocole et enregistrement

Le protocole de recherche de cette étude a été enregistré le 22 décembre 2022 sur le registre en ligne nommé Prospero :

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=383630

La rédaction a été réalisée en suivant les recommandations PRISMA²⁶.

2. Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité des essais retenus ont été les suivants :

- Essais cliniques randomisés.
- Comparaison de l'ibuprofène per os contre placebo dans le traitement de la crise migraineuse de l'adulte ou de l'enfant de plus de 16 ans, avec ou sans aura.
- Publication en français ou en anglais.

Les critères d'exclusions ont été les suivants :

- Les essais cliniques concernant la population pédiatrique d'âge inférieur à 16 ans.
- Les essais traitant des céphalées autre que les migraines.
- Une galénique autre que per os (intraveineuse, intramusculaire etc.).

Il n'y a pas eu de restriction sur la posologie étudiée, sur la forme per os utilisée (comprimé, gélule ou effervescent), sur l'année de publication de l'essai et sur son statut de publication.

3. Méthode de recherche

La revue de littérature a été réalisée en consultant les principales bases de données médicales en accès libre, préalablement définies dans le protocole REB : Medline (via PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) et ClinicalTrials.gov. Pour s'assurer que toutes les études répondants aux critères d'éligibilité soit inclusent, une recherche complémentaire a été effectuée dans la base de données EMBASE.

Les bibliographies des essais inclus ainsi que celle d'une méta-analyse précédente datant de 2013⁴ ont également été examinées. Les articles répondant aux critères d'éligibilité ont été retenus.

Le recueil des articles s'est étendu du 22 décembre 2022 au 2 février 2023. Les équations de recherche spécifiques à chaque base de données sont détaillées en annexe 1, incluant des mots-clés choisis en fonction des termes MeSH.

L'identification et l'élimination des doublons ont été réalisées grâce au logiciel Zotero®.

Les titres et résumés des articles ont été examinés de manière indépendante par deux chercheurs (TG et BL) afin d'identifier les essais éligibles. Ils ont ensuite extrait les caractéristiques de chaque essai retenu après une lecture complète. Si le texte complet n'était

pas disponible en ligne, un courriel était envoyé au département de recherche d'article de la bibliothèque universitaire de l'université Lyon 1, ou à l'auteur afin de l'obtenir directement.

En cas de désaccord un troisième évaluateur (RB) a été consulté.

Les protocoles de chaque étude ont été recherchés sur ClinicalTrials.gov. En l'absence de protocole, les auteurs ont été contactés par courriel lorsque leurs coordonnées étaient disponibles (annexe 5).

L'outil RoB2²⁷ (Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials 2) a été utilisé par les deux chercheurs (TG et BL) pour évaluer la qualité méthodologique des essais. En cas de désaccord, un troisième chercheur (RB) a été consulté. Afin de se familiariser avec cet outil, les chercheurs ont suivi une série de webinaires organisés par l'équipe Cochrane France intitulée « Évaluer le risque de biais dans un essai randomisé : Introduction à l'outil Risk of Bias 2 »²⁸.

Pour chacun des cinq domaines de biais analysés, un niveau a été déterminé (« Low », « Some concerns », ou « High ») selon le modèle disponible en annexe 2.

Les cinq domaines de biais analysés étaient les suivants :

- Biais émergeant du processus de randomisation ;
- Biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues ;
- Biais dû à des données finales manquantes ;
- Biais dû à la mesure du critère de jugement ;
- Biais dans la sélection des résultats rapportés.

Dans la partie « biais émergeant du processus de randomisation », si la méthode précise de randomisation n'était pas expliquée, mais qu'il était spécifié dans le texte que l'étude était réalisée en double insu, ou que le placebo semblait identique au médicament, les deux chercheurs (TG et BL) ont jugé que ce domaine était à faible risque de biais.

Dans la section « biais dans la sélection des résultats rapportés », en l'absence de protocole préenregistré, les deux chercheurs (TG et BL) ont considéré cette partie comme présentant un faible risque de biais si la méthode était clairement décrite dans la section « Matériel et Méthodes » et que la conclusion était cohérente avec cette dernière. En effet, plusieurs études ont été menées avant 2010, année à partir de laquelle un protocole devait être publié simultanément à l'essai.

4. Multiplicité des tests statistiques

Dans les études comportant plusieurs critères de jugement, les méthodes de contrôle du risque alpha associé à la multiplicité des tests statistiques ont été recherchées. Les résultats étaient qualifiés de confirmatoires lorsque le critère était pré-spécifié et qu'un ajustement avait été effectué, et d'exploratoires dans le cas contraire, en raison d'un risque accru de faux positifs.

5. Quantification des résultats

Le critère de jugement principal (CJP) est la diminution de la douleur à 2 heures. La douleur est évaluée dans l'ensemble des articles par une échelle graduée. Pour 6 articles sur les 7 inclus dans la méta-analyse, il s'agissait d'une graduation à 4 niveaux (0 = absence de douleur, 1 = douleur légère, 2 = douleur modérée, 3 = douleur sévère). Pour l'article de Sandrini et al.¹⁵ il s'agissait d'une échelle graduée type EVA (échelle visuelle analogique) s'étendant de 0 mm à 100 mm. La diminution de la douleur était définie comme un passage d'une intensité modérée ou sévère à légère ou inexistante.

Les critères de jugement secondaires (CJS) étaient la disparition de la douleur à 2 heures, l'utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures, l'absence de photophobie à 2 heures, l'absence de phonophobie à 2 heures, la résolution du handicap fonctionnel à 2 heures, la présence d'effets secondaires, la présence de douleur abdominale et enfin la disparition ou la diminution des nausées à 2 heures.

L'analyse quantitative des données par méta-analyse a été réalisée pour l'ensemble des critères.

6. Synthèse des résultats

Une synthèse quantitative a été réalisée par le biais d'une méta-analyse à l'aide du logiciel Review Manager (RevMan®) dans sa version 5.4, conformément aux recommandations du guide Cochrane²⁹, lorsque les données disponibles étaient exploitables.

La valeur de l'événement étudié après traitement de chaque groupe a été extraite, pour réaliser le calcul du risque relatif (RR) et des intervalles de confiance (IC95).

La signification statistique a été fixée pour un risque α inférieur à 5%.

L'hétérogénéité des résultats a été quantifiée par l'indicateur I^2 . Sous l'hypothèse d'une importante hétérogénéité des essais (i.e. supérieure à 50%), l'analyse statistique a été réalisée avec un modèle d'effet aléatoire. Ce modèle est utilisé lorsque l'on suppose que les études ont des résultats qui varient pour des raisons réelles, et pas seulement à cause du hasard.

7. Risque de biais transversal et évaluation du niveau de preuve

Deux méthodes d'évaluation du niveau de preuve ont été utilisées : la méthode REB⁸ et la méthode GRADE⁹.

Selon le protocole REB, il existe quatre niveaux de preuves : Preuve solide / Résultat probant à confirmer / Signal / Absence de preuve (annexe 3).

Cette méthode tient compte du risque global de biais de la méta-analyse, des résultats des ECR de confirmation, de l'hétérogénéité statistique entre les essais et du risque de biais de publication.

Le détail des quatre niveaux de preuves est le suivant :

- Preuve solide (résultat ayant peu de chance d'être réfuté) :
 - Au moins 2 ECR concluants sur le critère évalué,
 - ET pas de biais de publication suspecté ou réel,
 - ET méta-analyse positive sur le critère évalué avec une hétérogénéité négligeable.
- Résultat probant à confirmer (les résultats sont convaincants mais doivent être confirmés par un ECR concluant afin d'atteindre le niveau de « preuve solide ») :
 - Seulement 1 ECR concluant sur le critère évalué
 - ET pas de biais de publication suspecté ou réel
 - ET méta-analyse positive sur le critère évalué avec une hétérogénéité négligeable (si la méta-analyse est possible).
- Signal à confirmer (les résultats sont prometteurs et doivent être confirmés par un ECR « concluant » c'est-à-dire sans risque global de biais portant sur le même critère de jugement) :
 - Aucun ECR concluant pour le critère évalué

- ET méta-analyse positive pour le critère évalué avec une hétérogénéité négligeable (si la méta-analyse est possible)
- ET aucun biais de publication suspecté ou réel.

OU

- Au moins 1 ECR concluant pour le critère évalué ET une de ces situations :
 - Méta-analyse non positive (négative ou non concluante)
 - OU méta-analyse positive mais hétérogénéité non-négligeable
 - OU méta-analyse positive mais biais de publication suspecté ou réel.
- Absence de preuve :
 - Aucune des situations ci-dessus.

Dans la méthode REB, seuls les essais présentant un faible risque de biais sont retenus. Un résultat est qualifié de « confirmatoire » lorsque les critères de jugement ont été définis à l'avance, par exemple dans la partie méthode, puis analysés en conformité. Le risque alpha doit également être pris en compte (en cas de multiplicité de critères de jugement).

Dans les autres cas, le résultat est considéré comme « exploratoire », c'est-à-dire qu'il génère des hypothèses qui devront être vérifiées par des études futures.

Un essai est jugé « concluant » pour un critère donné s'il présente un faible risque de biais et que le résultat est confirmatoire.

IV - Résultats

1. Sélection des études

Après avoir cherché dans les trois bases de données, 118 articles ont été identifiés. Dans une méta-analyse préexistante, 9 articles supplémentaires ont été identifiés, faisant un total de 127 articles. Parmi eux, les chercheurs ont exclu 38 doublons. 76 articles ont été exclus des 89 restants après la lecture des titres ou des résumés car ne ils ne répondaient pas aux critères d'inclusions. Parmi les 13 études restantes, 3 ont été exclues après lecture complète pour les motifs suivants :

- Havanka-Kanniainen H³⁰ pour une absence d'information précise concernant la randomisation.
- Pearce et al.³¹ car l'essai n'est pas contrôlé contre placebo.
- Goldstein et al.³² car l'essai est une étude ad-hoc basée sur un essai préexistant

Dix essais ont ainsi été inclus dans les méta-analyses : Kloster et al.³³, Goldstein et al.³⁴, Codispoti et al.¹⁰, Kellstein et al.¹², Diener et al.¹¹, Misra et al 2007.¹⁴, Saper et al.¹⁶, Misra et al 2004.¹³, Ellis et al.³⁵, Sandrini et al.¹⁵. Leurs caractéristiques sont décrites en annexe 4.

Pour l'analyse du critère du jugement principal, 7 articles ont été inclus. 3 articles ont dû être exclus de la méta-analyse concernant le critère de jugement principal :

- Kloster et al.³³, Ellis et al.³⁵ car ils n'évaluaient pas la diminution de la douleur à 2 heures.
- Goldstein et al.³⁴ car la diminution de la douleur à 2 heures est évaluée mais les résultats sont manquants.

La sélection des articles est résumée dans le diagramme de flux représenté en figure 1.

Aucun protocole d'essai répondant aux critères d'inclusion n'a été mis en évidence après une recherche sur ClinicalTrials.gov.

Les auteurs ont été contactés par courriel pour savoir s'ils pouvaient transmettre le protocole. Les chercheurs n'ont pas obtenu de réponse (annexe 5).

2. Caractéristiques des essais sélectionnés

Les caractéristiques et résultats des 10 essais inclus sont synthétisés sous forme de tableaux en annexe 4.

Les ECR retenus respectent les guides de l'IHS (International Headache Society) publiés en 1988³⁶, 1991³⁷ ou sa dernière version actualisée en 2000³⁸. Seul l'essai d'Ellis et al.³⁵ se base sur sa propre définition de la crise migraineuse.

Toutes les études sont des essais cliniques randomisés en double aveugle comparant l'ibuprofène au placebo. Dans six essais^{11,13,14,16,34 et 35}, il y a 2 ou 3 bras de traitement.

Sept essais^{10,11,15,16,33,34 et 35} incluent des adultes de plus de 18 ans. Un essai¹² inclut des patients âgés de plus de 12 ans et deux essais^{13 et 14} incluent des patients de 16 à 62 ans, dans des proportions faibles.

Dans tous les essais, les patients avaient pour consigne de traiter une ou plusieurs crises migraineuses avec le traitement alloué.

3. Risque de biais relatifs aux études

Le risque de biais a été évalué à l'aide de l'outil RoB2 et son protocole est présenté en figure 2. Il a été jugé faible pour 3 essais^{11, 15 et 35} ; modéré pour 6 essais^{10,12,13,14,16} et haut pour 1 essai³³.

Les détails des risques de biais respectifs des essais inclus et les détails de leurs analyses selon le RoB2 sont présentés en annexe 7.

4. Méta-analyses

1. Critère de jugement principal : diminution de la douleur à 2 heures

Une méta-analyse des 7 essais sélectionnés a été réalisée représentant un effectif total de 2426 patients. Au total, 57,46% (886/1542) des patients du groupe ibuprofène ont présenté une diminution de la douleur à 2 heures, contre 30,20% (267/884) au sein du groupe placebo. Le RR est de 2,03 ; IC95 [1,53-2,68]. L'hétérogénéité I^2 est de 78%. Le résultat est significatif avec $p < 0,00001$. Les résultats de cette méta-analyse sont représentés en figure 3, et les données propres à chaque essai sont détaillées en annexes 4 et 6.

2. Critères de jugement secondaires

a. Disparition de la douleur à 2 heures

Six essais ont permis l'extraction de données concernant ce critère (Goldstein et al.³⁴, Codispoti et al.¹⁰, Kellstein et al.¹², Diener et al.¹¹, Misra et al.¹⁴, Saper et al.¹⁶). Les données extraites sont disponibles en annexe 8.

Une méta analyse de ces 6 essais a été réalisée, représentant un effectif total de 3186 patients. Au total, 25,32% (543/2144) des patients du groupe ibuprofène ont présenté une disparition de la douleur à 2 heures, contre 12,28% (128/1042) des patients du groupe placebo. Le RR est de 2,34 ; IC95 [1,46-3,74]. L'hétérogénéité I^2 est de 82%. Le résultat est significatif avec $p < 0,00001$.

b. Utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures

Huit essais ont permis l'extraction de données concernant ce critère (Kloster et al.³³, Codispoti et al.¹⁰, Kellstein et al.¹², Diener et al.¹¹, Misra et al.¹⁴, Saper et al.¹⁶, Ellis et al.³⁵, Sandrini et al.¹⁵). Les données extraites sont disponibles en annexe 8.

Une méta analyse de ces 8 essais a été réalisée, représentant un effectif total de 2429 patients. Au total, 31,88% (492/1543) des patients du groupe ibuprofène ont utilisé un médicament de secours dans les 24 heures, contre 57,67% (511/886) des patients du groupe placebo. Le RR est de 1,75 ; IC95 [1,36-2,25]. L'hétérogénéité I² est de 60%. Le résultat est significatif avec p<0,00001.

c. Absence de photophobie à 2 heures.

Quatre essais ont permis l'extraction de données concernant ce critère (Codispoti et al.¹⁰, Kellstein et al.¹², Diener et al.¹¹, Saper et al.¹⁶). Les données extraites sont disponibles en annexe 8.

Une méta analyse de ces 4 essais a été réalisée, représentant un effectif total de 2016 patients. Au total, 36,64% (490/1337) des patients du groupe ibuprofène ont présenté une absence de photophobie à 2 heures, contre 29,30% (199/679) des patients du groupe placebo. Le RR est de 1,40 ; IC95 [1,23-1,60]. L'hétérogénéité I² est de 60%. Le résultat est significatif avec p <0,00001.

d. Absence de phonophobie à 2 heures

Quatre essais ont permis l'extraction de données concernant ce critère (Codispoti et al.¹⁰, Kellstein et al.¹², Diener et al.¹¹, Saper et al.¹⁶). Les données extraites sont disponibles en annexe 8.

Une méta analyse de ces 4 essais a été réalisée, représentant un effectif total de 1965 patients. Au total, 41,18% (537/1304) des patients du groupe ibuprofène ont présenté une absence de phonophobie à 2 heures, contre 31,92% (199/679) des patients du groupe placebo. Le RR est de 1,47 ; IC95 [1,30-1,66]. L'hétérogénéité I² est de 0%. Le résultat est significatif avec p<0,00001.

e. Résolution du handicap fonctionnel à 2 heures

Trois essais ont permis l'extraction de données concernant ce critère (Codispoti et al.¹⁰, Kellstein et al.¹², Saper et al.¹⁶). Les données extraites sont disponibles en annexe 8.

Une méta analyse de ces 3 essais a été réalisée, représentant un effectif total de 1742 patients. Au total, 49,21% (592/1203) des patients du groupe ibuprofène ont présenté une

résolution du handicap fonctionnel à 2 heures, contre 25,41% (137/539) des patients du groupe placebo. Le RR est de 1,64 ; IC95 [1,16-2,31]. L'hétérogénéité I² est de 74%. Le résultat est significatif avec p<0,00001.

f. Diminution ou disparition des nausées à 2 heures

Quatre essais ont permis l'extraction de données concernant ce critère (Codispoti et al.¹⁰, Kellstein et al.¹², Diener et al.¹¹, Saper et al.¹⁶). Les données extraites sont disponibles en annexe 8.

Une méta analyse de ces 4 essais a été réalisée, représentant un effectif total de 1911 patients. Au total, 67,69% (838/1238) des patients du groupe ibuprofène ont présenté une diminution ou disparition des nausées à 2 heures, contre 55,13% (371/673) des patients du groupe placebo. Le RR est de 1,17 ; IC95 [1,08-1,26]. L'hétérogénéité I² est de 0%. Le résultat est significatif avec p<0,00001.

g. Présence d'effets indésirables

Huit essais ont permis l'extraction de données concernant ce critère (Kloster et al.³³, Goldstein et al.³⁴, Codispoti et al.¹⁰, Kellstein et al.¹², Diener et al.¹¹, Misra et al.¹⁴, Saper et al.¹⁶, Sandrini et al.¹⁵). Les données extraites sont disponibles en annexe 8.

Une méta analyse de ces 8 essais a été réalisée, représentant un effectif total de 3322 patients. Au total, 16,06% (356/2217) des patients du groupe ibuprofène ont présenté des effets indésirables, contre 18,82% (208/1105) des patients du groupe placebo. Le RR est de 0,95 ; IC95 [0,82-1,10]. L'hétérogénéité I² est de 0%. Le résultat est non significatif avec p=0,51.

h. Présence de douleur abdominale

Six essais ont permis l'extraction de données concernant ce critère (Kloster et al.³³, Goldstein et al.³⁴, Codispoti et al.¹⁰, Kellstein et al.¹², Misra et al.¹⁴, Saper et al.¹⁶). Les données extraites sont disponibles en annexe 8.

Une méta analyse de ces 6 essais a été réalisée, représentant un effectif total de 2830 patients. Au total, 1,52% (30/1976) des patients du groupe ibuprofène ont présenté des douleurs abdominales comme effets indésirables, contre 1,17% (10/854) des patients du groupe placebo. Le RR est de 1,64 ; IC95 [0,80-3,37]. L'hétérogénéité I² est de 0%. Le résultat est non significatif avec p=0,17.

5. Evaluation selon la méthode REB

1. Critère de jugement principal

En accord avec la méthode REB, une méta-analyse incluant les 2 essais à faible risque de biais (Diener et al.¹¹, Sandrini et al.¹⁵) est réalisée. Elle inclut 491 patients. Elle retrouve un RR à 3,23 ; IC95 [0,88 - 11,78] ; p=0,08. L'hétérogénéité I² est à 73%. La diminution de la douleur à 2 heures est un critère confirmatoire seulement pour Diener et al. Il y a donc un seul essai concluant pour le CJP d'après la méthode REB. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication.

L'évaluation par la méthode REB conclut à un niveau de preuve « probant nécessitant confirmation » de l'efficacité de l'ibuprofène pour la diminution de la douleur des crises migraineuse à 2 heures. Les détails de la méthode pour ce critère sont présentés en figure 5.

2. Critère de jugement secondaire

a. Disparition de la douleur à 2h

Aucun essai n'est confirmatoire pour ce critère. Les données sont disponibles pour un essai (Diener et al.¹¹) à faible risque de biais. Il n'est donc pas possible de réaliser une méta analyse sur cet essai selon la méthode REB. Cette étude conclut à la présence d'un résultat significatif en faveur de l'ibuprofène pour la disparition de la douleur à 2 heures avec un RR à 2,63 ; IC95 [1,77 - 3,91] ; p<0,05. Au total, l'évaluation par la méthode REB conclut à un « signal » pour la disparition de la douleur à 2 heures (annexe 9).

b. Utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures

Aucun essai n'est confirmatoire pour ce critère. Les données sont disponibles pour trois essais à faible risque de biais (Diener et al.¹¹, Ellis et al.³⁵ Sandrini et al.¹⁵). La méta-analyse est positive sur ces essais mais non significative (RR 1,55 ; IC95 [1,31 – 1,84]) ; p>0.05. L'hétérogénéité I² est de 0%. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication. Au total, l'évaluation par la méthode REB conclut à une absence de preuve pour l'utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures (annexe 9).

c. Absence de photophobie à 2 heures

Aucun essai n'est confirmatoire pour ce critère. Les données sont disponibles pour un essai à faible risque de biais (Diener et al.¹¹). Il n'est donc pas possible de réaliser une méta analyse sur cet essai. Cette étude conclut à la présence de résultats significatifs en faveur de

l'ibuprofène pour l'absence de photophobie à 2 heures avec un RR à 1,32 ; IC95 [1,08 - 1,63] ; $p < 0,05$. Au total, l'évaluation par la méthode REB conclut à un « signal » pour l'absence de photophobie à 2 heures (annexe 9).

d. Absence de phonophobie à 2 heures

Aucun essai n'est confirmatoire pour ce critère. Les données sont disponibles pour un essai à faible risque de biais (Diener et al.¹¹). Il n'est donc pas possible de réaliser une méta analyse sur cet essai. Cette étude conclut à la présence de résultats significatifs en faveur de l'ibuprofène pour l'absence de phonophobie à 2 heures avec un RR à 1,50 ; IC95 [1,21 - 1,88] ; $p < 0,05$. Au total, l'évaluation par la méthode REB conclut à un « signal » pour l'absence de phonophobie à 2 heures (annexe 9).

e. Résolution du handicap fonctionnel à 2 heures

Aucun essai n'est confirmatoire pour ce critère. Aucun essai ne présente de données disponibles car aucun n'est à faible risque de biais. Au total, l'évaluation par la méthode REB conclut à une absence de preuve pour la résolution du handicap fonctionnel à 2 heures (annexe 9).

f. Diminution ou disparition des nausées à 2 heures

Aucun essai n'est confirmatoire pour ce critère. Les données sont disponibles pour un essai à faible risque de biais (Diener et al.¹¹). Il n'est donc pas possible de réaliser une méta analyse sur cet essai. Cette étude conclut à la présence de résultats significatifs en faveur de l'ibuprofène pour la diminution ou disparition des nausées à 2 heures avec un RR à 1,18 ; IC95 [1,02 - 1,38] ; $p > 0,05$. Au total, l'évaluation par la méthode REB conclut à une absence de preuve pour la diminution ou la disparition des nausées à 2 heures (annexe 9).

g. Présence d'effets indésirables

Aucun essai n'est confirmatoire pour ce critère. Les données sont disponibles pour deux essais à faible risque de biais (Diener et al.¹¹ Sandrini et al.¹⁵). La méta analyse est non positive avec un RR à 0,84 ; IC95 [0,54 - 1,32]. L'hétérogénéité I^2 est de 0%. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication. Au total, l'évaluation par la méthode REB conclut à une absence de preuve pour la survenue d'effets indésirables en lien avec la prise d'ibuprofène (annexe 9).

h. Présence de douleurs abdominales

Aucun essai n'est confirmatoire pour ce critère. Aucun essai ne présente de données disponibles car aucun n'est à faible risque de biais. Au total, l'évaluation par la méthode REB permet de conclure à l'absence de preuve pour la présence de douleurs abdominales à 2 heures (annexe 9).

6. Evaluation selon GRADE

1. Critère de jugement principal

Une évaluation selon la méthode GRADE⁹ du critère de jugement principal retrouve une qualité de preuve « faible ». Les étapes de cette évaluation sont présentées en annexe 10.

2 des 7 essais sont à faible risque de biais. L'hétérogénéité est de 78%. Le nombre de sujets est suffisant. L'intervalle de confiance est étroit. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication. L'effet constaté n'est pas considéré comme important : le risque relatif et l'intervalle de confiance sont inférieurs à la valeur 5.

2. Critères de jugements secondaires

a. Disparition de la douleur à 2 heures

Une évaluation selon la méthode GRADE du critère secondaire « disparition de la douleur à 2 heures » retrouve une qualité de preuve « très faible » (annexe 10). Un essai sur les six est à faible risque de biais. L'hétérogénéité est de 82%. Le nombre de sujets est suffisant. L'intervalle de confiance est étroit. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication. Le critère étudié est exploratoire dans les essais concernés.

b. Utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures

Une évaluation selon la méthode GRADE du critère secondaire « utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures » retrouve une qualité de preuve « très faible » (annexe 10). 3 essais sur les 8 sont à faible risque de biais. L'hétérogénéité est de 86%. Le nombre de sujets est suffisant. L'intervalle de confiance est étroit. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication. Le critère étudié est exploratoire dans les essais concernés.

c. Absence de photophobie à 2 heures

Une évaluation selon la méthode GRADE du critère secondaire « absence de photophobie à 2 heures » retrouve une qualité de preuve « très faible » (annexe 10). 1 essai sur les 4 est à faible risque de biais. L'hétérogénéité est de 0%. Le nombre de sujets est suffisant.

L'intervalle de confiance est étroit. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication. Le critère étudié est exploratoire dans les essais concernés.

d. Absence de phonophobie à 2 heures

Une évaluation selon la méthode GRADE du critère secondaire « absence de phonophobie à 2 heures » retrouve une qualité de preuve « très faible » (annexe 10). 1 essai sur les 4 est à faible risque de biais. L'hétérogénéité est de 0%. Le nombre de sujets est suffisant. L'intervalle de confiance est étroit. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication. Le critère étudié est exploratoire dans les essais concernés.

e. Résolution du handicap fonctionnel à 2 heures

Une évaluation selon la méthode GRADE du critère secondaire « résolution du handicap fonctionnel à 2 heures » retrouve une qualité de preuve « très faible » (annexe 10). Les 3 essais sont préoccupants concernant le risque de biais. L'hétérogénéité est de 74%. Le nombre de sujets est suffisant. L'intervalle de confiance est étroit. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication. Le critère étudié est exploratoire dans les essais concernés.

f. Diminution ou disparition des nausées à 2 heures

Une évaluation selon la méthode GRADE du critère secondaire « diminution ou disparition des nausées à 2 heures » retrouve une qualité de preuve « très faible » (annexe 10). 1 essai sur les 4 est à faible risque de biais. L'hétérogénéité est de 0%. Le nombre de sujets est suffisant. L'intervalle de confiance est étroit. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication. Le critère étudié est exploratoire dans les essais concernés.

g. Présence d'effets indésirables

Une évaluation selon la méthode GRADE du critère secondaire « présence d'effets indésirables » retrouve une qualité de preuve « très faible » (annexe 10). 2 essais sur les 8 sont à faible risque de biais. L'hétérogénéité est de 0%. Le nombre de sujets est suffisant. L'intervalle de confiance est étroit et comprend la valeur 1 (méta-analyse non positive). Il n'y a pas de suspicion de biais de publication. Le critère étudié est exploratoire dans les essais concernés.

h. Présence de douleurs abdominales

Une évaluation selon la méthode GRADE du critère secondaire « présence de douleurs abdominales » retrouve une qualité de preuve « très faible » (annexe 10). 5 des 6 essais inclus

sont jugés préoccupants concernant le risque de biais. Un essai est à haut risque de biais. L'hétérogénéité est de 0%. Le nombre de sujets est suffisant. L'intervalle de confiance est très large et comprend la valeur 1 (méta-analyse non positive). D'autre part, le nombre d'événements est trop faible (40 événements sur 2830 sujets inclus). Il n'y a pas de suspicion de biais de publication. Le critère étudié est exploratoire dans les essais concernés.

V - Discussion

1. Rappel et interprétation des résultats

Cette revue systématique de la littérature a permis aux chercheurs (TG et BL) d'extraire 7 articles^{10 à 16} représentant 2426 patients. 2 des ECR sont à faible risque de biais^{11 et 15} et 5 à risque modéré de biais^{10, 12, 13, 14 et 16}. Un des deux essais¹¹ à faible risque de biais est confirmatoire pour le critère de jugement principal, tandis que le second¹⁵ est exploratoire. Aucun essai n'est confirmatoire pour les critères secondaires.

La méta-analyse sur la diminution de la douleur à 2 heures (CJP) retrouve un résultat statistiquement significatif, avec environ 2 fois plus de patients soulagés à la suite de la prise d'ibuprofène en comparaison au placebo. La méthode REB conclut à un résultat probant nécessitant confirmation, tandis que la méthode GRADE conclut à une preuve de qualité faible.

Selon la méthode REB, ce résultat est considéré comme « probant nécessitant confirmation ». Un seul essai est concluant. Les chercheurs TG et BL ont considéré la méta-analyse comme positive bien que son intervalle de confiance comprenne 1 (pour rappel, IC95 [0,88 - 11,78]). En effet, les 2 essais inclus ont des résultats respectivement positifs et significatifs, et leurs intervalles de confiance ne comprennent respectivement pas la valeur 1. Cet effet statistique peut s'expliquer par l'hétérogénéité élevée (73%). En effet, la méta-analyse utilise un modèle d'effet aléatoire qui est influencée par l'hétérogénéité entre les essais. Ce modèle tend à élargir les intervalles de confiance pour tenir compte de la variabilité entre les études. L'essai Sandrini et al.¹⁵ possède un intervalle de confiance très large. Cela majore donc l'amplitude de l'intervalle de confiance de la méta-analyse. Il n'y a pas de biais de publication suspecté.

Concernant l'hétérogénéité avec un I^2 à 73%, elle pourrait être considérée comme élevée. Cependant les chercheurs ont considéré que son impact était faible. En effet, la direction globale de l'effet n'est pas remise en question car la méta-analyse est hétérogène dans la positivité. Même avec une hétérogénéité importante, les résultats combinés de la méta-analyse restent significativement positifs pour ces 2 essais, dans la méthode REB.

De plus, cette hétérogénéité peut être expliquée par les tailles d'échantillons des 2 études. L'essai Sandrini et al.¹⁵ possède un échantillon de participants beaucoup plus réduit que l'essai de Diener et al.¹¹. C'est cet échantillon faible de participants qui induit ce large intervalle de confiance, et donc cette hétérogénéité.

Concernant les critères secondaires (disparition de la douleur à 2 heures, utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures, absence de photophobie à 2 heures, absence de phonophobie à 2 heures, résolution du handicap fonctionnel à 2 heures, présence d'effets secondaires, présence de douleur abdominale, disparition ou diminution des nausées à 2 heures), bien que les méta-analyses soient positives (hormis pour la présence d'effets secondaires et la présence de douleurs abdominales), les évaluations selon les méthodes REB et GRADE ne permettent pas de conclure à des preuves de bonne qualité.

2. Limites

La première limite tient à l'ancienneté des essais cliniques inclus dans cette revue systématique, publiés entre 1992 et 2008. Cela se traduit par des méthodes de conduite, de rédaction et de publication peu rigoureuse. Les chercheurs ont pu observer l'absence de registre systématique des protocoles et l'omission de certains détails méthodologiques dans les articles, comme le manque d'informations sur les patients perdus de vue.

D'autre part, les chercheurs ont noté de nombreux facteurs d'exclusion dans les études sélectionnées. En effet pour la plupart des études, de nombreux patients étaient exclus (antécédents ou maladies hépatique, rénale, cardio-vasculaire, des addictions, femmes en âge de procréer ne prenant pas de contraception, migraines trop sévères ou trop fréquentes). Il existe donc une limitation de la représentativité avec une population étudiée différente de la population générale. Notamment les femmes sexuellement actives en âge de procréer qui ne souhaitent pas utiliser une contraception qui pourtant représentent une part importante des patients touchés par la migraine. Certaines catégories exclues pourraient donc provoquer un biais de sélection et fausser la représentativité des résultats dans la population générale. Les contre-indications actuelles de l'ibuprofène sont moins strictes³⁹.

Par ailleurs, les chercheurs ont noté que la prise de placebo semble significativement efficace, avec 30% de patients présentant une diminution significative de la douleur à 2 heures de la prise. Cette tendance a été documentée dans la littérature concernant le traitement global des céphalées⁴⁰. Il serait intéressant de mesurer l'impact de cet effet placebo sur la réduction des symptômes afin de l'intégrer dans l'analyse.

Une autre limite de cette méta-analyse est l'interprétation subjective des chercheurs dans l'utilisation de l'outil RoB2 pour évaluer les risques de biais. 5 essais sur 7 ont été jugés préoccupants concernant le risque de biais global, les excluant ainsi de l'analyse REB. La conclusion aurait pu être différente si l'interprétation des chercheurs avait été plus ou moins sévère.

En effet, le domaine du RoB2 concernant les données manquantes a souvent été considéré comme à risque préoccupant. Pour chaque essai, elles représentaient un faible pourcentage de l'effectif total. Les chercheurs ont suivi rigoureusement le protocole proposé mais ces données manquantes n'auraient probablement pas changé le résultat final des études.

Pour explorer cette hypothèse, les chercheurs ont décidé de réaliser une analyse de sensibilité en considérant les patients ayant été perdus de vue dans le groupe ibuprofène comme non répondeur au traitement et les patients dans le groupe placebo comme répondeur au traitement (« worst-case scenario »).

D'après cette hypothèse, l'évaluation selon la méthode GRADE⁹ du critère principal retrouve une qualité de preuve modérée (3/4). Les étapes de cette évaluation sont présentées en annexe 11. Dans cette analyse de sensibilité, 6 des 7 essais sont considérés à faible risque de biais. L'hétérogénéité est de 67%. Le nombre de sujets est suffisant. L'intervalle de confiance est étroit. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication. L'effet constaté n'est pas considéré comme majeur : le risque relatif et l'intervalle de confiance sont inférieurs à la valeur 5. Concernant la méthode REB, les chercheurs ont réalisé une méta-analyse incluant les 6 essais à faible risque de biais (Codispoti et al.¹⁰, Diener et al.¹¹, Misra et al.¹⁴, Misra et al 2004.¹³ Saper et al.¹⁶, Sandrini et al.¹⁵). Elle inclut 2044 patients. Elle est positive et retrouve un RR à 1,68 ; IC95 [1,32 -2,15] ; $p < 0,0001$. L'hétérogénéité I^2 est à 65%. La diminution de la douleur à 2 heures est un critère confirmatoire de tous les essais sauf pour Sandrini et al. Il y a donc 5 essais concluant pour le CJP d'après la méthode REB. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication.

Au total, l'évaluation de cette analyse de sensibilité par la méthode REB permet de conclure à une « preuve solide » de l'efficacité de l'ibuprofène pour la diminution de la douleur à 2 heures. Les détails de la méthode pour ce critère sont présentés en figure 5.

Cette hypothèse tend donc à confirmer l'efficacité de l'ibuprofène dans le traitement des crises migraines versus placebo. L'analyse de sensibilité, qui considère un scénario du pire pour les données manquantes, n'a pas modifié de manière négative le résultat final. La qualité de la

preuve obtenue par la méthode REB, classée comme « preuve solide » souligne et renforce la pertinence et la fiabilité de l'ibuprofène dans le traitement des crises migraineuses.

Une autre limite concerne la part de population pédiatrique comprise dans 3 des essais inclus. En effet dans l'étude Kellstein et al., les mineurs représentent 4,8% de la population de l'étude. Tandis que dans les 2 autres essais (Misra et al. 2007, Misra et al. 2004) la part de population pédiatrique n'est pas précisée. Cela pourrait donc introduire des biais car la méta-analyse porte théoriquement sur la population adulte.

Enfin, les deux chercheurs ont inclus des essais présentant un dosage différent d'ibuprofène et des formulations per os différentes. La méta analyse inclut des essais utilisant des doses allant de 200 mg à 1200 mg. Cela peut entraîner un biais de dose-réponse : des doses plus élevées d'ibuprofène pourraient potentiellement offrir un soulagement plus rapide et complet de la douleur, mais elles pourraient également augmenter le risque d'effets indésirables. L'analyse des études entraîne donc des difficultés pour standardiser les données, surtout lorsque le critère de jugement principal concerne les effets mesurés à un intervalle de temps précis. Cette disparité pourrait être une des causes d'hétérogénéité dans les résultats de la méta-analyse.

L'ibuprofène a été possédée par différentes entreprises entre 1990 et les années 2010 : Abbott Laboratories en 2001, Boots Healthcare International par la suite et Reckitt Benckiser à partir de 2005. L'ibuprofène est désormais un médicament générique. Le financement des études par les laboratoires pharmaceutiques, bien qu'il ne soit pas considéré comme un biais dans l'évaluation selon le RoB2 mérite d'être souligné. La plupart des études n'indiquent pas leurs financements (annexe 12). Il pourrait exister un biais de financement qui affecterait l'objectivité des résultats et leur interprétation.

3. Confrontation à la littérature

Les données de la revue systématique sont légèrement différentes de la précédente méta analyse réalisée par Rabbie et al.⁴ disponible sur Cochrane. Concernant la diminution de la douleur à 2 heures de la prise de l'ibuprofène : selon GRADE, leur méta-analyse retrouve un niveau de preuve modéré, tandis que la méta-analyse des chercheurs TG et BL retrouve un niveau de preuve faible. Cela s'explique par l'utilisation de l'outil RoB2 qui permet de définir le risque de biais, et qui retrouve un résultat différent de celui retrouvé dans la méta-analyse de 2013⁴ (risque de biais préoccupant contre risque de biais faible). Il n'a pas été identifié de nouvel essai paru depuis la publication de cette méta-analyse.

4. Implication pour la pratique

Cette étude conforte les recommandations actuelles de prescription d'ibuprofène, indiqué en première intention en cas de crise migraineuse³.

Le traitement des crises migraineuses est actuellement partagé entre l'utilisation des AINS et des triptans. Une thèse réalisée en 2023 par le Dr Hareau et le Dr Lanteri, évaluant l'efficacité du zolmitriptan contre placebo dans les crises migraineuses selon la méthode REB a montré que le zolmitriptan était une médication efficace, avec peu d'effets secondaires, pour traiter les crises migraineuses modérées à sévères avec un niveau de preuve « solide » selon REB.

En pratique, quel médicament est le plus efficace pour traiter la crise migraineuse entre les triptans et l'ibuprofène ? Une revue systématique et méta analyse publiée en septembre 2024, évaluant l'efficacité des triptans et AINS dans les crises migraineuses modérées à sévères⁴¹, permet de conclure à une efficacité supérieure de l'eletriptan, du rizatriptan, du sumatriptan, et du zolmitriptan comparé aux AINS pour le traitement des crises migraineuses modérées à sévères. Il n'existe pas d'études où ces classes médicamenteuses sont évaluées sur des crises migraineuses légères.

Ainsi, sous réserve d'antécédent cardiovasculaire élevé, les triptans pourraient être privilégiés comme traitement aigu des crises migraineuses modérées à sévères.

Les AINS, dont l'ibuprofène, restent une alternative fiable et efficace, notamment lorsque les triptans ne sont pas adaptés ou pour des crises migraineuses d'intensité plus faible.

5. Implication pour la recherche

Ce travail fait émerger plusieurs axes de recherches.

Tout d'abord, les essais contrôlés randomisés examinés suggèrent l'efficacité de l'ibuprofène dans le traitement des crises migraineuses. Cependant, ces derniers se limitent à explorer son impact sur les symptômes associés, la qualité de vie et les effets secondaires, en s'appuyant principalement sur des critères exploratoires. Bien qu'un signal d'efficacité soit perceptible pour plusieurs critères secondaires, des études confirmatoires semblent nécessaires pour valider ces indications spécifiques.

D'autre part il serait intéressant de réaliser des études sur des populations plus diversifiées avec des critères d'exclusions plus restreints. Cela permettrait d'être en capacité de davantage généraliser les résultats.

Enfin, l'effet placebo semble montrer un impact significatif sur la réduction des douleurs à 2 heures : 30% des patients sont répondeurs dans la méta-analyse. Cette tendance a été documentée dans la littérature concernant le traitement des céphalées⁴⁰. Il serait pertinent de mesurer l'impact de cet effet placebo sur la réduction des symptômes afin de l'intégrer dans l'analyse. Il pourrait également être pertinent d'analyser les éléments contextuels de l'effet placebo comme les différentes approches de communication entre médecins et patients ainsi que l'impact de l'emballage des médicaments.

VI- Support

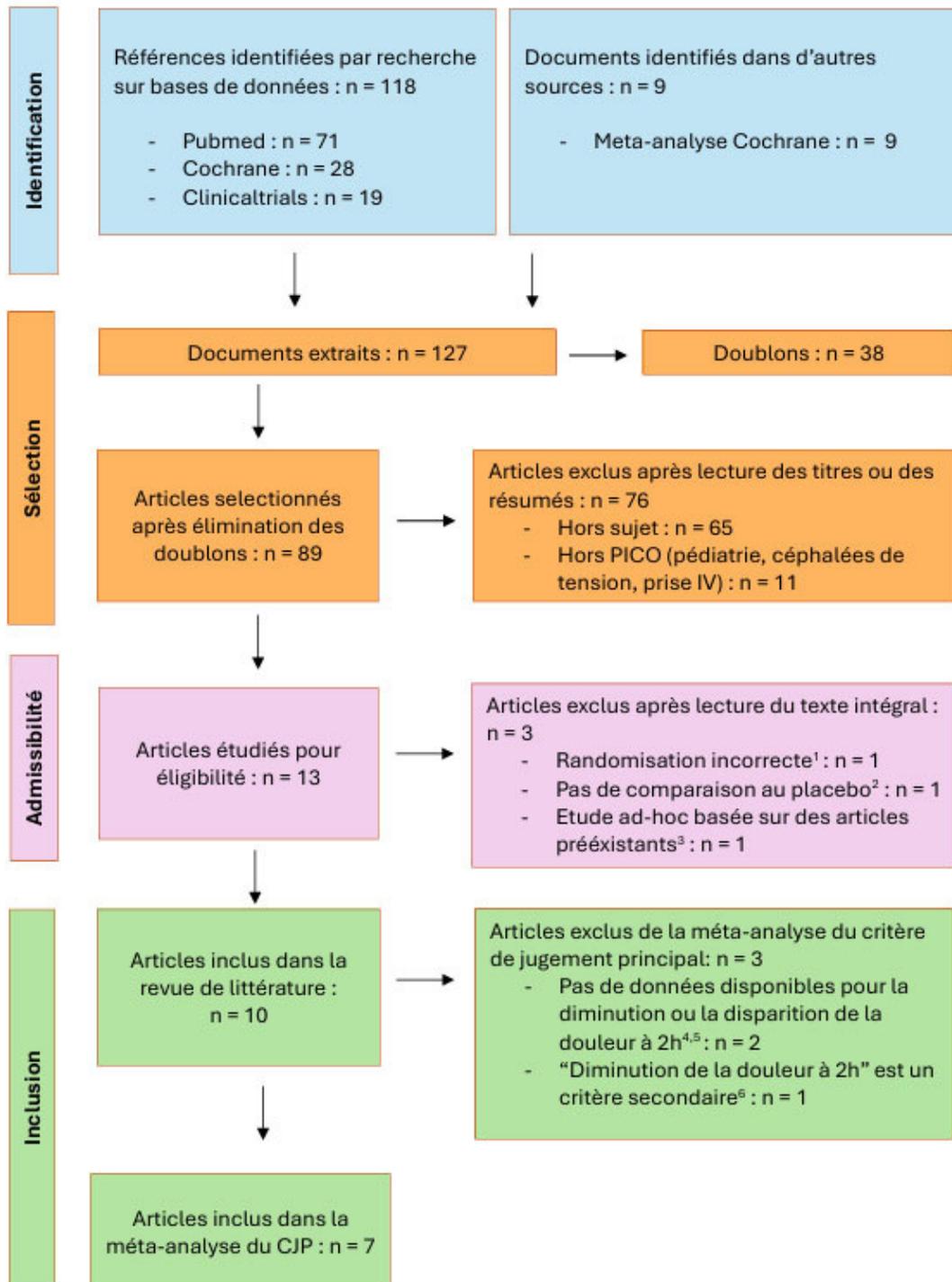
Aucun support financier ou d'une autre nature n'a été apporté à cette étude.

VII - Conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêt n'est déclaré par les auteurs principaux.

VIII- Figures

1. Figure 1 : diagramme de flux

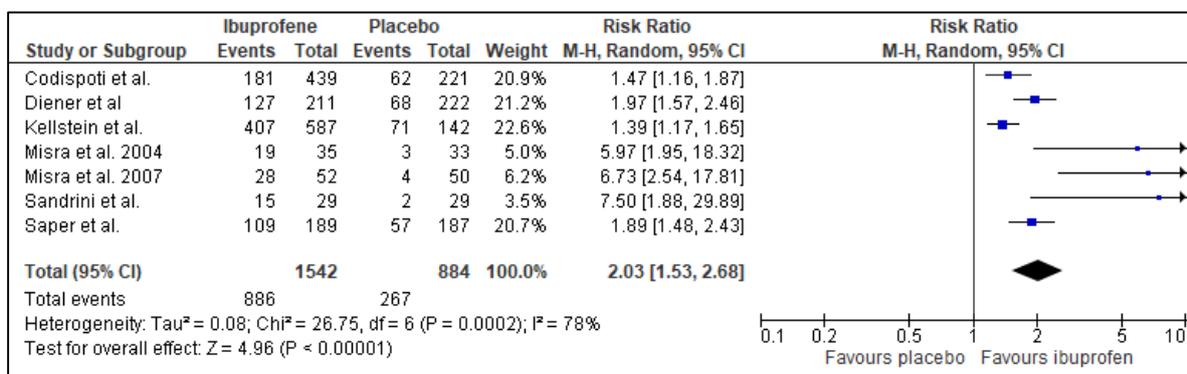


2. Figure 2 : analyse le Rob2 des 10 ECR retenus

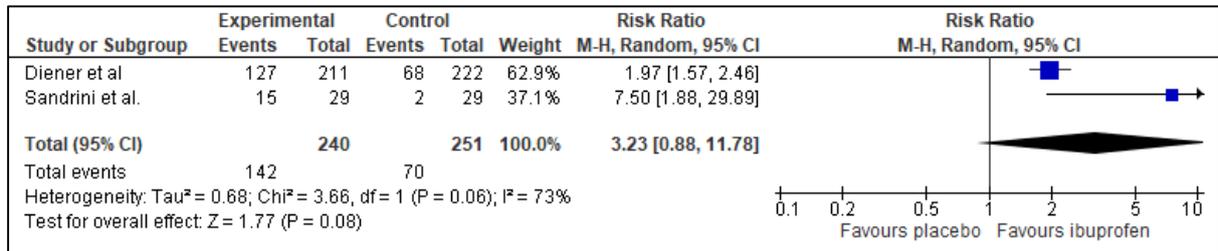
Unique ID	D1	DS	D2	D3	D4	D5	Overall
Kloster et al.	+	!	!	-	+	+	-
Goldstein et al.	+	/	!	!	+	+	!
Codispoti et al.	+	/	!	!	+	+	!
Kellstein et al.	+	/	!	!	+	+	!
Diener et al.	+	+	+	+	+	+	+
Misra et al. 2007	+	/	!	+	+	+	!
Saper et al.	+	/	!	!	+	+	!
Misra et al. 2004	+	/	!	!	+	+	!
Ellis et al.	+	/	+	+	+	+	+
Sandrini et al.	+	+	+	+	+	+	+

	Low risk
	Some concerns
	High risk
D1	Randomisation process
DS	Bias arising from period and carryover effects
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

3. Figure 3 : méta-analyse de la diminution de la douleur à 2h de la prise de l'ibuprofène pour les 7 ECR retenus



4. Figure 4 : méta-analyse de la diminution de la douleur à 2h de la prise d'ibuprofène, pour les 2 essais à bas risque de biais retenus



5. Figure 5 : évaluation selon REB de la diminution de la douleur à 2h de la prise d'ibuprofène

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant		0 ECR inclus	
	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive	Non positive		
Etape 2 : Méta-analyse													NA	
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation avant un faible risque global de biais

IX – Annexes

1. Annexe 1 : équations de recherche utilisées pour la revue systématique de la littérature

- MEDLINE (PubMed) :

((((((((((migraine disorders[MeSH Terms]) OR (disorder, migraine[MeSH Terms])) OR (disorders, migraine[MeSH Terms])) OR (headache, migraine[MeSH Terms])) OR (headaches, migraine[MeSH Terms])) OR (migraine[MeSH Terms])) OR (migraine disorder[MeSH Terms])) OR (migraine headache[MeSH Terms])) OR (migraine headaches[MeSH Terms])) OR (Migraines[MeSH Terms])) AND (ibuprofen[MeSH Terms]))

- **CENTRAL (Cochrane) :**

#1 : MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees

#2 : MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees

#3 : #1 AND #2

- **ClinicalTrials.gov :**

Condition/disease : Migraine*

Intervention/treatment : Ibuprofen

- **EMBASE :**

#1 : 'migraine'

#2 : 'ibuprofen'/exp OR ibuprofen

#3 : #1 AND #2

#4 : #3 AND 'randomized controlled trial'

2. Annexe 2 : échelle d'évaluation des risques de biais pour les essais randomisés (RoB2)

1. Risk of bias arising from the randomization process					
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	PY	PN	N	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	PY	PN	N	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Y	PY	PN	N	NI
Risk-of-bias judgement	Low		High	Some concerns	
2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)					
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	PY	PN	N	NI
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	PY	PN	N	NI
2.3 <i>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</i> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?	NA	Y	PY	PN	N
2.4 <i>If Y/PY to 2.3:</i> Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	Y	PY	PN	N
2.5 <i>If Y/PY/NI to 2.4:</i> Were these deviation from ITT balanced between groups?	NA	Y	PY	PN	N
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	PY	PN	N	NI
2.7 <i>If N/PN/NI to 2.6:</i> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?	NA	Y	PY	PN	N
Risk-of-bias judgement	Low		High	Some concerns	
3. Missing outcome data					
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	PY	PN	N	NI
3.2 <i>If N/PN/NI to 3.1:</i> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA	Y	PY	PN	N
3.3 <i>If N/PN to 3.2:</i> Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	Y	PY	PN	N
3.4 <i>If Y/PY/NI to 3.3:</i> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	Y	PY	PN	N
Risk-of-bias judgement	Low		High	Some concerns	
4. Risk of bias in measurement of the outcome					
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Y	PY	PN	N	NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Y	PY	PN	N	NI
4.3 <i>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</i> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA	Y	PY	PN	N
4.4 <i>If Y/PY/NI to 4.3:</i> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	Y	PY	PN	N
4.5 <i>If Y/PY/NI to 4.4:</i> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?	NA	Y	PY	PN	N
Risk-of-bias judgement	Low		High	Some concerns	
5. Risk of bias in selection of the reported result					
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	PY	PN	N	NI
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	Y	PY	PN	N	NI
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	Y	PY	PN	N	NI
Risk-of-bias judgement	Low		High	Some concerns	
OVERALL RISK OF BIAS					
LOW		HIGH		SOME CONCERNS	

Y : Yes
PY : Probably yes

N : No
NI : No information

PN : Probably no
NA : No applicable

3. Annexe 3 : schéma décisionnel de la méthode REB

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant			0 ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive		Non positive	NA
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

4. Annexe 4 : caractéristiques détaillées des essais

Saper et al ; Rofecoxib in the Acute Treatment of Migraine : A Randomized Controlled Clinical Trial. 2008	
Description	<p>Il s'agit d'un ECR multicentrique, randomisé, en double aveugle, en groupe parallèles, évaluant l'efficacité du Rofecoxib 25mg et 50mg per os versus ibuprofène 400mg per os versus placebo dans les crises migraineuses de l'adulte. L'étude est réalisée en 2 phases : une phase dite 'd'attaque' sur 24h et une phase d'extension sur 3 mois. Ici on s'intéresse à la phase d'attaque.</p> <p>La population incluse regroupe des patients de plus de 18 ans avec un diagnostic établi de migraine (selon l'IHS), ayant 1 à 8 crises par mois dans les 6 mois précédant leurs inclusions dans l'étude.</p> <p>Les critères d'exclusions sont la grossesse, l'allaitement, les patients ayant des difficultés à distinguer les crises migraineuses des céphalées de tensions ou des céphalées intermittentes, les femmes sexuellement actives en âge de procréer qui ne souhaitent pas utiliser une contraception orale ou barrière, une hypersensibilité ou un antécédent d'effet indésirable grave en réponse au rofecoxib ou à l'ibuprofène, une hypertension non contrôlée, un antécédent de maladie pulmonaire, rénale, hépatique, endocrinienne, neurologique (sauf migraines), psychiatrique, une anomalie biologique actuelle connue, un antécédent d'abus de drogue ou d'alcool, l'utilisation d'un traitement avec un composé ou un dispositif expérimental dans les 30 jours précédant le début de l'étude.</p>

	<p>Les patients ont été randomisés 4 groupes, le premier recevant une dose de 25mg de rofécoxib, le deuxième une dose de 50mg de rofécoxib, le troisième une dose de 400mg d'ibuprofène et le dernier le placebo dans un rapport 1 :1 :1 :1. Ils ont pour consigne de traiter une crise migraineuse modérée à sévère qui ne se résolvait pas spontanément au moment de la prise du médicament de l'étude. L'évaluation de l'efficacité a été renseignée sur un journal de suivi par le patient à des temps précis suivant la prise du médicament</p> <p>Le critère de jugement principal (CJP) est la diminution de la douleur à 2h.</p> <p>Les critères de jugements secondaires (CJS) sont la disparition de la douleur à 2h, la diminution de la douleur et l'absence de récurrence dans les 24h, la disparition de la douleur et l'absence de récurrence dans les 24h, la présence de symptômes associés (photophobie, phonophobie, nausée, vomissement), le handicap fonctionnel à 2h, l'impact fonctionnel sur les activités quotidiennes. Les effets secondaires sont également enregistrés. L'analyse des CJS n'est pas hiérarchisée.</p>	
Résultats	Population	957 patients ont été randomisés. 174 patients n'ont pas pris les médicaments (18%). Sur les 783 patients éligibles, 32 ont été perdus de vue (4%) pour des raisons inconnues. 751 patients sont inclus dans l'analyse (187 patients dans le groupe placebo, 187 patients dans le groupe rofécoxib 25mg, 188 dans le groupe rofécoxib et 189 patients dans le groupe ibuprofène 400mg). L'analyse n'est pas en ITT.
	CJP	Les résultats présentés sont ceux de l'analyse per protocole. Un nombre significativement plus élevé de patients dans le groupe rofécoxib et ibuprofène a présenté une diminution de la douleur à 2h (59,4% ; 62,2% ; 57,7% respectivement pour les groupes rofécoxib 25 mg, 50 mg et le groupe ibuprofène 400 mg, contre 30,5% pour le placebo, p<0,001).
	CJS	L'analyse des CJS n'est pas hiérarchisée. De ce fait, les résultats sur ces critères sont à considérés comme exploratoires et ne sont pas des preuves solides.
Risque de biais	L'analyse par le ROB2 de cet essai a montré un risque préoccupant (domaine 2 et 3). En effet l'analyse n'était pas appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention : 32 patients ont été perdus de vue sans en connaître la raison.	

	L'analyse a donc été réalisée en per protocole. Les données pour le critère de jugement principal n'étaient pas disponibles pour la totalité des participants randomisées. Les données manquantes pourraient influencer sur le résultat de l'étude.
Conclusion	D'après cette étude, l'ibuprofène 400 mg per os est significativement plus efficace que le placebo sur la douleur à 2h dans les crises migraineuses de l'adulte. Cependant du fait risque de biais préoccupant ces résultats ne peuvent pas servir de preuve d'efficacité dans la méthode REB.

Codispoti et al ; Efficacy of Nonprescription Doses of Ibuprofen for treating Migraine Headache. A randomized Controlled Trial. 2001.

Description	<p>Il s'agit d'un ECR multicentrique, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité de l'ibuprofène 200 mg et 400 mg per os versus placebo dans les crises migraineuses de l'adulte.</p> <p>La population incluse regroupe des patients âgées de 18 ans et plus, avec un diagnostic établi de migraine avec ou sans aura (selon la définition de l'IHS), vérifié lors d'un entretien diagnostique effectué par un médecin, ayant au moins une crise migraine tous les 2 mois mais n'excédant pas plus de 6 crises par mois dans l'année précédant leur inclusion dans l'étude, présentant des antécédents de traitement des migraines avec des médicaments en vente libre, capable de distinguer une céphalée migraineuse d'une céphalée de tension, et pour les femmes d'être ménopausées ou d'utiliser une contraception depuis au moins 3 mois avant l'inclusion dans l'étude.</p> <p>Les critères d'exclusions sont : les patients ayant présenté des crises migraines sévèrement invalidantes (plus de 50% des épisodes nécessitant un repos strict au lit ou interdisant la réalisation des tâches de la vie quotidiennes) ; les épisodes de migraines (plus de 20%) associé à des vomissements ; les patients ayant des difficultés à distinguer les crises migraineuses des autres types de céphalée ; des migraines dû à des pathologies sous-jacents ou lié à un traumatisme cervicale ou crânien ; un antécédent d'addiction de drogue ou d'alcool, une maladie psychiatrique dans l'année précédant l'inclusion dans</p>
-------------	--

l'étude ; un antécédent de maladie rénale, hépatique, métabolique (hypoglycémie, diabète) de convulsion, d'AVC, d'infarctus, d'hémorragie ; une hypertension non contrôlée ; une pathologie coronaire instable ; un antécédent de maladie du système nerveux central ; un cancer dans les 5 dernières années ; une tuberculose active ; un antécédent de chirurgie gastro intestinale ; une hypersensibilité ou un antécédent allergie à la prise d'ibuprofène, d'aspirine ou autre AINS ; la prise récurrent d'aspirine, d'AINS ou antalgique (excepté pour l'aspirine dans l'indication de prophylaxie cardio vasculaire) ; la participation récente à une étude il y a moins d'un an.

Les patients ont été randomisés en 3 groupes : le premier recevant une dose de 200mg d'ibuprofène, le deuxième une dose de 400mg d'ibuprofène et le dernier le placebo. Ils ont eu pour consigne de traiter une crise migraineuse selon les critères IHS (présents sur la page de couverture de leurs journaux de suivi) avec le traitement de l'étude. L'évaluation de l'efficacité a été renseignée sur un journal de suivi par le patient.

Les 2 critères de jugement principaux (CJP) sont la diminution de la douleur à 2h et la différence d'intensité de la douleur à 2h.

Les critères de jugements secondaires sont la différence d'intensité des symptômes associés (nausées, photophobie, phonophobie, le handicap fonctionnel) de 30 minutes à 6 heures par rapport à la base ; la disparition de symptômes associés (photophobie, phonophobie, nausée, le handicap fonctionnel) à 2 heures et à 6 heures ; le pourcentage de patients présentant diminution de la douleur à 6 heures ; la différence d'intensité et la diminution de la douleur de 30 minutes à 6 heures par rapport à la base ; le pourcentage de patients présentant une disparition de douleur à 2 heures et 6heures ; l'évaluation par le patient de son impression globale du médicament pris (non retrouvé dans la partie résultat) ; la somme des différences d'intensité de douleur par rapport à la douleur de base, prises à plusieurs intervalles de temps (SPID), la somme des différences d'intensité de douleur par rapport à la douleur de base avec des scores (TOTPAR) ; l'utilisation d'un médicament de

	secours à 6h ; la présence de vomissement dans les 6h. Les effets secondaires sont également enregistrés. L'analyse des CJS n'est pas hiérarchisée.	
	Population	721 patients ont été randomisés. 47 patients n'ont pas pris le médicament et 15 patients ont été perdus de vue. Ils ne sont pas inclus dans l'analyse. 660 patients sont inclus dans l'analyse per protocole. (216 patients dans le groupe ibuprofène 200mg, 223 patients dans le groupe ibuprofène 400mg et 221 patients dans le groupe placebo.) Sur ces 660 patients, 280 patients n'ont pas complété l'étude (vomissement dans les 30minutes, abandon de l'étude, usage d'un médicament de secours dans les 2h). Le détail de l'analyse en ITT n'est pas présenté dans l'étude.
	CJP	Les résultats présentés sont ceux de l'analyse per protocole. Un nombre significativement plus élevé de patients dans les groupes ibuprofène a présenté une diminution de la douleur à 2h, par rapport au groupe placebo (41,7% et 40,8% pour les groupes ibuprofène 200mg et 400mg respectivement ; contre 28,1% dans le groupe placebo ; $p < 0.004$ et $p < 0.006$ respectivement).
	CJS	Les CJS ne se sont pas très spécifiés dans la partie méthode et l'analyse des CJS n'est pas hiérarchisé. De ce fait, les résultats sur ces critères sont à considérer comme exploratoire et ne sont pas une preuve tangible.
Risque de biais	L'analyse par le ROB2 de cet essai a montré un risque préoccupant (domaine 2 et 3). En effet l'analyse n'était pas appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention : 15 patients ont été perdus de vue sans en connaître la raison. L'analyse a été réalisée en per protocole. Les données manquantes peuvent influencer sur le résultat de l'étude.	
Conclusion	D'après cette étude, l'ibuprofène 400 mg per os est significativement plus efficace que le placebo sur la douleur à 2h dans les crises migraineuses de l'adulte. Cependant du fait risque de biais préoccupant, ces résultats ne peuvent pas être considérés comme de qualité, et donc ne peuvent servir de preuve d'efficacité.	

Kellstein et al ; Evaluation of a Novel Solubilized Formulation of Ibuprofen in the Treatment of Migrain Headache : A Randomized, Double blind, Placebo-Controlled, Dose Ranging Study .2000

Description	<p>Il s'agit d'un ECR multicentrique, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité de l'ibuprofène 200 mg, 400 mg et 600 mg sous forme liquide versus placebo dans les crises migraineuses.</p> <p>La population incluse regroupe : des patients âgés de plus de 12 ans ; avec un antécédent de migraine depuis au moins 1 an et qui ont un diagnostic établi de migraine (selon la définition de l'IHS) avec ou sans aura. Les crises migraineuses habituelles des patients doivent être d'intensité modérée si elles sont non traitées. La population doit présenter entre 1 épisode de crise migraineuse tous les 2 mois et jusqu'à 8 crises par mois depuis au moins depuis 1 an. Les crises migraineuses doivent être apparues avant l'âge de 50 ans. Enfin les sujets doivent avoir déjà fait l'expérience d'une diminution de la douleur avec des médicaments en vente libre.</p> <p>Les critères d'exclusions sont les patients présentant : une autre pathologie cervicale ou cérébrale ; une modification des céphalées dans les 6 derniers mois ; un antécédent d'usage chronique quotidien d'analgésique, d'AINS, d'hypnotique/sédatif, d'anxiolytique dans l'année précédant l'étude ; un antécédent d'addiction aux drogues ou à l'alcool ; une hypersensibilité ou une contre-indication à l'aspirine, à l'ibuprofène ou autre AINS ; des crises migraineuses accompagnés de vomissement dans plus de 20% du temps ; des crises migraineuses qui ont un impact sévère sur la réalisation des taches de la vie quotidienne ; des migraines atypique avec aura atypique ; une algie vasculaire de la face ; des céphalées sévères autre que la migraine.</p> <p>Les patients ont été stratifié par sexe et par consommation en caféine et randomisés en 4 groupes, le premier groupe recevant une dose de 200mg d'ibuprofène, le deuxième une dose de 400mg, le troisième une dose de 600mg et le dernier le placebo. Ils ont eu pour consigne de traité une crise migraineuse modérée à sévère avec le traitement de l'étude. L'évaluation de l'efficacité a été renseignée sur un journal de suivi par le patient.</p> <p>Le critère de jugement principal (CJP) est la diminution de la douleur à 2h.</p>
-------------	---

	<p>Les critères de jugements secondaires sont : le pourcentage de patients ayant une diminution de la douleur à d'autres intervalles qu'à 2 heures de la prise, le pourcentage de patient avec une disparition de la douleur à divers intervalles de temps, un score de différence de douleur entre la prise initiale et plusieurs intervalles de temps (PID) ; un score d'évaluation de la diminution de la douleur à plusieurs intervalles des temps (PPR) ; le temps de réponse et de disparition de la douleur ; l'évaluation global à 8 heures ; l'impact sur les activités quotidiennes à 2, 4, 6 et 8 heures ; la disparition des symptômes associés (nausées, vomissement, photophobie, phonophobie) à 1, 2 et 4 heures ; l'utilisation d'un médicament de secours dans le temps ; le pourcentage de sujet présentant une récurrence de migraine dans les 24h.</p>	
Résultats	Population	<p>972 patients ont été randomisés dans l'étude : 195 patients ont été assignés au groupe placebo, 257 au groupe ibuprofène 200mg, 260 au groupe ibuprofène 400mg et 260 au groupe ibuprofène 600mg. 729 patients ont été inclus dans l'analyse (142 patients dans le groupe placebo, 198 dans le groupe ibuprofène 200mg, 191 dans le groupe ibuprofène 400mg et 198 dans le groupe ibuprofène 600mg). 243 patients n'ont donc pas été inclus dans l'analyse de l'étude (25%) pour diverses raisons : perdu de vue, absence de prise du médicament de l'étude, déviation du protocole.</p>
	CJP	<p>Un nombre significativement plus élevé de patients, dans les groupes ibuprofène 600mg, 400mg et 200mg, a présenté une diminution de la douleur à 2h (71,7%, $p < 0,001$; 72,3%, $p < 0,001$ et 64,1%, $p < 0,01$ respectivement) par rapport au groupe placebo.</p>
	CJS	<p>L'analyse des CJS n'est pas hiérarchisée. De ce fait, les résultats sur ces critères sont à considérer comme exploratoires et ne sont pas une preuve tangible.</p>
Risque de biais	<p>L'analyse par le ROB2 de cet essai a montré un risque préoccupant (domaine 2 et 3). Tous les patients randomisés ayant présenté une crise migraineuse ne sont pas inclus dans l'analyse en ITT. Il n'y a pas d'explication donnée pour les patients perdus de vue. Les données manquantes et leurs gestions ne sont pas détaillées. La gestion des données manquantes peut influencer sur le résultat de l'étude.</p>	

Conclusion	D'après cette étude, l'ibuprofène 200 mg, 400 mg et 600 mg en gel per os est significativement plus efficace que le placebo sur la réduction de la douleur à 2h dans les crises migraineuses de l'adulte. Les 3 doses sont comparables en efficacité et il n'a pas de relation dose-réduction. Cependant du fait risque de biais préoccupant, ces résultats ne peuvent pas être considérés comme de qualité, et donc ne peuvent servir de preuve d'efficacité.
------------	--

Diener et al ; Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. 2004

Description	<p>Il s'agit d'un ECR multicentrique, randomisé, en double aveugle, en cross over, évaluant l'efficacité de l'aspirine 1000 mg effervescent versus le sumatriptan 50 mg per os versus l'ibuprofène 400 mg per os versus placebo dans les crises migraineuses chez l'adulte.</p> <p>La population incluse regroupe les adultes de 18 à 65 ans avec un diagnostic établi de migraine (selon la définition de l'IHS) avec ou sans aura. Ils doivent avoir des migraines depuis au moins 1 an et avoir entre 1 et 6 crises migraineuses par mois.</p> <p>Les critères d'exclusions sont les patients présentant : la participation à un autre essai clinique dans le mois précédant le début de cette étude ; des céphalées non migraineuses ; une allergie ou hypersensibilité à l'aspirine, à l'acide salicylique, à l'ibuprofène, aux autres AINS, au sumatriptan ; un ulcère gastroduodéal ou un saignement gastrique ; une coagulopathie ; une pathologie hépatique, rénale, pulmonaire, cardiaque ou cérébrale ; une maladie neurologique ; une hypertension ; une maladie coronaire ou un antécédent d'infarctus ; un abus d'alcool ou autre drogues ainsi que la prise concomitante de médicament contre indiqué avec le traitement de l'étude. Les femmes enceintes, allaitantes ou les femmes sexuellement actives en âge de procréer qui ne souhaitent pas utiliser une contraception orale ou barrière sont également exclues.</p> <p>Chaque patient a reçu les 3 traitements ou le placebo associé : la tablette d'aspirine effervescent ou le placebo correspondant ; l'ibuprofène ou le placebo correspondant ; le sumatriptan ou le placebo correspondant. L'étude a utilisé un plan à « double placebo ». Les patients devaient traiter 3 crises migraineuses</p>
-------------	--

	<p>durant la période de 3 mois de l'étude. Un intervalle de 48 heures minimum devait être respecté entre la prise des traitements de l'étude pour s'assurer que ce n'était pas une récurrence de la migraine précédente. Le médicament devait être pris dans les 6 heures suivant l'apparition de la crise migraineuse. L'évaluation de l'efficacité a été renseignée sur un journal de suivi du patient.</p> <p>Le critère de jugement principal de l'étude est la diminution de la douleur à 2 heures.</p> <p>Les critères de jugements secondaires sont : la disparition de la douleur à 2 heures ; le pourcentage de patient présentant une diminution de nausées dans les 2 heures suivant la prise du traitement ; le pourcentage de patient présentant une diminution des symptômes associés (vomissement, photophobie, phonophobie) dans les 2 heures suivant la prise du traitement ; l'utilisation d'un traitement de secours ; taux de récurrence des céphalées dans les 24 heures.</p> <p>Les effets secondaires sont également enregistrés. L'analyse des CJS n'est pas hiérarchisée.</p>	
Résultats	Population	<p>356 patients ont été randomisés. Parmi ces 356 patients, 43 n'ont pas pris les médicaments de l'étude (12%) et un patient a été exclu car il n'a pas fourni son carnet de suivi. L'analyse en ITT porte sur tous les patients ayant pris au moins un des médicaments de l'étude et ont reporté au moins une mesure. Il s'agit donc de 312 patients.</p> <p>Parmi ces 312 patients, 222 ont reçu l'acide acétylsalicylique, 212 ont reçu l'ibuprofène, 226 le sumatriptan et 222 le placebo.</p> <p>Un analyse per protocole a également été réalisée. Elle concerne 192 patients. 120 patients ont été exclus de l'analyse en per protocole pour critère d'exclusion (le médicament n'a pas été pris dans les 6h suivant l'apparition de la crise migraineuse) et déviation au protocole.</p>
	CJP	<p>Le critère diminution de la douleur à 2h a été évalué en ITT et en per protocole.</p> <p>Dans l'analyse en ITT, un nombre significativement plus élevé de patients dans le groupe ASA, ibuprofène et sumatriptan ont présenté une diminution de la douleur à 2h, par rapport au groupe</p>

		<p>placebo (52,5%, 60,2% et 55,8% respectivement pour le groupe ASA, ibuprofène et sumatriptan, et 30,6% pour le groupe placebo, $p < 0,0001$).</p> <p>L'analyse en per protocole retrouve également une différence significative pour la diminution de la douleur à 2h d'après la partie résultat de l'étude mais sans valeur p indiquée.</p>
	CJS	L'analyse des CJS n'est pas hiérarchisée. De ce fait, les résultats sur ces critères sont à considérer comme exploratoires et ne peuvent pas être considérés comme une preuve solide.
Risque de biais	L'analyse par le ROB2 de cet essai a montré un faible risque de biais.	
Conclusion	Selon cette étude, l'ibuprofène 400 mg est significativement plus efficace que le placebo concernant la diminution de la douleur des crises migraineuses de l'adulte à 2h.	

Misra et al ; Rizatriptan vs ibuprofen in migraine : a randomised placebo-controlled trial. 2007	
Description	<p>Il s'agit d'un ECR monocentrique, randomisé, double aveugle, en groupe parallèle évaluant l'efficacité du Rizatriptan 10 mg per os versus l'ibuprofène 400 mg per os versus placebo dans les crises migraineuses de l'adulte.</p> <p>La population incluse regroupe des hommes et des femmes de 16 à 58 ans avec un diagnostic établi de migraine (selon la définition de l'IHS). Ils doivent présenter moins de 8 crises migraineuses par mois.</p> <p>Les critères d'exclusions sont les patients présentant : des crises migraineuses de faible intensité ; des crises migraineuses plus de 8 fois par mois ou accompagnées fréquemment de vomissement ; un antécédent d'allergie médicamenteuse ; une hypertension non contrôlée ; une insuffisance hépatique ou rénale ; une maladie coronaire, pulmonaire, psychiatrique ou autre pathologie neurologique. Les femmes enceintes, allaitantes ou les femmes sexuellement actives en âge de procréer qui ne souhaitent pas utiliser une contraception orale ou barrière sont également exclues.</p> <p>Les patients ont été randomisés en 3 groupes : le premier recevant du rizatriptan 10mg, le deuxième de l'ibuprofène 400 mg et le dernier un placebo, dans un rapport 1 :1 :1. Ils ont eu pour consigne de traiter 1 crise migraineuse modéré à</p>

	<p>sévère avec le traitement de l'étude. L'évaluation de l'efficacité a été renseignée sur un journal de suivi par le patient. Ils pouvaient utiliser un médicament de secours (Piroxicam 20 mg) si la crise restait d'intensité modéré ou sévère 2h après la prise du médicament de l'étude.</p> <p>Le critère de jugement principal (CJP) est la diminution de la douleur à 2 heures.</p> <p>Les critères de jugement secondaires sont : le pourcentage de patient présentant des symptômes associés à 2 heures ; la présence d'un handicap fonctionnel à 2 heures et la disparition de la douleur à 2 heures. Les effets secondaires sont également enregistrés. L'analyse des critères de jugement secondaires n'est pas hiérarchisée.</p>	
Résultats	Population	<p>165 patients ont été randomisés : 57 patients ont été assignés au groupe rizatriptan 10mg, 55 au groupe ibuprofène 400mg et 53 patients au groupe placebo. 155 patients ont été inclus dans l'analyse (53 dans le groupe rizatriptan 10mg, 52 dans le groupe ibuprofène 400 mg et 50 dans le groupe placebo). 10 patients n'ont donc pas été inclus dans l'analyse (6%) car perdus de vue. L'étude ne précise pas la raison de ces patients perdus de vue. L'analyse n'est pas en ITT.</p>
	CJP	<p>Un nombre significativement plus élevé de patient dans les groupes rizatriptan 10 mg et ibuprofène 400 mg a présenté une diminution de la douleur à 2 heures (73% et 53,8% respectivement) par rapport au groupe placebo (8%). Il n'y a aucun renseignement de la p-value concernant cette évaluation dans l'article. Le rizatriptan est significativement plus efficace que l'ibuprofène ($p = 0,0001$) pour la diminution des douleurs.</p>
	CJS	<p>L'analyse des CJS n'est pas hiérarchisée. De ce fait les résultats sur ces critères sont à considérés comme exploratoires et ne sont pas une preuve tangible.</p>
Risque de biais	<p>L'analyse par le ROB2 de cet essai a montré un risque préoccupant (domaine 2 et 3). Tous les patients randomisés ayant présenté une crise migraineuse ne sont pas inclus dans l'analyse. 10 patients ont été perdus de vue. Les données manquantes et leurs gestions ne sont pas détaillées. Cela peut influencer sur le résultat de l'étude.</p>	

Conclusion	<p>D'après cette étude, le rizatriptan 10mg per os et l'ibuprofène 400mg per os sont significativement plus efficace que le placebo dans les crises migraineuses de l'adulte. De plus le zolmitriptan 10mg est plus efficace que l'ibuprofène 400mg. Cependant du fait risque de biais préoccupant, ces résultats ne peuvent pas être considérés comme de qualité, et donc ne peuvent servir de preuve d'efficacité.</p>
------------	--

Misra et al ; Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine : a randomised placebo-controlled trial .2004

Description	<p>Il s'agit d'un ECR monocentrique, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité du rofécoxib 25 mg per os, versus l'ibuprofène 400 mg per os versus placebo dans les crises migraineuses de l'adulte.</p> <p>La population incluse regroupe des patients âgés de 18 à 62 ans, avec un diagnostic de migraine (selon la définition de l'IHS) avec une histoire migraineuse (avec ou sans aura) depuis au moins un an, ayant entre 2 et 6 crises migraineuses par mois.</p> <p>Il n'y a pas de critère d'exclusion.</p> <p>Les patients ont été randomisés en 3 groupes à l'aide de tables des nombres aléatoires : le premier groupe recevant une dose de 10mg de rofécoxib, le deuxième une dose de 400mg d'ibuprofène et le dernier le placebo, dans un rapport 1 :1 :1. Ils ont eu pour consigne de traiter une crise migraineuse modérée à sévère. La prise d'un médicament de secours (Sumatriptan 100 mg ou Piroxicam 20 mg) était autorisée après 2h seulement si la crise migraineuse modérée ou sévère persistait.</p> <p>Le critère de jugement principal est la diminution de la douleur à 2h.</p> <p>Les critères de jugements secondaires sont : le pourcentage de patient présentant une disparition des symptômes associés (nausées, vomissements, photophobie et phonophobie) ; l'absence de récurrence de migraine dans les 24h. Les effets secondaires sont également enregistrés. L'analyse des CJS n'est pas hiérarchisée.</p>
-------------	---

Résultats	Population	124 patients ont été randomisés : 42 patients ont été assignés au groupe au groupe Rofécoxib, 40 patients au groupe ibuprofène et 42 patients au placebo. 101 patients ont été inclus dans l'analyse (33 dans le groupe rofécoxib, 35 dans le groupe ibuprofène et 33 patients dans le groupe placebo.) 23 patients n'ont pas été inclus dans l'analyse (18,5%) car perdus de vue. L'analyse n'est pas en ITT.
	CJP	Un nombre significativement plus élevé de patients dans le groupe rofécoxib 25 mg et ibuprofène 400 mg a présenté une diminution de la douleur à 2h (respectivement 45,5%, 55% et 6% ; OR 8,33, IC95 [2,12-32,65] et OR 12,50, IC[3,22-48,55]), par rapport au groupe placebo. La p-value n'est pas renseignée.
	CJS	L'analyse des CJS n'est pas hiérarchisée. De ce fait, les résultats sur ces critères sont à considérer comme exploratoires et ne peuvent pas constituer une preuve solide.
Risque de biais	L'analyse par le ROB2 de cet essai a montré un risque préoccupant (domaine 2 et 3). Tous les patients randomisés ayant présenté une crise migraineuse ne sont pas inclus dans l'analyse. 10 patients ont été perdus de vue. Les données manquantes et leurs gestions ne sont pas détaillées. Cela peut influencer sur le résultat de l'étude.	
Conclusion	D'après cette étude, le Rofecoxib 25 mg per os et l'ibuprofène 400mg per os sont significativement plus efficace que le placebo dans les crises migraineuses de l'adulte. Il n'y a pas de différence significative d'efficacité entre les 2 traitements. Cependant du fait risque de biais préoccupant et en l'absence de p-value, ces résultats ne peuvent pas être considérés comme de qualité, et ne peuvent pas servir de preuve d'efficacité.	

L Ellis et al ; The Efficacy of Metoclopramide in the Treatment of Migraine Headache ; 1992	
Description	<p>Il s'agit d'un ECR monocentrique, randomisé, en double aveugle, en groupe parallèle évaluant l'efficacité du métoclopramide IV et de l'ibuprofène 600 mg per os versus placebo dans les crises migraineuses de l'adulte.</p> <p>La population incluse regroupe des patients de 18 ans ou plus, capable de communiquer et présentant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :</p>

	<p>avoir des migraines récidivantes et qui sont unilatérales, avoir des migraines récidivantes précédés de symptômes neurologique, des migraines lancinantes récidivantes constamment associés à des nausées ou des vomissements importants, des migraines lancinantes récidivantes associés à un changement d'humeur et des photophobies.</p> <p>Les critères d'exclusions sont : les patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase ; ont pour antécédent un phéochromocytome ou une épilepsie ; prennent des médicaments pouvant provoquer un syndrome extra pyramidal. Les femmes enceintes ou allaitantes sont exclues.</p> <p>Les critères de jugements principaux sont l'évaluation de la douleur et des nausées à 0, 30 et 60 minutes</p> <p>Il n'y a pas de critère de jugement secondaire.</p>	
Résultats	Population	40 patients ont été randomisés : 10 ont été assignés au groupe métoclopramide IV + ibuprofène 600 mg, 10 au groupe métoclopramide IV + placebo per os, 10 au groupe placebo IV + ibuprofène 600 mg per os et 10 au groupe placebo IV + placebo per os.
	CJP	<p>Un nombre significativement plus élevé de patients dans le groupe métoclopramide IV + placebo per os a présenté une réduction significative des douleurs à 30 minutes et 60 minutes par rapport par rapport au groupe placebo IV + ibuprofène per os (P=0,0443 à 30 minutes et P=0,0135 à 60 minutes) et au groupe placebo IV + per os (P=0,0449 et P=0,0013 respectivement). Il n'y a pas de différence significative avec le groupe métoclopramide IV + ibuprofène 600 mg.</p> <p>Le groupe métoclopramide IV + placebo oral a un nombre significativement plus élevé de patients qui présente une réduction des nausées à 60 minutes que le groupe placebo IV + ibuprofène 600mg (p=0,0433). Le groupe placebo IV + placebo per os n'a pas été analysé pour ce critère car la valeur de douleur initiale était très différente des autres groupes. Il n'y</p>

		a pas de différence significative avec le groupe métoclopramide IV + ibuprofène 600mg.
	CJS	Il n'y a pas de CJS.
Risque de biais	L'analyse par le RoB2 de cet essai a montré un faible risque de biais.	
Conclusion	D'après cette étude, l'association du métoclopramide IV + placebo per os est significativement plus efficace sur la réduction de la douleur à 30 minutes et 60 minutes par rapport l'association placebo IV + ibuprofène 600 mg et le groupe placebo IV + per os. L'association métoclopramide IV + placebo per os montre une diminution significative des nausées à 60 minutes par rapport à l'association placebo IV + ibuprofène 600mg per os.	

Sandrini et al ; Effectiveness of Ibuprofen-Arginine in the treatment of acute migraine attacks ; 1998

Description	<p>Il s'agit d'une étude crossover, bicentrique, randomisé, en double aveugle évaluant l'efficacité de l'ibuprofène arginine versus placebo dans les crises migraineuses de l'adulte.</p> <p>La population incluse regroupe des patients de 18 ans ou plus, avec un diagnostic de migraine (selon la définition de l'IHS) avec une histoire migraineuse sans aura depuis au moins un an, ayant entre 2 et 6 crises migraineuses par mois.</p> <p>Il n'y a pas de critères d'exclusions précisés dans l'article.</p> <p>Les critères de jugement sont évalués à plusieurs intervalles de temps après l'administration d'ibuprofène ou de placebo (15, 30, 45, 60, 120, 240 et 360 minutes) : l'intensité de la douleur ; la différence d'intensité de la douleur (PID) ; la somme des différences d'intensité de la douleur (SPID) ; l'évaluation subjective du soulagement de la douleur ; la somme des scores témoignant du soulagement total de la douleur (TOTPAR) ; l'air sous la courbe du PID.</p> <p>Il n'y a pas de distinction entre critère de jugement principal et secondaires.</p>
-------------	---

Résultats	Population	<p>40 patients participent initialement à l'étude. Parmi eux six ont été exclus de l'étude : 4 car ils ne voulaient pas prendre le placebo à cause de crise migraineuse de forte intensité et 2 patients car ils n'ont pas eu de crises migraineuses pendant l'étude.</p> <p>34 patients ont complété l'étude. 5 patients ont été exclus de l'analyse car ils n'ont présenté qu'une crise migraineuse.</p> <p>Donc 29 patients ont été analysés.</p>
	CJP	<p>Pas de distinction entre CJP et CJS</p> <p>Un nombre significativement plus élevé de patient dans le groupe ibuprofène présente une diminution de la douleur à 2 heures par rapport au groupe placebo (51,7% vs 6,9% dans le groupe placebo ; $p < 0.01$).</p>
	CJS	
Risque de biais	L'analyse par le ROB2 de cet essai a montré un faible risque de biais.	
Conclusion	Selon cette étude, l'ibuprofène-arginine 400 mg est significativement plus efficace que le placebo concernant la diminution de la douleur des crises migraineuses de l'adulte à 2h.	

Kloster et al ; A double blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks ; 1992

Description	<p>Il s'agit d'un ECR multicentrique, en double aveugle, en crossover, évaluant l'efficacité de l'ibuprofène 1200 mg per os versus placebo dans les crises migraineuses chez l'adulte.</p> <p>La population incluse regroupe des patients âgés de 18 à 70 ans, avec un diagnostic établi de migraine (selon la définition de l'IHS) depuis au moins 1 an avec ou sans aura. Les patients présentant des céphalées de tension étaient inclus s'ils étaient capables de distinguer ces céphalées des migraines. De plus les patients inclus devaient avoir 2 à 8 crises migraineuses par mois.</p>
-------------	---

	<p>Les critères d'exclusions sont les patients présentant : des céphalées non migraineuses ; une maladie rénale, hépatique, embolie pulmonaire, une maladie cardiaque ; un ulcère gastrique ou une dyspepsie ; une allergie aux AINS. Les femmes enceintes, allaitantes ou les femmes sexuellement actives en âge de procréer qui ne souhaitent pas utiliser une contraception sont également exclues.</p> <p>Chaque patient a reçu le traitement et le placebo. Les patients devaient traiter 6 crises migraineuses : 3 avec l'ibuprofène et 3 avec le placebo. Le traitement devait être pris dès que les premiers symptômes de la crise migraineuse apparaissaient. L'évaluation de l'efficacité du traitement a été renseignée sur un journal de suivi du patient (tenu à jour après chaque crise).</p> <p>Plusieurs critères ont été évalués dans cette étude : la durée des crises ; la sévérité de la migraine ; la sévérité des nausées ; la diminution des vomissements ; la diminution de photophobie et l'utilisation d'un médicament de secours ; les effets secondaires.</p> <p>Il n'y a pas de distinction entre critère de jugement principal et secondaires.</p>	
Résultats	Population	<p>36 patients ont été inclus dans l'étude. 11 patients ont abandonné l'étude pour plusieurs raisons : 6 n'ont pas présenté assez de crises migraineuses, 2 patients ne voulaient pas recevoir le placebo ; 1 n'a pas présenté d'effet de traitement ; 1 est tombée enceinte et un patient a eu une infection aigüe au cours de l'étude.</p> <p>25 patients ont donc complété l'étude et été analysés. 73 crises migraineuses ont été traitées par placebo et par ibuprofène.</p>
	CJP	Il n'y a pas de distinction entre critère de jugement principal et secondaires.
	CJS	

		Un nombre significativement plus élevé de patient dans le groupe placebo a utilisé un médicament de secours par rapport au groupe ibuprofène (57,5% versus 25,6% pour le groupe ibuprofène, p=0,007)
Risque de biais	L'analyse par le ROB2 de cet essai a montré un haut risque de biais (domaine 3). Tous les patients randomisés ayant présenté une crise migraineuse ne sont pas inclus dans l'analyse. Les données manquantes et leur gestion ne sont pas détaillées	
Conclusion	Selon cette étude, l'utilisation d'un médicament de secours est significativement plus élevée dans le groupe placebo par rapport au groupe ibuprofène 1200 mg. Cependant, du fait du risque de biais élevé, ces résultats ne peuvent être considérés comme de qualité et ne peuvent pas servir de preuve d'efficacité.	

Goldstein et al ; Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine in Combination Versus Ibuprofen for Acute Migraine : Results from a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Single-Dose, Placebo-Controlled Study. 2006

Description	<p>Il s'agit d'un ECR multicentrique, randomisé, en double aveugle, en groupe parallèle, évaluant l'efficacité d'un médicament combiné de paracétamol + aspirine + caféine (AAC) per os versus ibuprofène 200 mg per os versus placebo dans les crises migraineuses aiguës de l'adulte.</p> <p>La population incluse regroupe des patients âgés de 18 ou plus avec un diagnostic établi de migraine avec ou sans aura (selon la définition de l'IHS). Chaque patient doit être en bonne santé et avoir eu au minimum une crise migraineuse tous les 2 mois (sans dépasser plus de 7 crises par mois) au cours des 12 derniers mois.</p> <p>Les critères d'exclusions sont les patients présentant : des céphalées qui peuvent avoir été provoquées ou aggravées par des traumatismes crâniens ou cervicaux ; des céphalées autre que des migraines. Les patients utilisant des médicaments analgésiques plus de 12 jours par mois pour traiter leurs migraines sont également exclus.</p>
-------------	---

	<p>Randomisation en 3 groupes, chaque groupe reçoit une dose unique de 4 comprimés. Le premier groupe reçoit 2 comprimés non marqué d’AAC + 2 comprimés factices d’ibuprofène (donc placebo). Le deuxième groupe reçoit 2 comprimés non marqué d’ibuprofène + 2 comprimés factices d’AAC (placebo). Le troisième groupe reçoit 4 comprimés factices (placebo), avec un rapport de 3 : 3 :1.</p> <p>Les patients ont pour consigne de traiter une crise migraineuse d’intensité modérée ou sévère par la prise du médicament de l’étude.</p> <p>L’évaluation de l’efficacité a été renseignée sur un journal de suivi par le patient à des temps précis suivant l’efficacité du médicament.</p> <p>Le critère de jugement principal de l’étude est le TOTPAR2 qui correspond à la somme des scores de réduction de la douleur à 2 heures.</p> <p>Les critères de jugement secondaire sont le score TOTPAR4, le score de différence d’intensité de la douleur (PID) ; la somme des scores de différence d’intensité de la douleur par rapport (SPID) ; la réduction de la douleur à 2 heures en pourcentage ; la disparition de la douleur à 2 heures ; l’utilisation d’un médicament de secours à 2 heures ; la présence de symptômes associés (photophobie, phonophobie, nausée, vomissement). Les effets secondaires sont également enregistrés.</p>	
Résultats	Population	<p>1714 patients ont été randomisés. 155 patients n’ont pas pris le médicament d’étude soit 9 % du total de l’effectif (car 89 patients ont été perdu de vue pour des raisons inconnus et 66 patients n’ont pas eu de migraine durant la période d’étude). 1559 patients ont été inclus dans l’analyse (669 dans le groupe AAC, 669 dans le groupe ibuprofène 200mg et 243 dans le groupe placebo). L’analyse n’est pas en ITT.</p>
	CJP	<p>Les résultats présentés dans le texte sont ceux de l’analyse per protocole. Un nombre significativement plus élevé dans le groupe AAC et dans le groupe ibuprofène a présenté une diminution de la douleur à 2h (score de 2,7 ; 2,4 pour le groupe AAC et le groupe ibuprofène 200mg respectivement, contre 2,0 pour le groupe placebo, $p < 0,006$). De plus la valeur du score TOTPAR à 2 heures</p>

		pour l'AAC est significativement supérieur à celle de l'ibuprofène avec $p < 0,011$.
	CJS	L'analyse des CJS n'est pas hiérarchisée. De ce fait, les résultats sur ces critères sont à considérés comme exploratoires et ne sont pas une preuve tangible.
Risque de biais	L'analyse par le RoB2 de cet essai a montré un risque préoccupant (domaine 2 et 3). En effet l'analyse n'était pas appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention : 89 patients ont été perdus de vue sans en connaître la raison. L'analyse a été réalisé en per protocole et pas en ITT. Les données manquantes pourraient influencer sur le résultat final de l'étude.	
Conclusion	Selon cette étude, l'AAC et l'ibuprofène 200mg per os sont respectivement et significativement plus efficaces que le placebo sur la douleur à 2h dans les crises migraineuses de l'adulte. Cependant le risque de biais étant préoccupant, ces résultats ne peuvent pas être considérés comme de qualité, et ne peuvent pas servir de preuve d'efficacité.	

5. Annexe 5 : communication avec les auteurs

Les articles ayant été rédigés avant 2010 n'avaient pas de protocoles prédéfinis, les chercheurs (TG et BL) ont envoyé des e-mails pour tenter de les obtenir. Aucune réponse n'a été obtenue.

Hello,

I am a medical student at the University of Lyon, France. My thesis work consists of carrying out a systematic review (ibuprofen vs placebo effects in migraines, with various outcomes).

Your article (**Reidar Kloster, Knut Nestvold, Steinar T Vilming. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. Cephalalgia. 1992 Jun;12(3):169-71. [DOI: 10.1046]**) will be included in the meta-analysis and we would like to have access to the clinical trial protocol, if there is one.

Could you send the protocol in response of this mail ?

Respectfully,
Baptiste Legois

Hello,

I am a medical student at the University of Lyon, France. My thesis work consists of carrying out a systematic review (ibuprofen vs placebo effects in migraines, with various outcomes).

Your article (**Jerome Goldstein, Stephen D. Silberstein, Joel R. Saper, Robert E. Ryan, Jr., Richard B. Lipton. Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine in Combination Versus Ibuprofen for Acute Migraine: Results From a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Single-Dose, Placebo-Controlled Study. Headache. 2006 Mar;46(3):444-53. [DOI: 10.1111]**) will be included in the meta-analysis and we would like to have access to the clinical trial protocol, if there is one.

Could you send the protocol in response of this mail ?

Respectfully,
Baptiste Legois

Hello,

I am a medical student at the University of Lyon, France. My thesis work consists of carrying out a systematic review (ibuprofen vs placebo effects in migraines, with various outcomes).

Your article (Joseph R. Codispoti, Mary Jane Prior, Min Fu, Clare M. Harte, Edward B. Nelson. Efficacy of Nonprescription Doses of Ibuprofen for Treating Migraine Headache. A Randomized Controlled Trial. Headache. 2001 Jul-Aug;41(7):665-79. [DOI: 10.1046]) will be included in the meta-analysis and we would like to have access to the clinical trial protocol, if there is one.

Could you send the protocol in response of this mail ?

Respectfully,
Baptiste Legois

Hello,

I am a medical student at the University of Lyon, France. My thesis work consists of carrying out a systematic review (ibuprofen vs placebo effects in migraines, with various outcomes).

Your article (DE Kellstein, RB Lipton, R Geetha, K Koronkiewicz, FT Evans, WF Stewart, K Wilkes, SA Furey, T Subramanian, SA Cooper. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Cephalalgia. 2000 May;20(4):233-43. [DOI: 10.1046]) will be included in the meta-analysis and we would like to have access to the clinical trial protocol, if there is one.

Could you send the protocol in response of this mail ?

Respectfully,
Baptiste Legois

Hello,

I am a medical student at the University of Lyon, France. My thesis work consists of carrying out a systematic review (ibuprofen vs placebo effects in migraines, with various outcomes).

Your article (HC Diener, G Bussone, H de Liano, A Eikermann, R Englert, T Floeter, V Gallai, H Göbel, E Hartung, MD Jimenez, R Lange, GC Manzoni, G Mueller-Schwefe, G Nappi, L Pinessi, J Prat, FM Puca, F Titus, M Voelker. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. Cephalalgia. 2004 Nov;24(11):947-54. [DOI: 10.1111]) will be included in the meta-analysis and we would like to have access to the clinical trial protocol, if there is one.

Could you send the protocol in response of this mail ?

Respectfully,
Baptiste Legois

Hello,

I am a medical student at the University of Lyon, France. My thesis work consists of carrying out a systematic review (ibuprofen vs placebo effects in migraines, with various outcomes).

Your articles :

- UK Misra, Jayantee Kalita Rama, Kant Yadav. Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine: a randomised placebo-controlled trial. Headache Pain. 2007 Jun;8:175-179. [DOI 10.1007]
- UK Misra, M Jose, J Kalita. Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo controlled trial. PMJ. 2004 Dec; 80(950): 720-723. [DOI: 10.1136]

will be included in the meta-analysis and we would like to have access to the clinical trial protocol, if there is one.

Could you send the 2 protocols in response of this mail ?

Respectfully,
Baptiste Legois

Hello,

I am a medical student at the University of Lyon, France. My thesis work consists of carrying out a systematic review (ibuprofen vs placebo effects in migraines, with various outcomes).

Your article (Joel Saper, Carl Dahlof, Yuen So, Peer Tfelt-Hansen, William Malbecq, Thomas Loeys, Eleathea Barraclough, Meghan Klipfel, Christopher Lines, Hester Visser, Scott Reines, Eric Yuen. Rofecoxib in the Acute Treatment of Migraine: A Randomized Controlled Clinical Trial. Headache. 2006 Feb;46(2):264-75. [DOI: 10.1111]) will be included in the meta-analysis and we would like to have access to the clinical trial protocol, if there is one.

Could you send the protocol in response of this mail ?

Respectfully,
Baptiste Legois

Hello,

I am a medical student at the University of Lyon, France. My thesis work consists of carrying out a systematic review (ibuprofen vs placebo effects in migraines, with various outcomes).

Your article (George L Ellis, John Delaney, David A DeHart, Ada Owens. The Efficacy of Metoclopramide in the treatment of Migraine Headache. Ann Emerg Med. 1993 Feb;22(2):191-5. [DOI: 10.1016]) will be included in the meta-analysis and we would like to have access to the clinical trial protocol, if there is one.

Could you send the protocol in response of this mail ?

Respectfully,
Baptiste Legois

6. Annexe 6 : tableaux résumant les caractéristiques des essais

	Population		Intervention et comparateur	Migraines traitées	Critères (Outcome)	
	Inclusion	Exclusion			CIP	CJS
Saper et al(1)	<ul style="list-style-type: none"> >18 ans Diag selon IHS 1-6 mgr/mois 	<ul style="list-style-type: none"> Grossesse, allaitement, risque de grossesse Difficulté de reconnaître mgr ATCD allergie AINS HTA, maladie pulmonaire, hépatique, rénale, endocrinienne, neurologique, psychiatrique Anomalie bio Addiction Traitement expérimental < 30j avant étude 	<p>4 groupes 1 : 1 : 1 : 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Rofécoxib 25mg Rofécoxib 50mg Ibuprofène 400mg Placebo 	1 crise migraineuse modérée à sévère qui ne résolve pas spontanément	<p>Diminution de la douleur à 2h</p>	<ul style="list-style-type: none"> Disparition de la douleur à 2h Diminution de la douleur ou de l'absence de récurrence dans les 24h Disparition de la dlr et absence de récurrence dans les 24h Symptômes associés (photophobie, nausée, vomissement) Handicap fonctionnel à 2h Impact fonctionnel sur activité quotidienne EI
Codispot et al(2)	<ul style="list-style-type: none"> >18 ans Diag Mgr selon IHS Reconnaitre mgr 1-6 crise mgr/mois Femme ménopausée ou utilisant contraceptif ATCD de TTT avec méd en vente libre 	<ul style="list-style-type: none"> Crise migraineuse invalidante Mgr fréquemment associé à des vomissements (plus de 20%) Pas reconnaître mgr Mgr opht ou sur trauma cervical Addiction ATCD de maladie rénale, psychiatrique, métabolique, psychiatrique, SNC, AVC, épilepsie, hémorragie, IDM, HTA non contrôlée, maladie CV instable, cancer < 5 ans, chirurgie digestive Tuberculose active ATCD allergie ou hypersensibilité AINS Prise récurrente d'AINS ou d'antalgiques Participation étude < 1 an 	<p>3 groupes 1 : 1 : 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibuprofène 200mg Ibuprofène 400mg Placebo 	1 crise migraineuse selon critère IHS	<p>Diminution de la douleur à 2h et la différence d'intensité de la douleur à 2h</p>	<ul style="list-style-type: none"> Diff des symptômes associés de 3min à 6h par rapport à la base Disparition de symptômes associés à 2h et 6h Diminution de la douleur à 6h Diff d'intensité et diminution de la douleur à 6h Disparition de la douleur à 2h et 6h SPID TOTPAR TTT de secours à 6h Vomissement à 6h EI

	Population		Intervention et comparateur	Migraines traitées	Critères (Outcome)	
	Inclusion	Exclusion			CJP	CJS
Kellstein et al (3)	<ul style="list-style-type: none"> > 12ans Diag mgr selon IHS > 1 an Mgr d'intensité modérée si non traitée 1-8 mgr/ mois > 1 an Mgr apparu < 50ans Diminution douleur avec TTT vente libre 	<ul style="list-style-type: none"> Autre Céphalée ATCD usage chronique analgésique, AINS, hypo/sédatifs ATCD addiction Hypersensibilité ou CI AINS Mgr fréquemment associé à des vomissements (plus de 20%) Mgr avec impact sévère tâche quotidienne Changement des céphalées Blessure tête ou cou 	<p>4 groupes 1 : 1 : 1 : 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibuprofène 200mg Ibuprofène 400mg Ibuprofène 600mg Placebo 	1 crise migraineuse modérée à sévère	Diminution de la douleur à 2h	<ul style="list-style-type: none"> Soulagement de la douleur dans le temps (PPR) Temps de réponse et de disparition de la douleur Evaluation globale à 8h Impact sur les activités quotidiennes à 2, 4, 6 et 8h Disparition des symptômes associés à 1h, 2 et 4h Utilisation d'un médicament de secours dans le temps Récidive de migraine dans les 24h Diminution et disparition de la douleur dans le temps PID
Diener et al (4)	<ul style="list-style-type: none"> 18-65 ans Dia Mgr selon IHS Mgr > 1 ans 1-6 mgr par mois 	<ul style="list-style-type: none"> Participation à autre étude < 1 mois Autre céphalée Hypersensibilité aux AINS Ulçère gastroduodénale ou saignement Coagulopathie Maladie hépatique, rénale, pulmonaire, CV ou cérébral Maladie neurologique HTA TTT interagissant avec IBU ou zolmitriptan Maladie coronaire ou ATCD infarctus Addiction Grossesse, allaitement, risque de grossesse 	<p>Chaque participant a reçu les 3 traitements ou le placebo associé</p> <ul style="list-style-type: none"> Tablette aspirine effervescent ou placebo Ibuprofène ou placebo Sumatriptan ou placebo correspondant 	3 crises migraineuses durant les 3 mois de l'étude Intervalle minimum de 48h ente chaque prise de médicament	Diminution de la douleur dans les 2h (calculé à 30min, 1h, 1h30 et 2h).	<ul style="list-style-type: none"> Disparition de la douleur à 2h Diminution des nausées dans les 2h Diminution des symptômes associés dans les 2h Utilisation d'un traitement de secours Récidive des migraines dans les 24h

	Population		Intervention et comparateur	Migraines traitées	Critères (Outcome)	
	Inclusion	Exclusion			CJP	CJS
Misra et al (5)	<ul style="list-style-type: none"> 16-58 ans Diag de mgr selon IHS < 8 mgr/mois 	<ul style="list-style-type: none"> Mgr faible intensité >8mgr/mois et/ou fréquemment associé à des vomissements Allergie médicamenteuse HTA non contrôlée Insuffisance hépatique ou rénale Maladie CV, pulmonaire, psychiatrique ou neuro Grossesse, allaitement, risque de grossesse 	<p>3 groupes 1 : 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> Rizatriptan 10mg Ibuprofène 400mg Placebo 	1 crise migraineuse modérée à sévère	Diminution de la douleur à 2h	<ul style="list-style-type: none"> Symptômes associés à 2h Handicap fonctionnel à 2h Disparition de la douleur à 2h EI
Misra, Jose et al (6)	<ul style="list-style-type: none"> 16-62 ans Diag de mgr selon IHS Mgr depuis > 1an 2-6 mgr/mois 	Aucun	<p>3 groupes 1 : 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> Rofécoxib 10mg Ibuprofène 400mg Placebo 	1 crise migraineuse modérée à sévère		<ul style="list-style-type: none"> Disparition des symptômes associés Absence de récurrence de migraine dans les 24 EI
L Ellis et al (7)	<ul style="list-style-type: none"> >18 ans Mgr récidivante et unilatérale et/ou avec ou sans aura et/ou avec nausées/vom et/ou avec changement d'humeur et/ou avec photophobie 	<ul style="list-style-type: none"> TTT IMAO ATCD pheochromocytome ou épilepsie TTT pouvant induire syndrome extrapyramidal Grossesse ou allaitement 	<p>4 groupes</p> <ul style="list-style-type: none"> Métoclopramide IV + IBU 600mg per os Métoclopramide IV + placebo per os Placebo IV + IBU 600mg per os Placebo IV + placebo per os 	/	Evaluation de la douleur et des nausées à 0,30 et 60 minutes	Aucun

	Population		Intervention et comparateur	Migraines traitées	Critères (Outcome)	
	Inclusion	Exclusion			CJP	CJS
Kannianen et al (8)	<ul style="list-style-type: none"> Pas de description 	<ul style="list-style-type: none"> Pas de description 	<p>Etude crossover évaluant l'ibuprofène 800mg (+400mg au besoin) versus placebo 20 commencent à l'ibuprofène et 20 avec placebo</p>	<p>Pas de description</p>	<p>Pas de distinction entre CJP et CJS</p> <ul style="list-style-type: none"> Existence de prodromes et leurs détails Type de migraine Intensité des migraines Nausées et/ou vomissement Capacité fonctionnelle Efficacité du traitement Utilisation d'un médicament de secours EI Durée des crises migraineuses et leurs durées 	
Sandrini et al (9)	<ul style="list-style-type: none"> 18-65 ans Diag de mgr selon IHS ATCD mgr sans aura depuis > 1ans 2-6 mgr/mois 	<ul style="list-style-type: none"> Pas de description 	<p>Etude crossover évaluant l'ibuprofène-arginine (ibuprofène soluble) 400mg versus placebo</p>	<p>2 crises migraineuses consécutives</p>	<p>Pas de distinction entre CJP et CJS</p> <ul style="list-style-type: none"> Intensité de la douleur (PI) Différence d'intensité de la douleur (PID) La somme de différence d'intensité de la douleur (SPID) Evaluation subjective de la réduction de la douleur La somme des scores de la réduction de la douleur (TOTPAR) L'air sous la courbe du PID 	
Kloster et al (10)	<ul style="list-style-type: none"> 18-70 ans Diag de mgr selon IHS ATCD de mgr avec ou sans aura depuis > 1 ans 2-8 mgr/ mois 	<ul style="list-style-type: none"> Grossesse, allaitement, risque de grossesse Autre céphalée Maladie rénale, hépatique, CV, ulcère gastrique Allergie AINS 	<p>Etude cross over multicentrique évaluant l'ibuprofène 1200mg versus placebo</p>	<p>6 crises migraineuses</p>	<p>Pas de distinction entre CJP et CJS</p> <ul style="list-style-type: none"> Durée des mgr Sévérité des mgr Sévérité des nausées Diminution des vomissements et photophobie Utilisation d'un médicament de secours EI 	

	Population		Intervention et comparateur	Migraines traitées	Critères (Outcome)	
	Inclusion	Exclusion			CJP	CJS
Goldstein et al (11)	<ul style="list-style-type: none"> > 18 ans Diag de mgr selon IHS Une mgr/2 mois au minimum <7 mgr/mois 	<ul style="list-style-type: none"> Mgr provoqué ou aggravé par traumatisme crânien ou cervicale Autre céphalée Utilisation analgésique >12 jours/mois 	<p>3 groupes 3 : 3 : 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Aspirine + paracétamol + caféine 10mg Ibuprofène 200mg Placebo 	<p>1 crise migraineuse modérée à sévère</p>	<p>Score TOTPAR2 qui correspond à la somme pondérale du score de la réduction de la douleur (=PAR score) à 2 heures.</p>	<p>TOTPAR 4</p> <ul style="list-style-type: none"> Différence d'intensité de la douleur (PID) La somme de différence d'intensité de la douleur (SPID) Réduction de la douleur à 2h Disparition de la douleur à 2h Utilisation d'un médicament de secours à 2 heures EI

Mgr : migraine ; vom = vomissement ; CV = cardiovasculaire ; IBU = ibuprofène ; Diag = Diagnostic

Annexe 6, suite : résultats

	Patients analysés		CJS (pour ibuprofène vs Placebo)								
	Ibuprofène	Placebo	CJP (pour ibuprofène vs Placebo)	Diminution de la douleur à 2h	Utilisation d'un médicament de secours dans les 24h	Pas de photophobie à 2h	Pas de phonophobie à 2h	Résolution du handicap fonctionnel à 2h	Disparition ou diminution des nausées à 2h	EI	Ei : douleur abdominale
Saper et al (1)	189	197	57,7% vs 30,5% ; p<0,001	23,8% vs 5,3% ; p<0,001	54,5% vs 70,5% ; p<0,001	50,2% vs 34,7% ; p<0,01	61,4% vs 40,6% ; p<0,001	39,7% vs 17,1% ; p<0,001	71,9% vs 57,7% ; p<0,001	28,1% vs 27,8% ; p non significatif	1,03% vs 1,51% ; p non significatif
Codispoti et al (2)	439 : 216 (200mg) 223 (400mg)	221	41,7%, 40,8% pour 200mg et 400mg respct vs 28% pour le placebo ; p<0,05	34%, 31% pour 200mg et 400mg respct vs 7,7% pour le placebo ; p<0,05	37% et 40,8% pour 200mg et 400mg respct vs 48,4% pour le placebo ; non significatif	21,4%, 18,1% pour 200 mg et 400mg respct vs 15,1% pour le placebo ; non significatif	23,7%, 24,3% pour 200mg et 400mg respct vs 16,7% pour le placebo ; non significatif	21,1%, 17,9% pour 200mg et 400mg respct vs 12,9% pour le placebo ; p<0,05 pour 200mg et non significatif pour 400mg	39,8%, 41% pour 200mg et 400mg respct vs 31,1% pour le placebo ; p non significatif	32,9%, 34,5% pour 200mg et 400mg respct vs 37,1% pour le placebo ; p non significatif	1,4%, 0,9% pour 200mg et 400mg respct vs le placebo ; p non significatif
Kellstein et al (3)	592 (ITT) 587 (PP) 198 (200mg) + 191 (400mg) + 198 (600mg)	143(ITT) 142(PP)	64,1%, 72,3%, 71,7% pour 200mg, 400mg et 600mg respct vs 50% pour le placebo ; p<0,01	25,3%, 27,7%, 29,3% pour 200mg, 400mg et 600mg respct vs 13,4% pour le placebo ; p<0,01	16,7%, 13,1%, 13,6% pour 200mg, 400mg et 600mg respct vs 30,3% pour le placebo ; p non disponible	32,5%, 40,8% et 39,4% pour 200mg, 400mg et 600mg respct vs 23,9% pour le placebo ; p<0,001 pour 400mg et p non significatif pour 200mg	38,6%, 41,9% et 41,4% pour 200mg, 400mg et 600mg respct vs 29,6% pour le placebo ; p<0,05 pour 400mg et significatif pour 200mg	72,7%, 76,3% et 73% pour 200mg, 400mg et 600mg respct vs 54,9% pour le placebo ; p<0,001	78,7%, 82,2%, 74,4% pour 200mg, 400mg et 600mg respct vs 71,1% pour le placebo ; p<0,05 pour 400mg et p non significatif pour 200 et 600mg	9,5%, 13,5%, 16,1% pour 200mg, 400mg et 600mg respct vs 13,3% pour le placebo ; p non significatif	1%, 2,6%, 1% pour 200mg, 400mg et 600mg respct vs 0% pour le placebo ; p non significatif

	Patients analysés		CJS (pour ibuprofène vs Placebo)									
	Ibuprofène	Placebo	CJP (pour ibuprofène vs Placebo)	Diminution de la douleur à 2h	Utilisation d'un médicament de secours dans les 24h	Pas de photophobie à 2h	Pas de phonophobie à 2h	Résolution du handicap fonctionnel à 2h	Disparition ou diminution des nausées à 2h	EI	EI : douleur abdominale	
Diener et al (4)	211 (400mg)	222	60,2% vs 30,2% ; p<0,05	33,2% vs 12,6% ; p<0,05	41% vs 66% ; p<0,0001	65,2% vs 49,3% ; p<0,05	69,4% vs 46,1% ; p<0,05	Non disponible	66% vs 56% ; p non significatif	12% vs 14% ; p non disponible	Non disponible	
Misra et al (5)	52 (400mg)	50	53,8% vs 8% ; p non disponible	30,8% vs 2% ; p non disponible	46,1% vs 92% ; p<0,0001	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	15,4% vs 6% ; p non disponible	15,4% vs 6% ; p non disponible	
Misra, Jose et al (6)	35	33	55,6% vs 9,1% ; p non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	
L Ellis et al (7)	10 (600mg)	10	Non disponible	Non disponible	70% vs 80% ; p non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	
Kanniane n et al (8)	27	27	Non disponible	Non disponible	22% vs 81% ; p<0,001	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	
Sandrini et al (9)	29	29	51,7% vs 6,9% ; p<0,01	Non disponible	31% vs 48,3% ; p non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	13,8% vs 17,2% ; p non disponible	Non disponible	
Kloster et al (10)	73	73	Non disponible	Non disponible	25,6% vs 57,5% ; p=0,007	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	
Goldstein et al	669	221	62% vs donnée non disponible, p<0,046	27,93% vs 24,09% ; p non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	5,08% vs 5,4% ; p non significatif	0,3% vs 0,45% ; p non significatif	

rspt = respectivement

7. Annexe 7 : analyses des risques de biais des différents essais selon le modèle RoB2

Kloster et al. ; 1992

1. Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Double aveugle respecté :
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	"Three attacks were randomly treated with ibuprofen and three with placebo" "Ibuprofen and placebo were of identical size and shapes"
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	NI	Pas d'information sur les compositions des groupes.
Risk of bias judgement	Low	
S. Bias arising from period and carryover effects		
S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	73 attaques traitées par ibuprofen et 73 attaques traitées par placebo.
S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	NI	Pas d'information sur les délais de carence.
Risk of bias judgement	Some concerns	
2. Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Les participants ne connaissent pas leurs bras de traitement. : "Double-blind study", "Ibuprofen and placebo tablets were of identical size and shape"
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PN	Pas d'éléments montrant un non-respect du double aveugle.
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	N	"Eleven dropped-out [...], six because they did not have a sufficient number of attacks, two did not want placebo because of severe attacks, one experienced no effect of treatment, one became pregnant and one suffered of an acute infection", "25 patients completed the study and were included in the statistical analyses". Donc 36 randomisés, 25 analysés. Sur les 11 non analysés, 2 posent problème (celui qui n'a pas ressenti d'effet du traitement et celui qui a eu une infection sévère).
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	2 patients non analysés sur 36 randomisés peuvent modifier le résultat final. Cependant, le p étant largement inférieur à 0.05 pour tous les CJP, on considère que ces 2 patients n'auraient pas changé le résultat final.
Risk of bias judgement	Some concerns	
3. Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	« 11 dropped out before they completed four treated attacks ». Nous n'avons aucune information pour le résultat de ces 11 patients, il s'agit de données manquantes.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	Il n'y a pas eu de méthode corrigeant ce biais (comme une méthode d'imputation des données manquantes), ni d'analyse de sensibilité.
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Y	« Six because they did not have a sufficient number of attacks » : pas en lien avec le CJP, pas de biais, « two did not want placebo because of severe attacks » : pas en lien avec le traitement pris, donc pas de biais, « one experienced no effect of treatment » : risque de modification du résultat final car pas pris en compte dans les analyses car lié au critère de jugement, one became pregnant : pas de biais, « one suffered of an acute infection, possiblement lié au bras de traitement pris, donc peut fausser les résultats en lien avec le CJP. 3.4 : Il est probable que les données manquantes soient en lien avec le traitement pris.
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Y	
Risk of bias judgement	High	
4. Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Un agenda a été donné aux participants pour une autoévaluation, c'est une méthode de mesure appropriée.
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Dans cette étude chaque séquence a la même méthode de mesure, elle reste indifférenciée s'il s'agit du bras traitement ou contrôle.

4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Ici les patients étaient leurs propres évaluateurs (auto-évaluation sur un agenda). Ils étaient en aveugle de l'ibuprofène ou du placebo pris (même emballage et comprimé). Même chose pour l'assesseur qui reçoit l'agenda, il ne connaît pas le bras pris.
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
5. Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Pas de protocole, étude antérieure à 2006. On se base sur la partie méthode de l'article. Les critères de jugement préspecifiés étudiés étaient : « the duration of the attack, the severity of headache and nausea (0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe), the occurrence of vomiting, photophobia or dizziness, the maximal degree of headache. » On les retrouve tous analysés dans la partie résultats.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Chaque critère de jugement a été mesuré avec une unique méthode de mesure (par exemple pour la durée des attaques il s'agit d'une médiane de durée).
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	High	

Goldstein et al. ; 2006

1. Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Double aveugle respecté : « Qualified patients were randomly assigned (3:3:1 ratio) », « Unbranded and dummy tablets »
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	« The 3 treatment groups had similar demographic profiles and migraine histories »
Risk of bias judgement	Low	
2. Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	« Patients received double blinded study medication containing a single, four tablet dose consisting of active treatment + placebo treatment » « All treatment information remained blinded until all queries were resolved »
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	N	1714 patients randomisés, 1555 analysés pour l'étude d'efficacité. Sur les 159 non analysés, 155 le sont pour des raisons valables (pas de migraine pendant la durée de l'étude ou perdu de vue avant d'avoir pris un traitement). Les 4 restants n'ont pas été analysés sans raison valable. L'analyse n'est pas en ITT.
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	N	Faible proportion de patients non analysés (0.3%) et les résultats sont largement significatifs ($p < 0.05$), les patients non analysés sans raison valable n'ont pas d'impact sur le résultat final.
Risk of bias judgement	Some concerns	
3. Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Le nombre de données manquantes est conséquente par rapport au patients randomisés initialement, on passe de 1714 patients randomisés à 1555 patients analysés.

3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	Pas d'analyse de sensibilité réalisée dans cette étude, il n'y a donc aucune preuve.
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NI	Les données manquantes ont des raisons qui ne sont pas liées au critère de jugement principal : "32+27+7 = No HA (headache)", "36+38+15 = lost to follow up, avant d'avoir pu prendre un seul comprimé". Pour eux, ce n'est pas un problème de données manquantes. Mais "4 patients completed only the baseline assessment in the diary" = on ne sait pas pourquoi (événement indésirable ? mauvaise efficacité ?). Cependant, très peu de PDV proportionnellement au nombre de participants total. De plus ils sont répartis de façon égale dans les groupes. Il est donc peu probable que ces perdus de vues soient en lien avec la prise du traitement.
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN	
Risk of bias judgement	Some concerns	
4. Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	La méthode pour mesurer le critère de jugement est adéquate : c'est un agenda que les patients remplissent avec des scores selon leurs ressentis. Les échelles utilisées sont valides.
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Les auteurs ont évalué le critère de jugement de la même manière dans les 3 bras. C'est le même agenda pour chaque participant, peu importe son bras de traitement.
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	« All treatment information remained blinded until all queries were resolved and the database was locked ». Les assesseurs (ici les patients puisqu'ils sont des auto-assesseurs) n'ont pas pu être au courant du bras de traitement dans lequel ils étaient.
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
5. Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	La date de publication est antérieure à 2006. La rédaction d'un protocole n'était pas obligatoire à cette période. Nous n'avons ni accès à un plan d'analyse statistique, ni à un protocole, ni au registre. On raisonne donc avec ce qui est décrit dans la partie méthode de l'article. "the prospectively defined primary efficacy endpoint was the TOTPAR2". Ils définissent également les critères de jugement secondaires. Tous les critères de jugement annoncés dans la partie méthode sont analysés dans la partie résultat.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Les critères de jugement sont mesurés avec des mesures qui sont uniques (par exemple TOTPAR2 est analysé avec un échelle de la réduction de la douleur allant de 0 à 4). Il n'y a pas d'autres mesures utilisées.
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
Risk of bias judgement	Low	
Overall bias		
Some concerns		

Codispoti et al. ; 2001

1. Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	« Each patient was sequentially assigned to double-blind study medication according to a McNeil computer generated randomization code allocated in blocks of six » « Neither the patients, the investigators, nor personnel directly involved in monitoring the study or reviewing the data knew the treatment assignments until the code was broken and the data were analyzed. »
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Les compositions des 3 groupes sont équilibrées (tableau 1 de l'article). Hormis pour un paramètre avec un résultat statistiquement différent. Il s'agit de la répartition des femmes, avec sensiblement moins de femmes dans le groupe ibuprofen 200mg (P=0.024 donc inférieur à 0.05). Cette différence est compatible avec le hasard et est isolée. Ce n'est donc pas dû à une erreur de randomisation.
Risk of bias judgement	Low	
2. Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	« Patients in all three treatment groups received a blister card containing two tablets that were identical in color, size, and shape. The treatment blind was not broken for any patient during the study. » « Neither the patients, the investigators, nor personnel directly involved in monitoring the study or reviewing the data knew the treatment assignments until the code was broken and the data were analyzed. »
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	

2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	N	Sur les 721 patients randomisés, 61 n'ont pas été analysés (notamment pas de migraine ou pas de traitement pris), dont 14 pour une raison inconnue.
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	N	On considère que ces 14 patients non analysés n'ont pas d'influence sur le résultat final pour 3 raisons, leur faible nombre par rapport au nombre total de participants (1.9%), leur répartition est identique entre chaque groupe et le fait que les résultats soient largement significatifs ($p < 0.05$)
Risk of bias judgement	Some concerns	
3. Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Les résultats sont disponibles pour 660 participants sur les 721 randomisés.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	Non car les auteurs n'utilisent pas de méthode de supplémentation des données manquantes ou d'analyse de sensibilité.
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Y	Les données manquantes peuvent être en lien avec l'état de santé des participants pour 14 patients sur les 721 randomisés : "unavailable to follow-up". Il se peut que ces participants aient eu des effets secondaires liés au bras de traitement. La cause des perdus de vues peut donc dépendre de la vraie valeur du jugement principal. Les 47 perdus de vues restants ("did not take medication") ne peuvent pas être en lien avec l'état de santé des participants selon le bras de traitement assigné. 3.4 : Les perdus de vues pouvant dépendre de la vraie valeur du critère de jugement principal ont un nombre similaire dans chaque bras (5:4:5). La cause de ces perdus de vue n'est pas évoquée. On conclut que les causes des perdus de vue ne sont probablement pas liées à la vraie valeur du critère de jugement principal.
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN	
Risk of bias judgement	Some concerns	
4. Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	La méthode de mesure est une base de données tenu par les participants, elle est donc appropriée.
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Il s'agit de la même méthode de mesure entre les différents groupes d'intervention pendant toute la durée de l'étude.
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	« Neither the patients, the investigators, nor personnel directly involved in monitoring the study or reviewing the data knew the treatment assignments until the code was broken and the data were analyzed. » Les assessesurs (ici les patients puisqu'ils sont des auto-assessesurs) n'ont pas pu être au courant du bras de traitement dans lequel ils étaient.
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
5. Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	La date de publication est antérieure à 2006 (2001). La rédaction d'un protocole n'était pas obligatoire à cette période. Nous n'avons ni accès à un plan d'analyse statistique, ni à un protocole, ni au registre. On raisonne donc avec ce qui est décrit dans la partie méthode de l'article. Les critères de jugements (2 principaux) sont donnés dans la partie méthode et sont tous analysés.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Chaque critère de jugement est mesuré avec des méthodes uniques (par exemple une échelle allant de 0 à 3 pour la réduction de la douleur)
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
Risk of bias judgement	Low	
Overall bias		
Some concerns		

Kellstein et al. ; 2001

1. Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	« randomized » sans plus d'informations, donc NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	Les participants n'ont pas pu connaître leurs bras de traitement, les différentes doses d'ibuprofène ou la dose de placebo étaient délivrées sous la même forme.
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Les groupes du tableau 3 sont équilibrés. Page 4 : "the 4 groups were comparable for all demographics variables." Il existe cependant une exception concernant le nombre de patients ayant des nausées associées à des maux de têtes qui sont moins nombreux dans le groupe ibuprofène 400. Page 5 : "however this was not considered clinically relevant" Cette différence unique sur l'ensemble des critères peut être considérée comme compatible avec le hasard car isolée.
Risk of bias judgement	Low	
2. Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Etude en double aveugle, les participants n'étaient pas au courant de leur bras de traitement.
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	Les investigateurs n'étaient pas au courant du bras de traitement (agenda standardisé peu importe le bras de traitement). Page 3 : « double blind conditions »
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	N	972 sujets ont été inclus et randomisés. 237 n'ont pas pris le médicament ou bien ont été perdus de vue avant de prendre un médicament (la majorité n'a pas eu de migraine éligible pendant les 8 semaines de l'étude). Sur les 735 individus restants, 6 n'ont pas rempli le l'agenda (on ne connaît pas la cause). Sur 972 sujets randomisés, 6 ne sont pas analysés sans raison valable. Donc pas ITT.
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	N	Ces 6 patients ne changeront pas le résultat final. D'une part car ils sont proportionnellement très peu (0.6% des participants randomisés) et car les résultats sont largement significatifs ($p < 0.05$).
Risk of bias judgement	Some concerns	
3. Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Il y a des données manquantes pour un nombre significatif de participants : 243 sur 972.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	Il n'y a pas eu d'analyse de sensibilité ou de méthode de supplémentation des données manquantes
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NI	Sur les 243 PDV, « 237 patients n'ont pas pris le médicament ou ont été perdus de vue ». Les auteurs indiquent que la majorité n'ont pas pris de traitement, sans plus de précision. Donc on ne sait pas le nombre de réel de perdus de vue. 6 patients n'ont pas rempli totalement leur agenda sur la durée de l'étude (effets indésirables ? manque d'efficacité ?). 3.4 La proportion des données manquantes est homogène entre les groupes, on suppose donc que ce manque de donnée n'est pas lié à la vraie valeur du CJP.
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN	
Risk of bias judgement	Some concerns	
4. Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	La méthode de mesure était commune à tous les participants, un agenda pour rapporter un score et des durées (détails page 3)
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Il s'agissait du même support pour tous les participants.
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Les évaluateurs (ici les patients) ne pouvaient pas être au courant du bras de leur traitement car les agendas étaient les mêmes pour chaque groupe.
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	

5. Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Pas de protocole disponible. L'étude date de 2000 donc avant 2006, les protocoles n'étaient pas obligatoires. On se base donc sur ce que les auteurs décrivent dans la partie méthode. Les critères de jugement analysés sont précisés, et analysés dans la partie résultats.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Les méthodes de mesures pour chaque critères sont uniques. Par exemple la CJP a été évalué à l'aide d'une échelle allant de 0 à 3.
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Some concerns	

Diener et al. ; 2004

1. Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	« Treatment order was assigned by a predetermined randomization code »
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	« double dummy design »
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Les groupes dans le tableau 1 montrent une randomisation correcte, ils sont de même composition, « no baseline characteristic differences between treatment groups were found »
Risk of bias judgement	Low	
S. Bias arising from period and carryover effects		
S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	222 dans le bras ASA, 212 dans le bras Ibuprofen, 226 dans le bras sumatriptan, 222 dans le bras placebo
S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	Y	"Patients were instructed to leave a minimum of 48h between consecutive study treatments to ensure that a new attack and not migraine recurrence was treated"
Risk of bias judgement	Low	
2. Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Les participants n'étaient pas au courant de leurs affectations durant le traitement (page 2 partie study design) : l'étude a été réalisé en double aveugle avec l'utilisation de placebo ayant la meme composition que les traitements : des tablettes ou des capsules.
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	Les investigateurs n'étaient pas non plus au courant : étude réalisé en double aveugle comme noté à la page 2. De plus les taux d'incidences des effets secondaires n'ont pas permis aux investigateurs de savoir quelles molecules ont été prises par les patient (pas d'effets secondaires spécifiques à telle ou telle molécule : justification page 7 " Safety").
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	356 randomisés, parmi eux 43 n'ont pas pris un des traitements et 1 seul a été exclu car il n'a pas rendu son journal. Les 43 patients randomisés non analysés sont exclus pour une raison extérieure au bras de traitement auquel ils appartiennent. Cependant, le patient qui n'a pas rendu son agenda a été randomisé et non analysé sans raison valable. On considère ici que l'analyse est appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention : dans la partie résultat on constate que l'efficacité du traitement a un $p < 0.0001$ et que cet individu n'aurait pas pu à lui seul changer le résultat final.
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
3. Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Sur les 356 patients randomisés, il manque des données pour 43 patients qui n'ont pas pris le traitement et pour 1 patient qui n'a pas complété tout son agenda, donc N.

3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	Pas d'analyse de sensibilité ou de méthode d'imputation des données manquantes.
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	N	Les 43 patients qui n'ont pas pris de traitement ont des données manquantes dues une cause extérieure à la vraie valeur du critère de jugement principal. Cependant 1 seul participant a décidé de ne pas rendre son agenda, le p étant <0.0001, cet unique perdu de vue n'a aucun incidence sur le résultat final.
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
4. Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Les patients remplissaient un agenda avec des scores et des durées, avec des règles strictes et immuables (précisions page 3 de l'article). La méthode est appropriée.
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	La méthode est identique tout le long de l'étude, pour tous les bras de traitement.
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Les patients étant des auto-évaluateurs et étant en aveugle, ils ne pouvaient pas connaître leurs bras de traitement.
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
5. Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Pas de protocole disponible sur clinical trials. Article publié avant 2006, on se base donc sur la partie méthode. Tous les critères sont définis à priori. Tous les résultats sont disponibles dans la partie results (tableau 4 et 5).
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Des méthodes de mesures uniques ont été utilisées. La méthode de mesure utilisée est une échelle de mesure allant de 0 à 3
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Low	

Misra et al. ; 2007

1. Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	« the patients were randomized into rizatriptan ibuprofen and placebo using computer-generated random numbers ». On suppose que la randomisation a été dissimulée jusqu'au recrutement des participants : explication page 5 « effort were made to blind the randomising and evaluating investigators and medication was provided in identical packets" »
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Dans le tableau 1 on voit que les groupes sont équilibrés, sans différence significative calculée entre eux. Page 2 : « the demographic and clinical variables of these groups were not significantly different »
Risk of bias judgement	Low	
2. Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	« The patients were advised to take study medication (rizatriptan 10 mg, ibuprofen 400 mg or placebo) if the headache was moderate to severe provided in identical packets. » et « Efforts were made to blind the randomising and evaluating investigators and medication was provided in identical packets to eliminate bias. » 2.2 : « randomisation was done by one investigator and evaluation by another ». Cependant, il y avait une utilisation beaucoup plus importante du médicament de secours dans le groupe placebo (piroxicam) que dans les autres groupes ce que qui aurait pu faire deviner le groupe aux évaluateurs. Mais ce n'est pas un effet secondaire spécifique au placebo, donc PN.
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PN	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	N	Sur le tableau 1 on voit 165 patients randomisés, dont 10 ne sont pas analysés car perdus de vue. Il n'y a aucune justification, on ne sait pas pourquoi ils sont perdus de vue (effets secondaires ? pas assez d'efficacité ?). Il y a donc possiblement un biais d'attrition.

2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	Le faible nombre de PDV (10 sur 165, soit 6% de l'effectif randomisé) et leur répartition égale dans le 3 groupes nous fait dire que le risque que cela influe sur le résultat final est faible.
Risk of bias judgement	Some concerns	
3. Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Données manquantes pour 10 participants sur les 165 randomisés, soit 6% de l'effectif total. On considère selon le protocole ROB2 qu'aux alentours de 5% de données manquantes, la proportion est acceptable et ne modifiera pas le résultat final.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
4. Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	« The patients were asked to record [...] before and after 2h medication in a headache diary ». Il s'agit d'une méthode de mesure appropriée.
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Même méthode pour les 3 groupes
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Ici les patients sont les auto-évaluateurs. Ces derniers étant en aveugle, ils n'étaient pas au courant de leur appartenance à un bras d'intervention.
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
5. Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	L'étude date de 2007 mais aucun protocole disponible. On se base donc sur ce que les auteurs décrivent dans la partie méthode. Les critères de jugement sont précisés, et bien analysés dans la partie résultats.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	Une seule façon de mesurer chaque critère de jugement est utilisée. Par exemple pour le CJP on utilise une échelle de sévérité allant de 0 à 3.
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Some concerns	

Saper et al. ; 2006

1. Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	« Eligible patients were randomized at the end of the prestudy visit at 1:1:1 ratio, according to a computer generated randomization schedule ». De plus, la séquence a été dissimulée aux participants avec l'utilisation de bouteilles factices et similaires pour chacun des traitements : page 2 « triple dummy design ».
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Pas de différence significative entre les groupes dans le tableau 1 et comme précisé à la page 5.
Risk of bias judgement	Low	
2. Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Etude en double aveugle. « Patients received three bottles of study medication, filled in a triple-dummy design (for patients assigned to active treatment, one bottle contained the active treatment and the other

2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PN	two bottles contained placebo tablets each visually matching the other two active treatments; for patients assigned to placebo all bottles contained placebo tablets visually matching the three active treatments) ». Cependant, il y a plus d'effets secondaires dans le groupe du rofecoxib 50mg que dans le groupe placebo ce qui pourrait casser l'aveugle pour les investigateurs. Mais il est indiqué qu'il n'y a avait pas d'effet secondaire spécifique pour expliquer cette différence « but no single specific adverse experience accounted for this difference », donc PN.
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	N	Table 1 : sur les 957 patients randomisés 783 ont pris la médication dont 32 perdus de vue avant l'analyse => les auteurs ne donnent pas la raison de ces 32 PDV (manque d'efficacité ? effets indésirables ?). Il s'agit d'une étude per protocole, il existe un biais d'attrition.
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	Le nombre de perdus de vue est faible (32 sur 783 soit 4% de l'effectif). Il est bien réparti entre les groupes. Ces PDV ont donc peu de chance de faire évoluer le résultat final de l'étude, d'autant plus que les p sont <<0.05
Risk of bias judgement	Some concerns	
3. Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Sur les 957 patients randomisés, 751 ont été analysés. 174 n'ont pas pris la molécule et 32 ont été perdus de vue. Nous n'avons aucune données pour ces participants (page 5 et tableau 1).
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	Les auteurs ont réalisé une analyse d'imputation des données manquantes : (p3) "missing data at particular time point were estimated by carrying forward the preceding data". Mais ils ne l'ont utilisé que pour les données manquantes des patients analysés (ceux qui ont pris le médicament). Cependant, ils n'ont pas utilisé cette méthode pour les 32 perdus de vue initiaux.
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NI	Nous n'avons aucune information sur la cause des perdus de vues, c'est donc possible qu'il soit lié à la prise d'un des bras de traitement. 3.4 Très peu de PDV proportionnellement au nombre de participants total. De plus ils sont répartis de façon égale dans les groupes. Il est donc peu probable que ces perdus de vues soient en lien avec la prise du traitement.
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN	
Risk of bias judgement	Some concerns	
4. Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Il s'agit d'un agenda autorempli par les patients, il s'agit d'une méthode appropriée : « Efficacy measures were obtained from data recorded by the patient on a migraine diary card immediately before study drug intake (hour 0) and at prespecified time points over the next 24 hours. »
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Même méthode de mesure pour tous les groupes
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Les patients sont les auto-évaluateurs. Ces derniers étant en aveugle, ils n'étaient pas au courant de leur appartenance à un bras d'intervention.
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
5. Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Pas de protocole disponible. L'étude date de 2005 donc avant 2006, les protocoles n'étaient pas obligatoires. On se base donc sur ce que les auteurs décrivent dans la partie méthode. Les critères de jugement analysés sont précisés, et analysés dans la partie résultats.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Résultats disponibles pour le critère de jugement principal (diminution de la douleur à 2h) et pour les critères de jugement secondaires. Critère de mesure unique.
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
Risk of bias judgement	Low	
Overall bias		
Some concerns		

Misra et al. ; 2004

1. Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	« The patients were randomized using random number tables into three groups »
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	NI	Aucune information sur les groupes dans la partie méthode, pas de tableau de comparaison, NI
Risk of bias judgement	Low	
2. Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Les paquets sont identiques, donc les patients sont en aveugle. Par contre, les pilules sont différentes, les investigateurs peuvent donc connaître le bras de traitement d'un participant. Il ne s'agit pas de double aveugle. Les auteurs l'admettent en fin d'article dans la partie discussion : « Our patients received identical drug packets, although the appearance of the drugs was not similar ».
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	N	Non ce n'est pas du au contexte. Les investigateurs auraient du proposer des comprimés similaires, ce biais était contrôlable.
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	N	Dans la figure 1 on voit que sur les 124 patients randomisés, 23 ont été perdus de vues. Aucune justification n'est donnée. Il ne s'agit donc pas d'une étude en intention de traiter.
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	Le nombre de perdus de vue est identique dans chaque groupe comme ils le précisent dans l'article : « The clinical characteristics—that is, age, sex, severity of pain, and associated symptoms—of the patients who were lost to follow up were not significantly different from the study group. ». Ces perdus de vues n'ont donc probablement pas d'impact sur le résultat final.
Risk of bias judgement	Some concerns	
3. Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Sur 124 patients randomisés, 23 patients sont perdus de vue sans données disponibles.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	Pas d'analyse de sensibilité ou de méthode d'imputation des données manquantes.
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NI	Les perdus de vue le sont pour cause inconnue. Il est possible que certains participants aient quitté l'étude par manque d'efficacité de leur bras de traitement. Les données manquantes peuvent donc être en lien avec la vraie valeur du jugement principal. 3.4 Cependant, le nombre de perdus de vue est faible par rapport au nombre de patients randomisés, et la répartition est équilibrée entre les 3 groupes (9 du groupe rofecoxib, 6 du groupe ibuprofen, 8 du groupe placebo)
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN	
Risk of bias judgement	Some concerns	
4. Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	« the patients were asked to maintain a headache diary and instructed to note the headach severity [...] before and after te treatment ». Les patients remplissent un agenda, la méthode de mesure est appropriée ».
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Il s'agit de la même méthode pour les 3 groupes.
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Les patients sont auto-évaluateurs, ils sont en aveugle et ne peuvent pas connaître le bras de traitement pris.
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
5. Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that	PY	Pas de protocole enregistré sur clinical trials (étude de 2003). Dans la partie méthode, le protocole est bien décrit et les critères de jugement préspecifiés. Les résultats des 3 critères de jugement présentés dans la partie méthode sont donnés dans la partie résultat

was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	Les critères de jugement sont analysés avec des mesures uniques respectivement. Dans cette étude, des échelles de score.
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Some concerns	

Ellis et al. ; 1993

1. Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	« this randomized study » et « double blind study » sans informations supplémentaires
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	NI	
Risk of bias judgement	Low	
2. Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Les participants sont en aveugle, les traitements reçus ont des formes identiques. « They were concurrently given a tablet to take orally that contained either 600 mg ibuprofen or an identical-appearing placebo. » Les investigateurs ne sont probablement pas au courant de la solution IV qu'ils donnent aux patients (placebo avec un solution de salé isotonique ou metoclopramide). Les auteurs n'indiquent pas les détails, mais indiquent bien que l'étude est en double aveugle. PN
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PN	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	40 patients randomisés, 40 patients analysés. Il n'y a aucun perdu de vue non analysé.
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
3. Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Tous les patients randomisés ont des données disponibles pour notre critère de jugement principal.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
4. Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	« Patients were asked to indicate their degree of pain and nausea using horizontal visual analog scales (EVA) ». Cette méthode de mesure est appropriée.
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Même méthode d'évaluation pour les 4 groupes.
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Les participants sont les auto-évaluateurs et ils sont en aveugle, ils ne peuvent donc pas connaître leur bras d'intervention.

4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
5. Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Pas de protocole disponible sur clinical trials (article de 1991). Avant 2006, on tient compte de la partie méthode. Le critères de jugement « pain score at 0, 30, 60 minutes » est indiqué dans la partie méthode. On considère donc que le critère est préspecifié. Il apparait bien analysé dans la partie résultat.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Les investigateurs ont utilisé une « horizontal visual analogue scale » pour le critère de jugement principal, c'est un outil de mesure unique.
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
Risk of bias judgement	Low	
Overall bias		
Low		

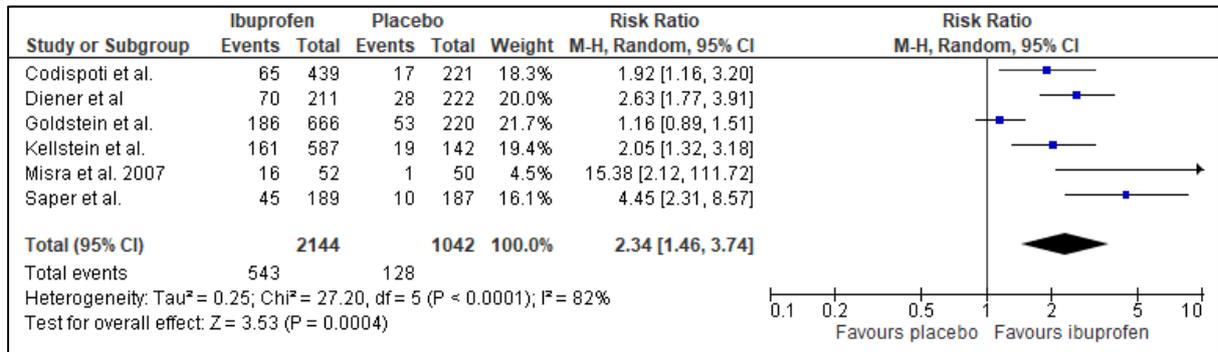
Sandrini et al. ; 1998

1. Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	L'allocation est randomisée et en double aveugle. "Both medications were provided in identical sachets"
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Les groupes sont identiques (essai en cross-over)
Risk of bias judgement	Low	
S. Bias arising from period and carryover effects		
S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	Oui, 29 attaques de migraines ont été traitées de part et d'autre pour chaque bras de traitement.
S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	PY	Les délais pour éviter les effets de rémanences semblent suffisants. Les auteurs précisent en effet que les participants devaient attendre que leur première crise migraineuse soit passée et qu'une crise distincte ai lieu pour pouvoir prendre l'autre bras de traitement.
Risk of bias judgement	Low	
2. Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Les sachets de traitement sont identiques. Les participants notent leurs résultats sur un agenda qui traite les données des 2 bras de traitement de la même manière, les investigateurs ne peuvent pas connaitre le groupe des participants.
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	40 patients sont randomisés et 29 sont analysés. Sur les 11 participants qui n'ont pas été analysés, 4 ont refusé de participer avec le risque de prendre un placebo et 2 n'ont pas eu d'attaques pendant la durée de l'étude (raisons qui n'influent pas sur le résultat final). 5 patients n'ont eu qu'une seule attaque de migraine et la comparaison n'est donc pas faisable pour eux. Ces patients non analysés n'influent pas sur le résultat final de l'analyse car ils n'ont pas de rapport avec la prise d'un des traitements. Il s'agit d'un modified-ITT, considéré comme légitime par le protocole du ROB2.
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to	NA	

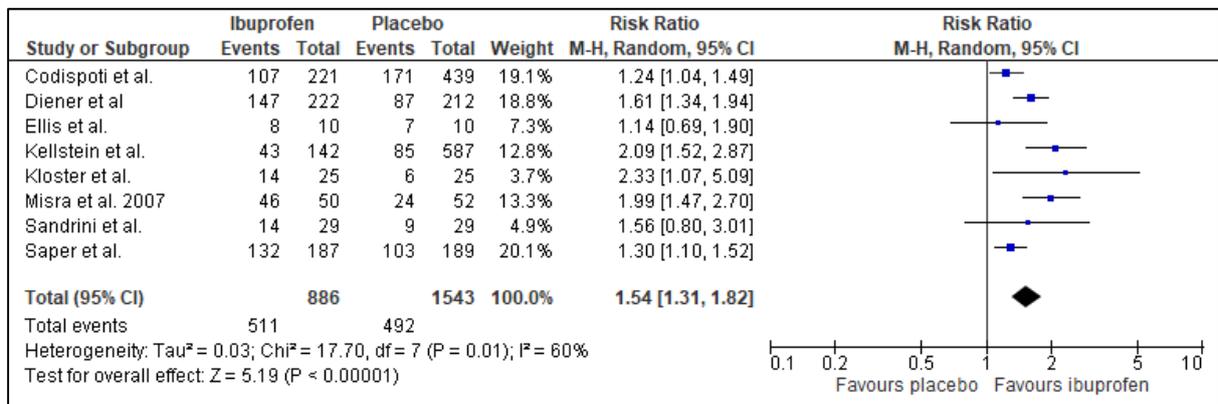
analyse participants in the group to which they were randomized?		
Risk of bias judgement	Low	
3. Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	40 patients randomisés, résultats disponibles pour seulement 29 d'entre eux.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	Pas d'analyse de sensibilité ou de méthode d'imputation des données manquantes pour les 11 patients avec des données manquantes.
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	N	Les données manquantes ne sont pas en lien avec le critère de jugement principal : les 11 patients n'ont pas de résultats disponibles pour des raisons indépendantes de la prise d'un des bras de traitement (pas de crise migraineuse, refus de prendre le risque de la prise d'un placebo).
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
4. Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Les participants remplissaient des agendas identiques pour chaque bras de traitement.
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Il s'agissait de la même méthode pour chaque séquence.
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Les investigateurs et les participants n'étaient pas au courant des traitements reçus.
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
5. Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Pas de protocole disponible sur clinical trials (article de 1998). Dans la partie méthode, ils annoncent analyser plusieurs critères de jugement. Tous les critères énoncés sont présents dans la partie résultats.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	L'échelle concernant notre critère de jugement principal (diminution de la douleur à 2h) est unique : EVA scale
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
Risk of bias judgement	Low	
Overall bias		
Low		

8. Annexe 8 : Forest-plots des différents critères de jugements secondaires

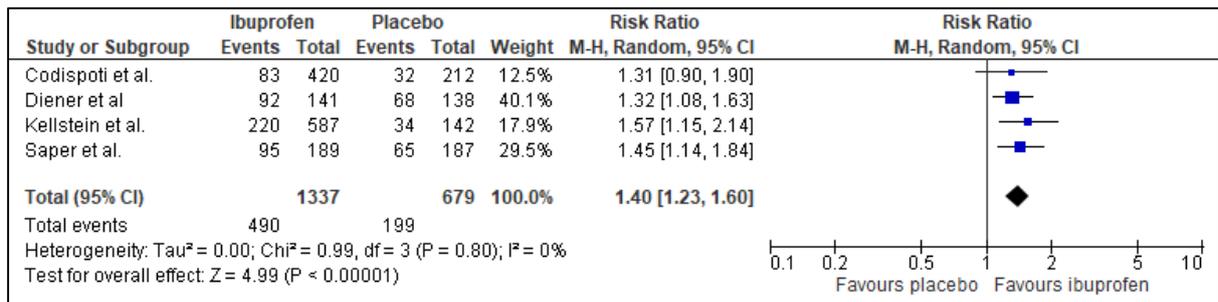
Méta-analyse sur la disparition de la douleur à 2 heures



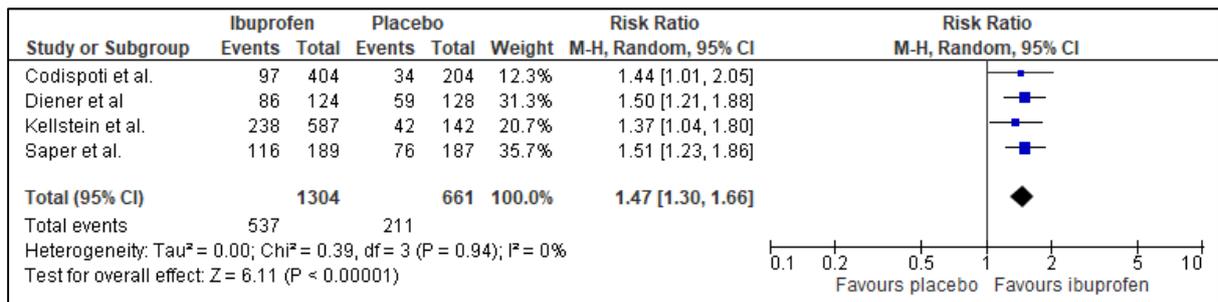
Méta-analyse sur l'utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures



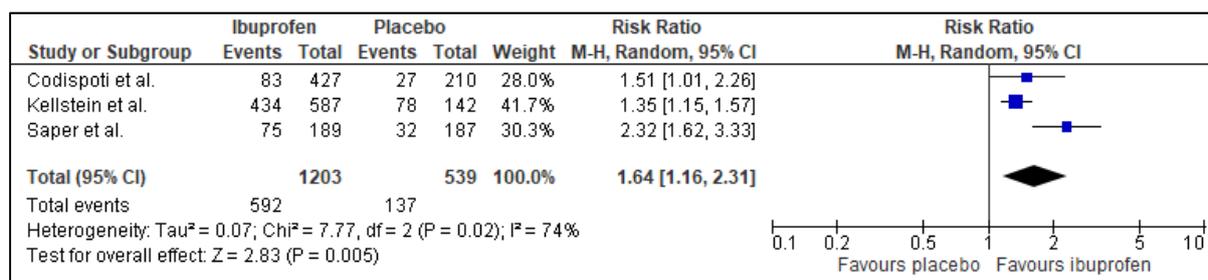
Méta-analyse sur l'absence de photophobie à 2 heures



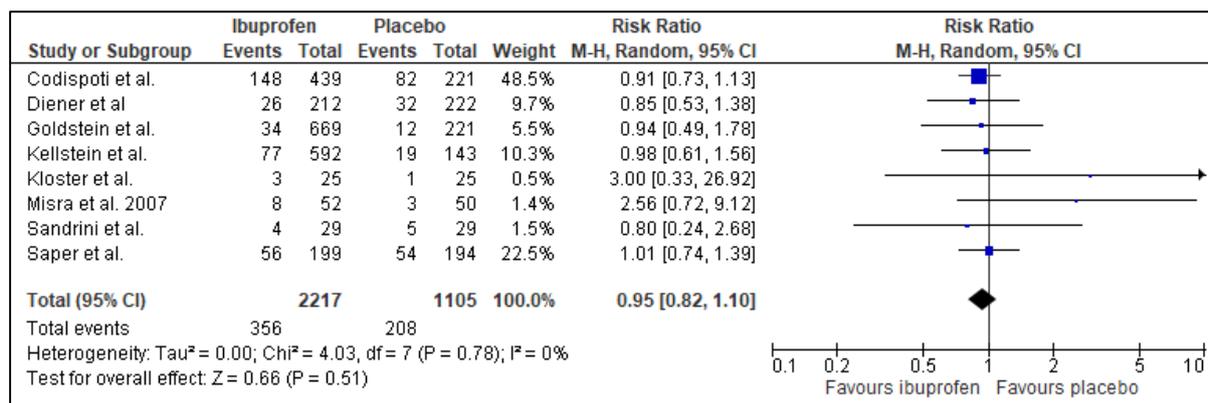
Méta-analyse sur l'absence de phonophobie à 2 heures



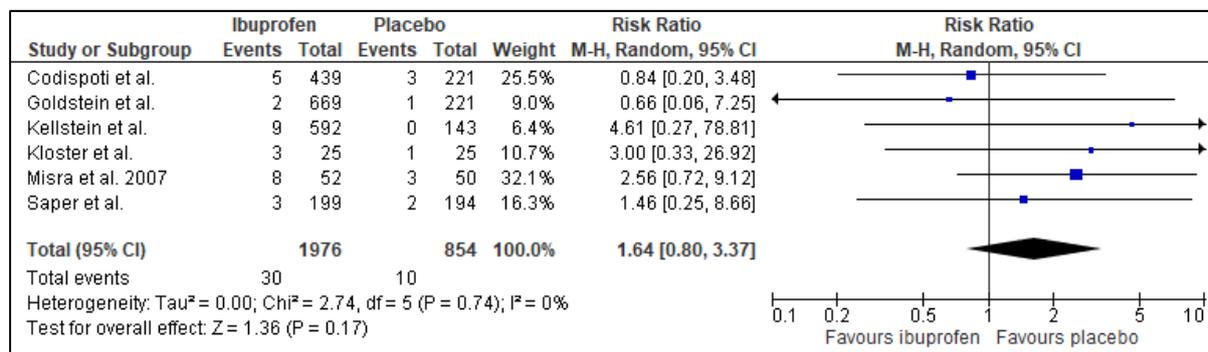
Méta-analyse sur le retour aux activités normales à 2 heures



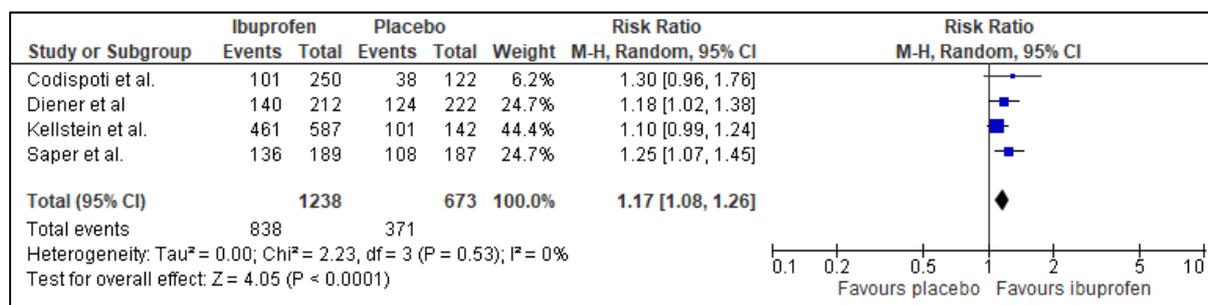
Méta-analyse sur la présence d'effets indésirables



Méta-analyse sur la présence de douleurs abdominales



Méta-analyse sur l'absence ou la diminution des nausées à 2 heures



9. Annexe 9 : tableaux des évaluations selon REB des critères de jugements secondaires

Analyse selon REB de la disparition de la douleur à 2 heures de la prise d'ibuprofène

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant			0 ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive	Non positive	NA	
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

Analyse selon REB de l'utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant			0 ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive	Non positive	NA	
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

Analyse selon REB de l'absence de photophobie à 2 heures de la prise d'ibuprofène

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant			0 ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive	Non positive	NA	
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

Analyse selon REB de l'absence de phonophobie à 2 heures de la prise d'ibuprofène

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant			0 ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive	Non positive	NA	
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

Analyse selon REB du retour aux activités normales à 2 heures de la prise d'ibuprofène

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant			0 ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive		Non positive	NA
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

Analyse selon REB de la présence d'effets indésirables

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant			0 ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive		Non positive	NA
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

Analyse selon REB de la présence de douleurs abdominales

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant			0 ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive		Non positive	NA
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

Analyse selon REB de l'absence ou la diminution des nausées à 2 heures de la prise d'ibuprofène

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant			0 ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive		Non positive	NA
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

10. Annexe 10 : analyses selon la méthode GRADE

Critère principal : diminution de la douleur à 2 heures

GRADE Criteria	Rating	Footnotes	Quality of evidence
Outcome	Diminution de la douleur à 2 heures		
Study Design	RCT (High Quality)	x	LOW (2/4)
	Non-RCT (Low quality)		
Risk of Bias	No		
	Serious (-1)	x	
	Very serious (-2)		
Inconistency	No		
	Serious (-1)	x	
	Very serious (-2)		
Indirectness	No	x	
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)		
Imprecision	No	x	
	Serious (-1)		
	Very Serious (-2)		
Publication Bias	Undetected	x	
	Strongly suspected		
Other	Large effet (+1 or +2)		
	Dose response (+1 or +2)		
	No plausible confounding (+1 or +2)		

Critère secondaire : disparition de la douleur à 2 heures

GRADE Criteria	Rating	Footnotes	Quality of evidence
Outcome	Disparition de la douleur à 2 heures		
Study Design	RCT (High Quality)	x	Les 6 essais cliniques inclus sont des essais cliniques randomisés.
	Non-RCT (Low quality)		
Risk of Bias	No		1 essai est à faible risque de biais. 5 essais ont un risque de biais préoccupant. Pas d'essai à haut risque de biais.
	Serious (-1)	x	
	Very serious (-2)		
Inconistency	No		Hétérogénéité I ² = 82% (élevée). Les biais identifiés pourraient changer la magnitude des effets observés mais il est improbable qu'ils changent totalement la direction de l'effet.
	Serious (-1)	x	
	Very serious (-2)		
Indirectness	No		La disparition de la douleur à 2 heures est un critère exploratoire dans les 6 essais analysés.
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)	x	
Imprecision	No	x	RR 2.34 ; IC95 [1.46, 3.74]. Le nombre d'évènements (691) et de sujets inclus (3186) est suffisant.
	Serious (-1)		
	Very Serious (-2)		
Publication Bias	Undetected	x	Pas de protocoles d'études non publiées retrouvées sur les bases de données et dans la littérature grise. Pas de biais de publication suspecté. Funnel plot asymétrique expliqué par l'hétérogénéité importante
	Strongly suspected		
Other	Large effet (+1 or +2)		
	Dose response (+1 or +2)		
	No plausible confounding (+1 or +2)		

Critère secondaire : Utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures

GRADE Criteria	Rating	Footnotes	Quality of evidence
Outcome	Utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures		
Study Design	<i>RCT (High Quality)</i>	X	<i>Les 8 essais cliniques inclus sont des essais cliniques correctement randomisés.</i>
	<i>Non-RCT (Low quality)</i>		
Risk of Bias	<i>No</i>		<i>3 essais sont à faible risque de biais. 4 essais ont un risque de biais préoccupant. 1 essai est à haut risque de biais.</i>
	<i>Serious (-1)</i>	X	
	<i>Very serious (-2)</i>		
Inconistency	<i>No</i>		<i>Hétérogénéité I²= 60% (élevée). Les biais identifiés pourraient changer la magnitude des effets observés mais il est improbable qu'ils changent totalement la direction de l'effet.</i>
	<i>Serious (-1)</i>	X	
	<i>Very serious (-2)</i>		
Indirectness	<i>No</i>		<i>L'utilisation d'un médicament de secours est un critère exploratoire dans les 8 essais analysés.</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>	X	
Imprecision	<i>No</i>	X	<i>RR 1.54 ; IC95 [1.31, 1.82]. Le nombre d'évènements (1003) et de sujets inclus (2429) est suffisant.</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very Serious (-2)</i>		
Publication Bias	<i>Undetected</i>	X	<i>Pas de protocoles d'études non publiées retrouvées sur les bases de données et dans la littérature grise. Pas de biais de publication suspecté. Funnel plot asymétrique expliqué par l'hétérogénéité importante</i>
	<i>Strongly suspected</i>		
Other	<i>Large effect (+1 or +2)</i>		
	<i>Dose response (+1 or +2)</i>		
	<i>No plausible confounding (+1 or +2)</i>		

Critère secondaire : Absence de photophobie à 2 heures

GRADE Criteria	Rating	Footnotes	Quality of evidence
Outcome	Absence de photophobie à 2 heures		
Study Design	RCT (High Quality)	x	Les 4 essais cliniques inclus sont des essais cliniques randomisés.
	Non-RCT (Low quality)		
Risk of Bias	No		1 essai est à faible risque de biais. 3 essais ont un risque de biais préoccupant. Aucun essai n'a de haut risque de biais.
	Serious (-1)	x	
	Very serious (-2)		
Inconsistency	No	x	Hétérogénéité I ² = 0%
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)		
Indirectness	No		L'absence de photophobie à 2 heures est un critère exploratoire dans les 4 essais analysés.
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)	x	
Imprecision	No	x	RR 1.40 ; IC95 [1.23, 1.60]. Le nombre d'évènements (689) et de sujets inclus (2016) est suffisant.
	Serious (-1)		
	Very Serious (-2)		
Publication Bias	Undetected	x	Pas de protocoles d'études non publiées retrouvées sur les bases de données et dans la littérature grise. Pas de biais de publication suspecté.
	Strongly suspected		
Other	Large effet (+1 or +2)		
	Dose response (+1 or +2)		
	No plausible confounding (+1 or +2)		

Critère secondaire : Absence de phonophobie à 2 heures

GRADE Criteria	Rating	Footnotes	Quality of evidence
Outcome	Absence de phonophobie à 2 heures		
Study Design	<i>RCT (High Quality)</i>	X	Les 4 essais cliniques inclus sont des essais cliniques randomisés.
	<i>Non-RCT (Low quality)</i>		
Risk of Bias	<i>No</i>		1 essai est à faible risque de biais. 3 essais ont un risque de biais préoccupant. Aucun essai n'a de haut risque de biais.
	<i>Serious (-1)</i>	X	
	<i>Very serious (-2)</i>		
Inconcistency	<i>No</i>	X	Hétérogénéité I ² = 0%
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>		
Indirectness	<i>No</i>		L'absence de phonophobie à 2 heures est un critère exploratoire dans les 4 essais analysés.
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>	X	
Imprecision	<i>No</i>	X	RR 1.47 ; IC95 [1.30, 1.66]. Le nombre d'évènements (748) et de sujets inclus (1965) est suffisant.
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very Serious (-2)</i>		
Publication Bias	<i>Undetected</i>	X	Pas de protocoles d'études non publiées retrouvées sur les bases de données et dans la littérature grise. Pas de biais de publication suspecté.
	<i>Strongly suspected</i>		
Other	<i>Large effet (+1 or +2)</i>		
	<i>Dose response (+1 or +2)</i>		
	<i>No plausible confounding (+1 or +2)</i>		

Critère secondaire : Retour aux activités normales à 2 heures

GRADE Criteria	Rating	Footnotes	Quality of evidence
Outcome	Retour aux activités normales à 2 heures		
Study Design	<i>RCT (High Quality)</i>	X	<i>Les 3 essais cliniques inclus sont des essais cliniques randomisés.</i>
	<i>Non-RCT (Low quality)</i>		
Risk of Bias	<i>No</i>		<i>Aucun essai n'est à faible risque de biais. 3 essais ont un risque de biais préoccupant. Aucun essai n'a de haut risque de biais.</i>
	<i>Serious (-1)</i>	X	
	<i>Very serious (-2)</i>		
Inconistency	<i>No</i>		<i>Hétérogénéité I²= 74% (élevée). Tous les intervalles de confiance du RR ne comprennent pas 1 et sont en faveur de l'ibuprofène.</i>
	<i>Serious (-1)</i>	X	
	<i>Very serious (-2)</i>		
Indirectness	<i>No</i>		<i>Le retour aux activités normales à 2 heures est un critère exploratoire dans les 3 essais analysés.</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>	X	
Imprecision	<i>No</i>	X	<i>RR 1.64 ; IC95 [1.16, 2.31]. Le nombre d'évènements (729) et de sujets inclus (1742) est suffisant.</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very Serious (-2)</i>		
Publication Bias	<i>Undetected</i>	X	<i>Pas de protocoles d'études non publiées retrouvées sur les bases de données et dans la littérature grise. Pas de biais de publication suspecté.</i>
	<i>Strongly suspected</i>		
Other	<i>Large effet (+1 or +2)</i>		
	<i>Dose response (+1 or +2)</i>		
	<i>No plausible confounding (+1 or +2)</i>		

Critère secondaire : Présence d'effets indésirables

GRADE Criteria	Rating	Footnotes	Quality of evidence
Outcome	Présence d'effets indésirables		
Study Design	<i>RCT (High Quality)</i>	X	Les 8 essais cliniques inclus sont des essais cliniques randomisés.
	<i>Non-RCT (Low quality)</i>		
Risk of Bias	<i>No</i>		2 essais sont à faible risque de biais. 5 essais ont un risque de biais préoccupant. 1 essai a un haut risque de biais.
	<i>Serious (-1)</i>	X	
	<i>Very serious (-2)</i>		
Inconistency	<i>No</i>	X	Hétérogénéité $I^2=0\%$
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>		
Indirectness	<i>No</i>		La présence d'effets indésirables est un critère exploratoire dans les 8 essais analysés.
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>	X	
Imprecision	<i>No</i>	X	RR 0.95 ; IC95 [0.82, 1.10]. Le nombre d'évènements (564) et de sujets inclus (3322) est suffisant.
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very Serious (-2)</i>		
Publication Bias	<i>Undetected</i>	X	Pas de protocoles d'études non publiées retrouvées sur les bases de données et dans la littérature grise. Pas de biais de publication suspecté.
	<i>Strongly suspected</i>		
Other	<i>Large effet (+1 or +2)</i>		
	<i>Dose response (+1 or +2)</i>		
	<i>No plausible confounding (+1 or +2)</i>		

Critère secondaire : Présence de douleurs abdominales

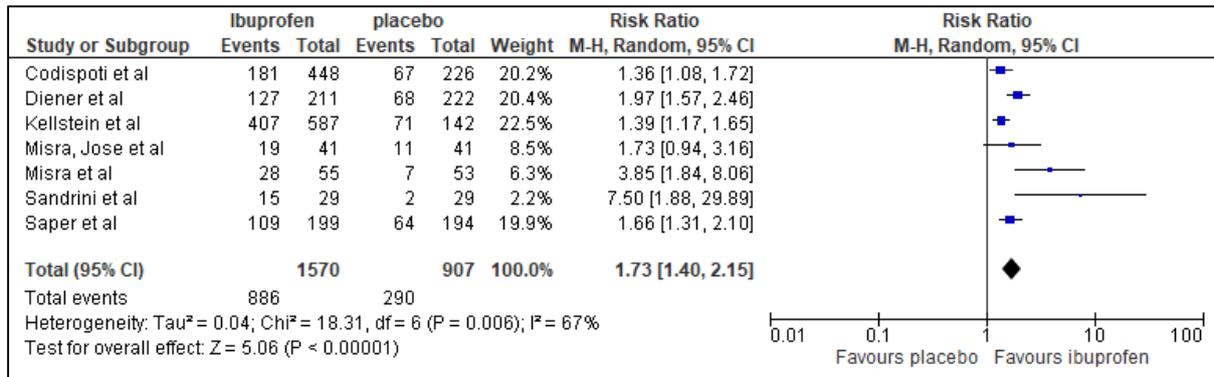
GRADE Criteria	Rating	Footnotes	Quality of evidence
Outcome	Présence de douleurs abdominales		
Study Design	<i>RCT (High Quality)</i>	X	Les 6 essais cliniques inclus sont des essais cliniques randomisés.
	<i>Non-RCT (Low quality)</i>		
Risk of Bias	<i>No</i>		Aucun essai n'a de faible risque de biais. 5 essais ont un risque de biais préoccupant. 1 essai a un haut risque de biais.
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>	X	
Inconistency	<i>No</i>	X	Hétérogénéité $I^2 = 0\%$
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>		
Indirectness	<i>No</i>		L'apparition de douleurs abdominales est un critère exploratoire dans les 6 essais analysés.
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>	X	
Imprecision	<i>No</i>		RR 1.64 ; IC95 [0.80, 3.37]. L'intervalle de confiance est trop large. Le nombre d'évènements (40) et de sujets inclus (2830) n'est pas suffisant.
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very Serious (-2)</i>	X	
Publication Bias	<i>Undetected</i>	X	Pas de protocoles d'études non publiées retrouvées sur les bases de données et dans la littérature grise. Pas de biais de publication suspecté. Funnel plot symétrique.
	<i>Strongly suspected</i>		
Other	<i>Large effet (+1 or +2)</i>		
	<i>Dose response (+1 or +2)</i>		
	<i>No plausible confounding (+1 or +2)</i>		

VERY LOW (-2/4)
+
META-ANALYSE NON-POSITIVE

Critère secondaire : Absence ou diminution des nausées à 2 heures

GRADE Criteria	Rating	Footnotes	Quality of evidence
Outcome	Absence ou diminution des nausées à 2 heures		
Study Design	RCT (High Quality)	X	Les 4 essais cliniques inclus sont des essais cliniques randomisés.
	Non-RCT (Low quality)		
Risk of Bias	No		1 essai a un faible risque de biais. 3 essais ont un risque de biais préoccupant. Aucun essai n'a de haut risque de biais.
	Serious (-1)	X	
	Very serious (-2)		
Inconcistency	No	X	Hétérogénéité I ² = 0%
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)		
Indirectness	No		L'absence ou la diminution des nausées à 2 heures est un critère exploratoire dans les 6 essais analysés.
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)	X	
Imprecision	No	X	RR 1.17 ; IC95 [1.08, 1.26]. Le nombre d'évènements (1209) et de sujets inclus (1911) est suffisant.
	Serious (-1)		
	Very Serious (-2)		
Publication Bias	Undetected	X	Pas de protocoles d'études non publiées retrouvées sur les bases de données et dans la littérature grise. Pas de biais de publication suspecté.
	Strongly suspected		
Other	Large effet (+1 or +2)		
	Dose response (+1 or +2)		
	No plausible confounding (+1 or +2)		

11. Annexe 11 : méta-analyse, analyse selon la méthode GRADE, et méta-analyse selon REB de l'analyse de sensibilité du critère de jugement principal



GRADE Criteria	Rating	Footnotes	Quality of the evidence
Outcome	Diminution de la douleur à 2 heures (analyse de sensibilité)		
Study design	RCT (High Quality)	X	MODERATE (3/4)
	Non-RCT (Low Quality)		
Risk of Bias	No	X	
	Serious (-1)		
	Very Serious (-2)		
Inconsistency	No		
	Serious (-1)	X	
	Very Serious (-2)		
Indirectness	No	X	
	Serious (-1)		
	Very Serious (-2)		
		Les 7 études inclus sont des essais cliniques randomisés.	
		Six des sept essais sont à faible risque de biais.	
		Hétérogénéité I ² = 67% (importante). Les biais identifiés pourraient changer la magnitude des effets observés, mais il est peu probable qu'ils inversent totalement la direction de l'effet. Les conclusions restent globalement valides bien que moins fiables. L'estimation de la vraie mesure est comprise entre 1 et 7,50.	
		La population, l'intervention, la comparaison et les objectifs sont adaptés à la question posée. Le résultat est exploratoire pour une seule étude (Sandrini et al) : pas de différence entre CJP et CJS. Le résultat est confirmatoire pour les 6 autres études.	

			A noté que 2 des 7 essais étudiés ne se rapportent pas directement à la molécule étudiée. (Diener et al ; Misra, José et al).
Imprecision	No	X	RR 1,73; IC95 [1,40-2,15]. Le nombre d'évènement (1176) et de sujets inclus (2477) est suffisant.
	Serious (-1)		
	Very Serious (-2)		
Publication Bias	Undetected	X	Les résultats sont issus de multiples études dont certaines très large avec plus de 700 patients Funnel plot asymétrique, mais hétérogénéité importante. Pas de protocole retrouvé sans publication associé
	Strongly Undetected		
Other	Large effect (+1 or +2)		
	Dose response (+1 or +2)		
	No plausible confounding (+1 or +2)		

12. Annexe 12 : financements des essais retenus pour l'analyse REB

1992	Kloster et al. ³³	Welders Farmasøytiske A/S, Oslo.
2006	Goldstein et al. ³⁴	Financement non précisé
2001	Codispoti et al. ¹⁰	McNeil Consumer Healthcare
2007	Misra et al. ¹⁴	Financement non précisé
2000	Kellstein et al. ¹²	Financement non précisé
2004	Diener et al. ¹¹	Bayer AG Germany
2006	Saper et al. ¹⁶	Merck Research Laboratories
2004	Misra, Jose et al. ¹³	Financement non précisé
1993	Ellis et al. ³⁵	Financement non précisé
1998	Sandrini et al. ¹⁵	Financement non précisé

13. Annexe 13 : article pour la revue Medecine

Efficacité de l'ibuprofène dans le traitement de la crise de migraine chez l'adulte : revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés.

Efficacy of ibuprofen in the treatment of migraine attacks in adults: a systematic review of the literature and meta-analysis of randomized clinical trials.

Auteurs correspondants : GUYON Tom, LEGOIS Baptiste, BOUSSAGEON Rémy

Mesh terms: ibuprofen, migraine disorders, randomized controlled trial

Résumé :

Introduction :

Du fait de sa grande prévalence et de son retentissement, la migraine a un fort impact sociétal. Sa prévalence élevée en France (15% selon la fédération française de neurologie) et son caractère invalidant en font un motif de consultation fréquent en médecine générale. L'ibuprofène dispose de l'AMM depuis 2002 pour la prise en charge des migraines aiguës. Elle est utilisée en première intention dans les crises migraineuses.

Une méta-analyse Cochrane conduite en 2010 et mise à jour en 2013 concluait à une efficacité relative de l'ibuprofène en utilisant l'Oxford Quality Score. Cette méthode est désormais considérée comme simpliste et peu reproductible. Du fait de l'évolution des exigences de réalisation des essais contrôlés randomisés, une méta-analyse avec une évaluation approfondie et rigoureuse des biais se justifie.

Objectif :

Cette étude s'inscrit dans le projet « Rebuild the Evidence Base » (REB). Son objectif est d'évaluer l'efficacité de l'ibuprofène per os dans la crise migraineuse chez l'adulte en appliquant la méthode REB, par la réalisation d'une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des ECR. Le critère de jugement principal est la diminution de la douleur à 2 heures de l'ibuprofène versus placebo. Les critères de jugement secondaires sont la disparition de la douleur à 2 heures, l'utilisation d'un médicament de secours dans les 24h, l'absence de photophobie à 2 heures, l'absence de phonophobie à 2 heures, la résolution du handicap fonctionnel à 2 heures, la présence d'effets secondaires et particulièrement la présence de douleur abdominale et enfin la disparition ou la diminution des nausées à 2 heures.

Méthode :

Une revue systématique de la littérature a été effectuée dans les bases de données Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), Medline (PubMed), Embase et ClinicalTrials.gov. Les essais cliniques randomisés évaluant l'ibuprofène per os versus placebo chez les adultes dans le traitement des crises migraineuses ont été inclus. Leurs

risques de biais ont été évalués selon la méthode RoB2. Les méta-analyses ont été réalisées avec le logiciel Review Manager. Le niveau de preuve a été évalué selon la méthode REB. Le protocole a été publié en ligne sur le registre Prospero le 23/12/2022 sous l'identifiant CRD42022383630.

Résultats :

La méta-analyse retrouve une preuve « probante nécessitant confirmation » selon la méthode REB. 2 ECR ont été inclus dans la méta-analyse, dont un est confirmatoire, sans biais de publication suspecté.

Conclusion :

Pour le traitement des crises migraineuses de l'adulte, selon la méthode REB, il existe une preuve « probante nécessitant une confirmation » d'efficacité de l'ibuprofène per os pour la diminution de la douleur à 2 heures. Ces résultats confortent les recommandations actuelles de prescription de l'ibuprofène dans les crises migraineuses.

Abstract :

Introduction:

Due to its high prevalence and impact, migraines have a significant societal burden. In France, their prevalence is notably high (15%, according to the French Neurology Federation), and their disabling nature makes them a common reason for general practitioner consultations. Ibuprofen has been authorized since 2002 for the treatment of acute migraines and is often used as a first-line option during migraine attacks.

A 2010 Cochrane meta-analysis, updated in 2013, indicated the relative effectiveness of ibuprofen using the Oxford Quality Score. However, this method is now considered simplistic and not easily reproducible. With evolving standards for randomized controlled trials (RCTs), a more thorough and rigorous bias assessment justifies a new meta-analysis.

Objective:

This study is part of the "Rebuild the Evidence Base" (REB) project. Its aim is to evaluate the effectiveness of oral ibuprofen in treating adult migraine attacks using the REB methodology by conducting a systematic literature review with meta-analysis of RCTs. The primary outcome is pain reduction at 2 hours when compared to a placebo. Secondary outcomes include complete pain relief at 2 hours, use of rescue medication within 24 hours, absence of photophobia and phonophobia at 2 hours, resolution of functional disability at 2 hours, adverse effects, particularly abdominal pain, reduction or resolution of nausea at 2 hours

Methods:

A systematic review of the literature was conducted using databases such as the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), Medline (PubMed), Embase, and ClinicalTrials.gov. RCTs comparing oral ibuprofen to placebo for migraine treatment in adults were included. Risk of bias was assessed using the RoB2 method. Meta-analyses were performed with Review Manager software, and evidence was evaluated using the REB methodology. The study protocol was published on the Prospero registry (ID: CRD42022383630) on December 23, 2022.

Results:

The meta-analysis concluded with evidence classified as "supportive but requiring confirmation" according to the REB method. Two RCTs were included in the analysis, one of which was confirmatory, with no suspected publication bias.

Conclusion:

For treating adult migraine attacks, the REB methodology indicates "supportive but requiring confirmation" evidence for the effectiveness of oral ibuprofen in reducing pain at 2 hours. These findings support current recommendations for prescribing ibuprofen in migraine treatment.

2. Introduction :

Selon l'International Headache Society (critères révisés, 2022) (x), la migraine est définie par au moins 5 épisodes de céphalées caractérisées par une durée de 2 heures à 72 heures ; au moins 2 des 4 caractéristiques parmi les suivantes : unilatérale, pulsatile, d'intensité modérée ou sévère, aggravée par l'activité physique ; 1 des 2 caractéristiques suivantes: nausée ou vomissement, photophobie et phonophobie et non attribuable à une autre cause.

Parfois la crise peut être accompagnée de signes neurologiques ou ophtalmiques appelés « aura ». Elle peut également se compliquer d'état de mal migraineux ou de chronicisation.

Sur le plan physiopathologique, la migraine est une affection neurovasculaire résultant d'altérations neuronales et vasculaires. En 2021, on dénombrait entre 40 et 50 gènes de susceptibilité connus, dont l'expression dans les neurones et les vaisseaux provoque une hyperexcitabilité cérébrale. Cela entraîne une perturbation des centres modulateurs de la douleur céphalique, situés dans l'hypothalamus et le tronc cérébral.

Son mécanisme résulte de l'activation du système trigémino-vasculaire en réponse à une perturbation de l'équilibre cérébral. La branche ophtalmique du nerf trijumeau (V1) innerve les vaisseaux intracrâniens et les méninges, et le réflexe trigémino-vasculaire libère des neuropeptides vasodilatateurs, tels que le CGRP, pour protéger le cerveau. Chez les migraineux, l'hypersensibilité au CGRP entraîne une inflammation et une vasodilatation, provoquant ainsi des céphalées. Le signal douloureux voyage via V1 jusqu'au tronc cérébral, où il converge avec d'autres afférences sensibles, expliquant ainsi la propagation de la douleur à la tête, au visage et au cou. Chez certains patients, un front de dépolarisation se déplaçant progressivement peut provoquer des symptômes neurologiques focaux transitoires, à l'origine des auras migraineuses.

La migraine touche 15% de la population mondiale, soit 1 milliard de personnes (5% des enfants, 10% des hommes et 20% des femmes) et environ 10,5 millions de français. Les sujets les plus touchés par la migraine sont les jeunes adultes âgés de 30 à 40 ans.

Bien que considérée comme « bénigne » car ne provoquant pas de déficits neurologiques permanents, la migraine est une maladie neurologique pouvant être invalidante. Son impact est significatif en raison de la douleur et du handicap qu'elle engendre, tant au niveau sociétal

qu'individuel (baisse de la qualité de vie, coûts directs liés aux soins, coûts indirects liés par exemple à l'absentéisme).

D'après une étude menée par Kanthal Health en 2018, la qualité de vie des patients migraineux est altérée avec des impacts physiques, psychologiques et sociaux importants : 51 % des migraineux sévères souffraient ou avaient souffert de dépression ou d'anxiété ; le nombre de jours d'absence dû à la migraine sévère était de 33 jours par an en moyenne ; 19% des migraineux devaient adapter leurs horaires de travail.

Sur le plan thérapeutique, les AINS sont une des classes thérapeutiques de première intention en cas de crise migraineuse. Les AINS agissent principalement en inhibant les enzymes cyclo-oxygénases (COX 1 et COX-2). Ces enzymes sont des médiateurs de l'inflammation et de la douleur. En inhibant ces enzymes, les AINS réduisent la production de prostaglandines, ce qui diminue l'inflammation et atténue la sensation de douleur. D'autre part, les AINS contribuent à limiter la vasodilatation des vaisseaux sanguins et ont un effet indirect sur la réduction de l'inflammation neurogène en limitant l'activation des récepteurs associés aux neuropeptides inflammatoires.

En France, 2 AINS ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la crise migraineuse : l'ibuprofène et le kétoprofène. La HAS indique une recommandation de rang A en tant que traitement non spécifique des crises migraineuses.

Les recommandations actuelles concernant l'ibuprofène reposent sur des essais cliniques randomisés réalisés aux environs de l'année 2000. Étant donné l'évolution des normes en matière de conduite, d'enregistrement et de publication des ECR, une méta-analyse rigoureuse avec une évaluation approfondie des risques de biais est justifiée. Dans ce cadre, la méthode REB (Rebuild the Evidence Base) est appropriée.

3. Objectif

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'ibuprofène per os dans le traitement des crises des migraines chez l'adulte, en réalisant une revue systématique de la littérature avec une méta-analyse des ECR. Elle s'inscrit dans le projet REB.

4. Méthodes

Protocoles et enregistrement

Le protocole de recherche de cette étude a été enregistré le 22 décembre 2022 sur le registre en ligne nommé Prospero : https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=383630

La rédaction a été réalisée en suivant les recommandations PRISMA²⁶.

Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité des essais retenus ont été les suivants :

- Essais cliniques randomisés.
- Comparaison de l'ibuprofène per os contre placebo dans le traitement de la crise migraineuse de l'adulte ou de l'enfant de plus de 16 ans avec ou sans aura.
- Publication en français ou en anglais.

Les critères d'exclusions ont été les suivants :

- Les essais cliniques concernant la population pédiatrique ainsi que les essais traitant des céphalées autre que les migraines.
- Une galénique autre que per os (intraveineuse, intramusculaire...).

Il n'y a pas eu de restriction sur la posologie étudiée, sur la forme per os utilisée (comprimé, gélule ou effervescent), sur l'année de publication de l'essai et sur son statut de publication.

Méthode de recherche

La revue de littérature a été réalisée en consultant les principales bases de données médicales en accès libre, préalablement définies dans le protocole REB : Medline (via PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) et ClinicalTrials.gov. Pour s'assurer que toutes les études répondant aux critères d'éligibilité soient incluses, une recherche complémentaire a été effectuée dans la base EMBASE.

Les bibliographies des essais inclus ainsi que celle d'une méta-analyse précédente datant de 2013⁴ ont également été examinées. Les articles répondant aux critères d'éligibilité ont été retenus.

Le recueil des articles s'est étendu jusqu'au 2 février 2023. Les équations de recherche spécifiques à chaque base de données sont détaillées en annexe 1, incluant des mots-clés choisis en fonction des termes MeSH.

L'identification et l'élimination des doublons ont été réalisées grâce au logiciel Zotero®.

Les titres et résumés des articles ont été examinés de manière indépendante par deux chercheurs (TG et BL) afin d'identifier les essais éligibles. Ils ont ensuite extrait les caractéristiques de chaque essai retenu après une lecture complète. En cas de désaccord un troisième évaluateur (RB) a été consulté.

Les protocoles de chaque étude ont été recherchés sur ClinicalTrials.gov. En l'absence de protocole, les auteurs ont été contactés par courriel lorsque leurs coordonnées étaient disponibles.

L'outil RoB2²⁷ (Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials v2) a été utilisé par les deux chercheurs (TG et BL) pour évaluer la qualité méthodologique des essais. En cas de désaccord, un troisième chercheur (RB) a été consulté

Pour chacun des cinq domaines de biais analysés, un niveau a été déterminé (« Low », « Some concerns », ou « High »). Seuls les essais à faible risque de biais ont été analysés.

Multiplicité des tests statistiques

Dans les études comportant plusieurs critères de jugement, les méthodes de contrôle du risque alpha associé à la multiplicité des tests statistiques ont été recherchées. Les résultats étaient qualifiés de confirmatoires lorsque le critère était pré spécifié et qu'un ajustement avait été effectué, et d'exploratoires dans le cas contraire, en raison d'un risque accru de faux positifs.

Quantification et synthèse des résultats

Le critère de jugement principal (CJP) était la diminution de la douleur à 2 heures. La douleur était évaluée dans l'ensemble des articles par une échelle graduée. La diminution de la douleur était définie comme un passage d'une intensité modérée ou sévère à légère ou inexistante

Les critères de jugement secondaires (CJS) étaient la disparition de la douleur à 2 heures, l'utilisation d'un médicament de secours dans les 24h, l'absence de photophobie à 2 heures, l'absence de phonophobie à 2 heures, la résolution du handicap fonctionnel à 2 heures, la présence d'effets secondaires et particulièrement la présence de douleur abdominal et enfin la disparition ou la diminution des nausées à 2 heures.

L'analyse quantitative des données par méta-analyse a été réalisée pour l'ensemble des critères.

Une synthèse quantitative a été réalisée par le biais d'une méta-analyse à l'aide du logiciel Review Manager (RevMan®) dans sa version 5.4, conformément aux recommandations du guide Cochrane²⁹ lorsque les données disponibles étaient exploitables.

La valeur de l'événement étudié après traitement de chaque groupe a été extraite, pour réaliser le calcul du risque relatif (RR) et des intervalles de confiance (IC95).

La signification statistique a été fixée pour un risque α inférieur à 5%.

L'hétérogénéité des résultats a été quantifiée par l'indicateur I^2 . Sous l'hypothèse d'une importante hétérogénéité des essais (i.e. supérieure à 50%), l'analyse statistique a été réalisée avec un modèle d'effet aléatoire.

Risque de biais transversal et évaluation du niveau de preuve

Selon le protocole REB, il existe quatre niveaux de preuves : Preuve solide / Résultat probant à confirmer / Signal / Absence de preuve. Cette méthode tient compte du risque global de biais de la méta-analyse, des résultats des ECR de confirmation, de l'hétérogénéité statistique entre les essais et du risque de biais de publication.

Dans la méthode REB, seuls les essais présentant un faible risque de biais sont retenus. Un résultat est qualifié de « confirmatoire » lorsque les critères de jugement ont été définis à l'avance. Le risque alpha doit également être pris en compte (en cas de multiplicité de critères de jugement).

Résultats

Sélection des études

Après avoir cherché dans les trois bases de données, 118 essais ont été identifiés et 9 articles ont été identifiés dans une méta-analyse préexistante, pour un total de 127. Parmi ces 127 articles, nous avons exclu 38 doublons. 76 articles ont été exclus des 89 restants après la lecture des titres ou des résumés car ne ils ne répondaient pas aux critères d'inclusions. Parmi les 13 études restantes, 3 ont été exclues après lecture complète pour les motifs suivants :

- Havanka-Kanniainen H³⁰ pour une absence d'information précise concernant la randomisation.
- Pearce et al.³¹ car l'essai n'est pas contrôlé contre placebo.
- Goldstein et al.³² car l'essai est une étude ad-hoc basée sur un essai préexistant

Dix essais ont ainsi été inclus dans les méta-analyses : Kloster et al.³³, Goldstein et al.³⁴, Codispoti et al.¹⁰, Kellstein et al.¹², Diener et al.¹¹, Misra et al. 2007.¹⁴, Saper et al.¹⁶), Misra et al. 2004.¹³, Ellis et al.³⁵, Sandrini et al.¹⁵. Leurs caractéristiques sont décrites en annexe 4.

Pour l'analyse du critère du jugement principal, 7 articles ont été inclus. 3 articles ont dû être exclus de la méta-analyse du critère de jugement principal :

- Kloster et al.³³, Ellis et al.³⁵ n'évaluaient pas la diminution de la douleur à 2 heures.
- Goldstein et al.³⁴ la diminution de la douleur à 2 heures est évaluée mais des données sont manquantes dans la partie résultats.

La sélection des articles est résumée dans le diagramme de flux représenté en figure 1.

Caractéristiques des essais sélectionné

Les caractéristiques et résultats des 10 essais inclus sont synthétisés sous forme de tableaux en annexe 4.

Les ECR retenus respectent les guides de l'IHS (International Headache Society) publiés en 1988³⁶, 1991³⁷ ou sa dernière version actualisée en 2000. Seul l'essai d'Ellis et al. se base sur sa propre définition de la crise migraineuse.

Toutes les études sont des essais cliniques randomisés en double aveugle comparant l'ibuprofène au placebo. Dans six essais^{11,13,14,16,34 et 35} il y a 2 ou 3 bras de traitement.

Sept essais^{10,11,15,16,33,34 et 35} incluent des adultes de plus de 18 ans. Un essai¹² inclut des patients âgés de plus de 12 ans et deux essais^{13 et 14} incluent des patients de 16 à 62 ans, dans des proportions faibles.

Dans tous les essais, les patients avaient pour consigne de traiter une ou plusieurs crises migraineuses avec le traitement alloué.

Evaluation selon la méthode REB

Critère de jugement principal

En accord avec la méthode REB, une méta-analyse incluant les 2 essais à faible risque de biais (Diener et al.¹¹, Sandrini et al.¹⁵). Elle inclut 491 patients. Elle retrouve un RR à 3,23 ; IC95 [0,88 - 11,78] ; p=0,08. L'hétérogénéité I² est à 73%. La diminution de la douleur à 2 heures est un critère confirmatoire seulement pour Diener et al. Il y a donc un seul essai concluant pour le CJP d'après la méthode REB. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication.

L'évaluation par la méthode REB conclut à un niveau de preuve « probant, à confirmer » de l'efficacité de l'ibuprofène pour la diminution de la douleur des crises migraineuses à 2 heures. Les détails de la méthode pour ce critère sont présentés en figure 5.

Critère de jugement secondaire

Disparition de la douleur à 2h :

Aucun essai n'est confirmatoire pour ce critère. Les données sont disponibles pour un essai (Diener et al.¹¹) à faible risque de biais. Il n'est donc pas possible de réaliser une méta analyse sur cet essai selon la méthode REB. Cette étude conclut à la présence d'un résultat significatif en faveur de l'ibuprofène pour la disparition de la douleur à 2 heures : RR à 2,63 ; IC95 [1,77 - 3,91] ; p<0,05. Au total, l'évaluation par la méthode REB conclut à un « signal » pour la disparition de la douleur à 2 heures (annexe 9).

Utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures :

Aucun essai n'est confirmatoire pour ce critère. Les données sont disponibles pour trois essais à faible risque de biais (Diener et al.¹¹, Ellis et al.³⁵ Sandrini et al.¹⁵). La méta-analyse est positive sur ces essais mais non significative (RR 1,55 ; IC95 [1,31 – 1,84]) ; p>0.05. L'hétérogénéité I² est de 0%. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication. Au total, l'évaluation par la méthode REB conclut à une absence de preuve pour l'utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures (annexe 9).

Absence de photophobie à 2 heures :

Aucun essai n'est confirmatoire pour ce critère. Les données sont disponibles pour un essai à faible risque de biais (Diener et al.¹¹). Il n'est donc pas possible de réaliser une méta analyse sur cet essai. Cette étude conclut à la présence de résultats significatifs en faveur de

l'ibuprofène pour l'absence de photophobie à 2 heures RR à 1,32 ; IC95 [1,08 - 1,63] ; p<0,05. Au total, l'évaluation par la méthode REB conclut à un « signal » pour l'absence de photophobie à 2 heures (annexe 9).

Absence de phonophobie à 2 heures :

Aucun essai n'est confirmatoire pour ce critère. Les données sont disponibles pour un essai à faible risque de biais (Diener et al.¹¹). Il n'est donc pas possible de réaliser une méta analyse sur cet essai. Cette étude conclut à la présence de résultats significatifs en faveur de l'ibuprofène pour l'absence de phonophobie à 2 heures RR à 1,50 ; IC95 [1,21 - 1,88] ; p<0,05. Au total, l'évaluation par la méthode REB conclut à un « signal » pour l'absence de phonophobie à 2 heures (annexe 9).

Résolution du handicap fonctionnel à 2 heures :

Aucun essai n'est confirmatoire pour ce critère. Les données ne sont disponibles pour aucun essai. Au total, l'évaluation par la méthode REB conclut à une absence de preuve pour la résolution du handicap fonctionnel à 2 heures (annexe 9).

Diminution ou disparition des nausées à 2 heures :

Aucun essai n'est confirmatoire pour ce critère. Les données sont disponibles pour un essai à faible risque de biais (Diener et al.¹¹). Il n'est donc pas possible de réaliser une méta analyse sur cet essai. Cette étude conclut à la présence de résultats significatifs en faveur de l'ibuprofène pour la diminution ou disparition des nausées à 2 heures avec un RR à 1,18 ; IC95 [1,02- 1,38] et p non significatif. Au total, l'évaluation par la méthode REB conclut à une absence de preuve pour la diminution ou disparition des nausées à 2 heures (annexe 9).

Présence d'effets indésirables :

Aucun essai n'est confirmatoire pour ce critère. Les données sont disponibles pour deux essais à faible risque de biais (Diener et al.¹¹ Sandrini et al.¹⁵). La méta analyse est non positive avec un RR à 0,84 ; IC95 [0,54- 1,32]. L'hétérogénéité I² est de 0%. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication. Au total, l'évaluation par la méthode REB conclut à une absence de preuve pour la survenue d'effet indésirable en lien avec la prise d'ibuprofène (annexe 9).

Présence de douleurs abdominales :

Aucun essai n'est confirmatoire pour ce critère. Les données ne sont disponibles pour aucun essai. Au total, l'évaluation par la méthode REB permet de conclure à une absence de preuve pour la présence de douleur abdominale comme effet indésirable. (Annexe 9).

Discussion

Rappel et interprétation des résultats

Cette revue systématique de la littérature a permis aux chercheurs de retenir. Deux ECR à faible risque de biais : un des deux essais à faible risque de biais est confirmatoire pour le critère de jugement principal, tandis que le second est exploratoire. La méta-analyse retrouve un résultat statistiquement significatif, avec environ 2 fois plus de patients soulagés à la suite de la prise d'ibuprofène en comparaison au placebo. Selon la méthode REB, ce résultat est considéré comme « probant à confirmer ».

Concernant les critères secondaires (disparition de la douleur à 2 heures, utilisation d'un médicament de secours dans les 24h, absence de photophobie à 2 heures, absence de phonophobie à 2 heures, résolution du handicap fonctionnel à 2 heures, présence d'effets secondaires, présence de douleur abdominale, disparition ou diminution des nausées à 2 heures) , les évaluations selon la méthode REB permettent seulement de retenir un « signal » d'efficacité pour 3 des critères de jugements (disparition de la douleur à 2 heures, absence de photophobie à 2 heures, absence de phonophobie à 2 heures). Ces critères nécessiteront des études confirmatoires pour valider ces indications spécifiques. Pour le reste des critères de jugements secondaires la méthode REB conclut à l'absence de preuve.

Limites

La première limite tient à l'ancienneté des essais cliniques inclus dans cette revue systématique, publiés entre 1992 et 2008. Cela se traduit par des méthodes de conduite, de rédaction et de publication peu rigoureuse. Les chercheurs ont pu observer l'absence de registre systématique des protocoles et l'omission de certains détails méthodologiques dans les articles, comme le manque d'informations sur les patients perdus de vue.

D'autre part, il existe de nombreux facteurs d'exclusion dans les études sélectionnées. En effet pour la plupart des études les patients présentant des antécédents ou maladies hépatique, rénale, cardio vasculaire, des addictions, les femmes en âge de procréer ne prenant pas de contraception, parfois des migraines trop sévères ou trop fréquentes, étaient exclus. Il existe donc une limitation de la représentativité avec une population étudiée

différente de la population générale. Notamment les femmes sexuellement actives en âge de procréer qui ne souhaitent pas utiliser une contraception orale ou barrière qui représentent une part importante des patients touchés par la migraine. Certaines catégories exclues pourraient provoquer un biais de sélection et fausser la représentativité des résultats dans la population générale. Les contre-indications actuelles de l'ibuprofène sont moins strictes³⁹.

Par ailleurs, la prise de placebo est significativement efficace, avec 30% de patients présentant une diminution significative de la douleur à 2 heures de la prise. Cette tendance a été documentée dans la littérature concernant le traitement global des céphalées⁴⁰. Il serait intéressant de mesurer l'impact de cet effet placebo sur la réduction des symptômes afin de l'intégrer dans l'analyse.

Une autre limite de cette méta-analyse est l'interprétation subjective des chercheurs dans l'utilisation de l'outil RoB2 pour évaluer les risques de biais. 5 essais sur 7 ont été jugés préoccupants concernant le risque de biais global, les excluant de l'analyse REB. La conclusion aurait pu être différente si l'interprétation des chercheurs avait été plus ou moins sévère.

En effet, le domaine du RoB2 concernant les données manquantes a souvent été considéré comme à risque préoccupant. Pour chaque essai, elles représentaient un faible pourcentage de l'effectif total. Les 2 chercheurs ont suivi le protocole proposé mais ces données manquantes n'auraient probablement pas changé le résultat final des études.

Pour explorer cette hypothèse, les chercheurs ont décidé de réaliser une analyse de sensibilité en considérant les patients ayant été perdus de vue dans le groupe ibuprofène comme non répondeur au traitement et les patients dans le groupe placebo comme répondeur au traitement (worst-case scenario).

Il y a donc cinq essais concluant pour le CJP d'après la méthode REB. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication.

Au total, l'évaluation de cette analyse de sensibilité par la méthode REB permet de conclure à une « preuve solide » de l'efficacité de l'ibuprofène pour la diminution de la douleur des crises migraineuse à 2 heures de la prise. Les détails de la méthode pour ce critère sont présentés en figure 5.

Cette hypothèse tend donc à confirmer l'efficacité de l'ibuprofène dans le traitement des crises migraines versus le placebo. L'analyse de sensibilité, qui considère un scénario du pire pour les données manquantes, n'a pas modifié de manière significative le résultat final. La qualité

de la preuve obtenue par la méthode REB, classée comme « preuve solide », souligne et renforce la pertinence et la fiabilité de l'ibuprofène dans le traitement des crises migraineuses.

Une autre limite concerne la part de population pédiatrique comprise dans trois des essais inclus. En effet dans l'étude Kellstein et al (x) les mineurs représentent 4,8% de la population de l'étude. Tandis que dans les 2 autres essais Misra et al 2007, 2004 la part de population pédiatrique n'est pas précisée. Cela pourrait donc introduire un biais de généralisation et un biais de réponse au traitement.

Enfin, les deux chercheurs ont inclus des essais présentant un dosage différent d'ibuprofène et des formulations per os différentes. La méta analyse inclut des essais utilisant des doses allant de 200 mg à 1200 mg. Cela peut entraîner un biais de dose-réponse : des doses plus élevées d'ibuprofène pourraient potentiellement offrir un soulagement plus rapide et complet de la douleur, mais elles pourraient également augmenter le risque d'effets indésirables. L'analyse des études entraîne donc des difficultés pour standardiser les données, surtout lorsque le critère de jugement principal concerne les effets mesurés à un intervalle de temps précis. Cette disparité pourrait être une des causes d'hétérogénéité dans les résultats de la méta-analyse.

L'ibuprofène a été possédée par différentes entreprises entre 1990 et les années 2010 : Abbott Laboratories en 2001, Boots Healthcare International par la suite et Reckitt Benckiser à partir de 2005. L'ibuprofène est désormais un médicament générique.

Le financement des études par les laboratoires pharmaceutiques, bien qu'il ne soit pas considéré comme un biais dans l'évaluation selon le RoB2, mérite d'être souligné. La plupart des études n'indiquent pas leurs financements (cf. annexe 12). Il pourrait exister un biais de financement qui affecterait l'objectivité des résultats et leur interprétation

Confrontation à la littérature

Les données de cette recherche sont légèrement différentes de la précédente méta analyse réalisée par Rabbie et al. en 2013 (x) et disponible sur Cochrane. Concernant la diminution de la douleur à 2 heures de la prise de l'ibuprofène : selon GRADE, leur méta-analyse retrouve un niveau de preuve modéré, tandis que notre méta-analyse REB retrouve un niveau de preuve « probant nécessitant confirmation ». Les résultats sont donc compatibles, et nos résultats viennent conforter ceux de leur première méta-analyse. Il n'a pas été identifié de nouvel essai paru depuis la publication de cette méta-analyse.

Implication pour la pratique

Cette étude conforte donc les recommandations actuelles de prescription d'ibuprofène, indiqué en première intention en cas de crise migraineuse.

Le traitement des crises de migraines est actuellement partagé entre l'utilisation des AINS et des triptans. Une thèse réalisée en 2023 par le Dr Hareau et le Dr Lanteri, évaluant l'efficacité du zolmitriptan contre placebo dans les crises migraineuses selon la méthode REB, a montré que le zolmitriptan était une alternative efficace, avec peu d'effets secondaires, pour traiter les crises migraineuses modérées à sévères avec un niveau de preuve « solide » selon REB.

En pratique, quel médicament est le plus efficace pour traiter la crise migraineuse entre les triptans et l'ibuprofène ? Une revue systématique et méta analyse, publiée en septembre 2024, évaluant l'efficacité des triptans et AINS dans les crises migraineuses modérées à sévères (37), permet de conclure à une efficacité supérieure de l'eletriptan, du rizatriptan, du sumatriptan, et du zolmitriptan comparé aux AINS pour le traitement des crises migraineuses modérées à sévères. Il n'existe pas d'études où ces classes médicamenteuses sont évaluées sur des crises migraineuses légères.

Ainsi, sous réserve d'antécédent cardiovasculaire élevé, les triptans pourraient être privilégiés comme traitement aigu des crises migraineuses modérées à sévères.

Les AINS, dont l'ibuprofène, restent une alternative fiable, efficace notamment lors que les triptans ne sont pas adaptés ou pour des crises migraineuses d'intensité plus faible.

Implication pour la recherche

Ce travail fait émerger plusieurs axes de recherches.

Tout d'abord, les essais contrôlés randomisés (ECR) examinés suggèrent l'efficacité de l'ibuprofène dans le traitement des crises migraineuses. Cependant, ces études se limitent à explorer son impact sur les symptômes associés, la qualité de vie et les effets secondaires, en s'appuyant principalement sur des critères exploratoires. Bien qu'un signal d'efficacité soit perceptible pour plusieurs critères secondaires, des études confirmatoires semblent nécessaires pour valider ces indications spécifiques.

D'autre part il serait intéressant de réaliser des études sur des populations plus diversifiées avec des critères d'exclusions plus restreints. Cela permettrait d'être en capacité de davantage généraliser les résultats.

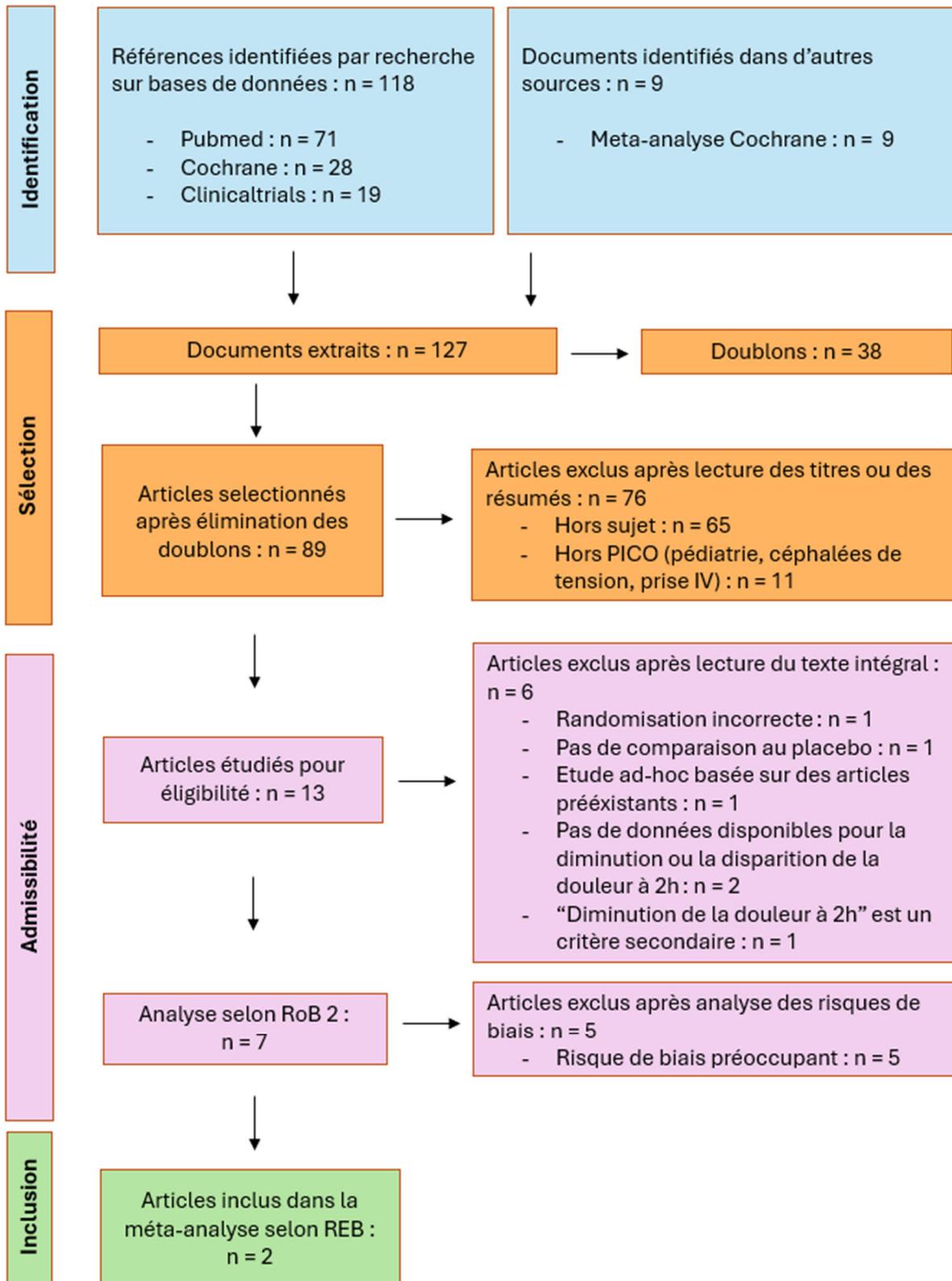
Enfin, l'effet placebo montre un impact significatif sur la réduction des douleurs de la crise migraineuse à 2 heures, avec environ 30 % des patients ayant répondu favorablement dans la méta-analyse. Cette tendance a été documentée dans la littérature concernant le traitement des céphalées⁴⁰. Il serait pertinent de mesurer l'impact de cet effet placebo sur la réduction des symptômes afin de l'intégrer dans l'analyse. Il serait également pertinent d'analyser les éléments contextuels de l'effet placebo comme les différentes approches de communication entre les médecins et les patients ainsi que l'impact de l'emballage des médicaments.

Support et conflits d'intérêts

Aucun support financier ou d'une autre nature n'a été apporté à cette étude. Aucun conflit d'intérêt n'est déclaré par les auteurs principaux.

Annexes :

Annexe 1 : Diagramme de flux



Annexe 2 : Tableaux résumant les caractéristiques des essais

	Population		Intervention et comparateur	Migraines traitées	Critères (Outcome)	
	Inclusion	Exclusion			CJP	CJS
Saper et al(1)	<ul style="list-style-type: none"> >18 ans Diag selon IHS 1-6 mgr/mois 	<ul style="list-style-type: none"> Grossesse, allaitement, risque de grossesse Difficulté de reconnaître mgr ATCD allergie AINS HTA, maladie pulmonaire, hépatique, rénale, endocrinienne, neurologique, psychiatrique Anomalie bio Addiction Traitement expérimental < 30j avant étude 	<p>4 groupes 1 : 1 : 1 : 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Rofécoxib 25mg Rofécoxib 50mg Ibuprofène 400mg Placebo 	<p>1 crise migraineuse modérée à sévère qui ne résolve pas spontanément</p>	<p>Diminution de la douleur à 2h</p>	<ul style="list-style-type: none"> Disparition de la douleur à 2h Diminution de la douleur ou de l'absence de récurrence dans les 24h Disparition de la dlr et absence de récurrence dans les 24h Symptômes associés (photophobie, nausée, vomissement) Handicap fonctionnel à 2h Impact fonctionnel sur activité quotidienne EI
Codispoti et al(2)	<ul style="list-style-type: none"> >18 ans Diag Mgr selon IHS Reconnaitre mgr 1-6 crise mgr/mois Femme ménopausée ou utilisant contraception ATCD de TTT avec méd en vente libre 	<ul style="list-style-type: none"> Crise migraineuse invalidante Mgr fréquemment associé à des vomissements (plus de 20%) Pas reconnaître mgr Mgr opt ou sur trauma cervical Addiction ATCD de maladie rénale, psychiatrique, métabolique, psychiatrique, SNC, AVC, épilepsie, hémorragie, IDM, HTA non contrôlée, maladie CV instable, cancer < 5 ans, chirurgie digestive Tuberculose active ATCD allergie ou hypersensibilité AINS Prise récurrente d'AINS ou d'antalgiques Participation étude < 1 an 	<p>3 groupes 1 : 1 : 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibuprofène 200mg Ibuprofène 400mg Placebo 	<p>1 crise migraineuse selon critère IHS</p>	<p>Diminution de la douleur à 2h et la différence d'intensité de la douleur à 2h</p>	<ul style="list-style-type: none"> Diff des symptômes associés de 3min à 6h par rapport à la base Disparition de symptômes associés à 2h et 6h Diminution de la douleur à 6h Diff d'intensité et diminution de la douleur à 6h Disparition de la douleur à 2h et 6h SPID TOTPAR TTT de secours à 6h Vomissement à 6h EI

	Population		Intervention et comparateur	Migraines traitées	Critères (Outcome)	
	Inclusion	Exclusion			CJP	CJS
Kellstein et al (3)	<ul style="list-style-type: none"> > 12ans Diag mgr selon IHS > 1 an Mgr d'intensité modérée si non traitée 1-8 mgr/ mois > 1 an Mgr apparu < 50ans Diminution douleur avec TTT vente libre 	<ul style="list-style-type: none"> Autre Céphalée ATCD usage chronique analgésique, AINS, hypo/sédatifs ATCD addiction Hypersensibilité ou CI AINS Mgr fréquemment associé à des vomissements (plus de 20%) Mgr avec impact sévère tâche quotidienne Changement des céphalées Blessure tête ou cou 	<p>4 groupes 1 :1 :1 :1</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibuprofène 200mg Ibuprofène 400mg Ibuprofène 600mg Placebo 	1 crise migraineuse modérée à sévère	Diminution de la douleur à 2h	<ul style="list-style-type: none"> Soulagement de la douleur dans le temps (PPR) Temps de réponse et de disparition de la douleur Evaluation globale à 8h Impact sur les activités quotidiennes à 2, 4, 6 et 8h Disparition des symptômes associés à 1h, 2 et 4h Utilisation d'un médicament de secours dans le temps Récidive de migraine dans les 24h Diminution et disparition de la douleur dans le temps PID
Diener et al (4)	<ul style="list-style-type: none"> 18-65 ans Dia Mgr selon IHS Mgr > 1 ans 1-6 mgr par mois 	<ul style="list-style-type: none"> Participation à autre étude < 1 mois Autre céphalée Hypersensibilité aux AINS Ulcère gastroduodénale ou saignement Coagulopathie Maladie hépatique, rénale, pulmonaire, CV ou cérébral Maladie neurologique HTA TTT interagissant avec IBU ou zolmitriptan Maladie coronaire ou ATCD infarctus Addiction Grossesse, allaitement, risque de grossesse 	<p>Chaque participant a reçu les 3 traitements ou le placebo associé</p> <ul style="list-style-type: none"> Tablette aspirine effervescent ou placebo correspondant Ibuprofène ou placebo correspondant Sumatriptan ou placebo correspondant 	3 crises migraineuses durant les 3 mois de l'étude Intervalle minimum de 48h ente chaque prise de médicament	Diminution de la douleur dans les 2h (calculé à 30min, 1h, 1h30 et 2h).	<ul style="list-style-type: none"> Disparition de la douleur à 2h Diminution des nausées dans les 2h Diminution des symptômes associés dans les 2h Utilisation d'un traitement de secours Récidive des migraines dans les 24h

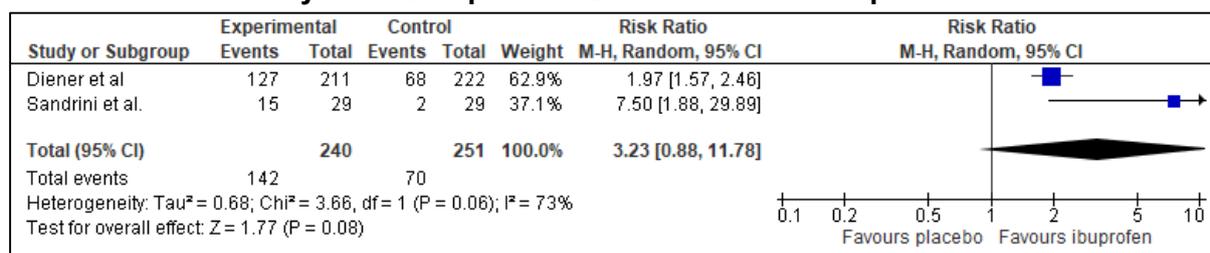
	Population		Intervention et comparateur	Migraines traitées	Critères (Outcome)	
	Inclusion	Exclusion			CJP	CJS
Misra et al (5)	<ul style="list-style-type: none"> 16-58 ans Diag de mgr selon IHS < 8 mgr/mois 	<ul style="list-style-type: none"> Mgr faible intensité >8mgr/mois et/ou fréquemment associé à des vomissements Allergie médicamenteuse HTA non contrôlée Insuffisance hépatique ou rénale Maladie CV, pulmonaire, psychiatrique ou neuro Grossesse, allaitement, risque de grossesse 	3 groupes 1 : 1 : 1 <ul style="list-style-type: none"> Rizatriptan 10mg Ibuprofène 400mg Placebo 	1 crise migraineuse modérée à sévère	Diminution de la douleur à 2h	<ul style="list-style-type: none"> Symptômes associés à 2h Handicap fonctionnel à 2h Disparition de la douleur à 2h EI
Misra, Jose et al (6)	<ul style="list-style-type: none"> 16-62 ans Diag de mgr selon IHS Mgr depuis > 1an 2-6 mgr/mois 	Aucun	3 groupes 1 : 1 : 1 <ul style="list-style-type: none"> Rofécoxib 10mg Ibuprofène 400mg Placebo 	1 crise migraineuse modérée à sévère		<ul style="list-style-type: none"> Disparition des symptômes associés Absence de récurrence de migraine dans les 24 EI
L Ellis et al (7)	<ul style="list-style-type: none"> >18 ans Mgr récidivante et unilatérale et/ou avec ou sans aura et/ou avec nausées/vom et/ou avec changement d'humeur et/ou avec photophobie 	<ul style="list-style-type: none"> TTT IMAO ATCD phéochromocytome ou épilepsie TTT pouvant induire syndrome extrapyramidale Grossesse ou allaitement 	4 groupes <ul style="list-style-type: none"> Métoclopramide IV + IBU 600mg per os Métoclopramide IV + placebo per os Placebo IV + IBU 600mg per os Placebo IV + placebo per os 	/	Évaluation de la douleur et des nausées à 0,30 et 60 minutes	Aucun

	Population		Intervention et comparateur	Migraines traitées	Critères (Outcome)	
	Inclusion	Exclusion			CJP	CJS
Kanniane et al (8)	<ul style="list-style-type: none"> Pas de description 	<ul style="list-style-type: none"> Pas de description 	<p>Etude crossover évaluant l'ibuprofène 800mg (+400mg au besoin) versus placebo 20 commencent à ibuprofène et 20 avec placebo</p>	<p>Pas de description</p>	<p>Pas de distinction entre CJP et CJS</p> <ul style="list-style-type: none"> Existence de prodromes et leurs détails Type de migraine Intensité des migraines Nausées et/ou vomissement Capacité fonctionnelle Efficacité du traitement Utilisation d'un médicament de secours EI Durée des crises migraineuses et leurs durées 	
Sandrini et al (9)	<ul style="list-style-type: none"> 18-65 ans Diag de mgr selon IHS ATCD mgr sans aura depuis > 1ans 2-6 mgr/mois 	<ul style="list-style-type: none"> Pas de description 	<p>Etude crossover évaluant l'ibuprofène-arginine (ibuprofène soluble) 400mg versus placebo</p>	<p>2 crises migraineuses consécutives</p>	<p>Pas de distinction entre CJP et CJS</p> <ul style="list-style-type: none"> Intensité de la douleur (PI) Différence d'intensité de la douleur (PID) La somme de différence d'intensité de la douleur (SPID) Evaluation subjective de la réduction de la douleur La somme des scores de la réduction de la douleur (TOTPAR) L'air sous la courbe du PID 	
Kloster et al (10)	<ul style="list-style-type: none"> 18-70 ans Diag de mgr selon IHS ATCD de mgr avec ou sans aura depuis > 1 ans 2-8 mgr/ mois 	<ul style="list-style-type: none"> Grossesse, allaitement, risque de grossesse Autre céphalée Maladie rénale, hépatique, CV, ulcère gastrique Allergie AINS 	<p>Etude cross over multicentrique évaluant l'ibuprofène 1200mg versus placebo</p>	<p>6 crises migraineuses</p>	<p>Pas de distinction entre CJP et CJS</p> <ul style="list-style-type: none"> Durée des mgr Sévérité des mgr Sévérité des nausées Diminution des vomissements et photophobie Utilisation d'un médicament de secours EI 	

	Population		Intervention et comparateur	Migraines traitées	Critères (Outcome)	
	Inclusion	Exclusion			CJP	CJS
Goldstein et al (11)	<ul style="list-style-type: none"> > 18 ans Diag de mgr selon IHS Une mgr/2 mois au minimum <7 mgr/mois 	<ul style="list-style-type: none"> Mgr provoqué ou aggravé par traumatisme crânien ou cervicale Autre céphalée Utilisation analgésique >12 jours/mois 	3 groupes 3 : 3 : 1 <ul style="list-style-type: none"> Aspirine + paracétamol + caféine 10mg Ibuprofène 200mg Placebo 	1 crise migraineuse modérée à sévère	Score TOTPAR2 qui correspond à la somme pondérale du score de la réduction de la douleur (=PAR score) à 2 heures.	TOTPAR 4 <ul style="list-style-type: none"> Différence d'intensité de la douleur (PID) La somme de différence d'intensité de la douleur (SPID) Réduction de la douleur à 2h Disparition de la douleur à 2h Utilisation d'un médicament de secours à 2 heures EI

Mgr : migraine ; vom = vomissement ; CV = cardiovasculaire ; IBU = ibuprofène ; Diag = Diagnostic

Annexe 3 : Méta-analyse du CJP pour les 2 essais à faible risque de biais



Annexe 4 : Analyse selon REB de la diminution de la douleur à 2h de la prise d'ibuprofène (CJP)

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant		0 ECR inclus	
	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive	Non positive		
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive	Non positive	NA	
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

Annexe 5 : Tableaux des évaluations selon REB des critères de jugements secondaires

Analyse selon REB de la disparition de la douleur à 2 heures de la prise d'ibuprofène

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant		0 ECR inclus	
	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive	Non positive		
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive	Non positive	NA	
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

Analyse selon REB de l'utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant		0 ECR inclus	
	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive	Non positive		
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive	Non positive	NA	
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

Analyse selon REB de l'absence de photophobie à 2 heures de la prise d'ibuprofène

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant			O ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive		Non positive	NA
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

Analyse selon REB de l'absence de phonophobie à 2 heures de la prise d'ibuprofène

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant			O ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive		Non positive	NA
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

Analyse selon REB du retour aux activités normales à 2 heures de la prise d'ibuprofène

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant			O ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive		Non positive	NA
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

Analyse selon REB de la présence d'effets indésirables

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant			O ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive		Non positive	NA
Etape 3 : I ² /biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

Analyse selon REB de l'apparition de douleurs abdominales

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant			0 ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive		Non positive	NA
Etape 3 : I²/biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

Analyse selon REB de l'absence ou la diminution des nausées à 2 heures de la prise d'ibuprofène

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant			0 ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive		Non positive	NA
Etape 3 : I²/biais de publication	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Probant à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

concluant : essai de confirmation ayant un faible risque global de biais

X. Bibliographie

- (1) Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm). Migraine : comprendre pour mieux soigner. Inserm.fr. Paris ;2020. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/migraine/>. Consulté le 12 octobre 2024.
- (2) Auray JP. Impact socio-économique de la migraine et des céphalées en France. CNS Drugs. 1 déc 2006[consulté le 12 octobre 2024];20(1):37-46. .Disponible sur : <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.docelec.univ-lyon1.fr/16841525/>
- (3) Haute Autorité de Santé. Fiche de synthèse Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. 2002. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/recommandations_2006_11_27_10_56_57_54_6.pdf

- (4) Rabbie R, Derry Sheena, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD008039
- (5) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials* 1996;17(1):1-12
- (6) V. W. Berger, « Is the Jadad Score the Proper Evaluation of Trials? », *J. Rheumatology*, vol. 33, n° 8, août 2006, p. 1710-1712 (ISSN 0315-162X)
- (7) (en) « Systematic Review of Quality Assessment Instruments for Randomized Control Trials », The Cochrane Collaboration
- (8) Boussageon R. et al. Project Rebuild the Evidence Base (REB): a method to interpret randomised clinical trials and their meta-analysis to present solid benefit-risk assessments to patients. *Therapie*. Octobre 2021.
- (9) Cochrane Consumers and Communication La Trobe University, Ryan R, Hill S. How to GRADE. 25 juill 2018 [cité le 12 octobre 2024]; Disponible sur: https://opal.latrobe.edu.au/articles/journal_contribution/How_to_GRADE/6818894/1
- (10) Joseph R. Codispoti, Mary Jane Prior, Min Fu, Clare M. Harte, Edward B. Nelson. Efficacy of Nonprescription Doses of Ibuprofen for Treating Migraine Headache. A Randomized Controlled Trial. *Headache*. 2001 Jul-Aug;41(7):665-79. [DOI : 10.1046]
- (11) HC Diener, G Bussone, H de Liano, A Eikermann, R Englert, T Floeter, V Gallai, H Göbel, E Hartung, MD Jimenez, R Lange, GC Manzoni, G Mueller-Schwefe, G Nappi, L Pinessi, J Prat, FM Puca, F Titus, M Voelker. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia*. 2004 Nov;24(11):947-54. [DOI: 10.1111]
- (12) DE Kellstein, RB Lipton, R Geetha, K Koronkiewicz, FT Evans, WF Stewart, K Wilkes, SA Furey, T Subramanian, SA Cooper. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia*. 2000 May;20(4):233-43. [DOI : 10.1046]
- (13) UK Misra, M Jose, J Kalita. Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo-controlled trial. *PMJ*. 2004 Dec; 80(950): 720–723. [DOI : 10.1136]

- (14) UK Misra, Jayantee Kalita Rama, Kant Yadav. Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine: a randomised placebo-controlled trial. *Headache Pain*. 2007 Jun ;8z:175–179. [DOI 10.1007]
- (15) G Sandrini, S Franchini, S Lanfranchi, F Granella, GC Manzoni, G Nappi. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1998;18(3):145-50. [PMID: 9825271]
- (16) Joel Saper, Carl Dahlof, Yuen So, Peer Tfelt-Hansen, William Malbecq, Thomas Loeys, Eleathea Barraclough, Meghan Klipfel, Christopher Lines, Hester Visser, Scott Reines, Eric Yuen. Rofecoxib in the Acute Treatment of Migraine: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Headache*. 2006 Feb;46(2):264-75. [DOI: 10.1111]
- (17) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia Int J Headache* 2018 ;38 :1–211. doi: 10.1177/ 0333102417738202
- (18) Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Migraine : symptômes, facteurs déclenchants et évolution. Site internet : Ameli.fr. Paris ; 2023. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine/symptomes-facteurs-declenchants-evolution>. Consulté le 12 octobre 2024.
- (19) Centre d'enseignement en neurologie (CEN). Migraine, névralgie du trijumeau et algies de la face. CEN Neurologie. Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/second-cycle/migraine-nevralgie-du-trijumeau-algies-face>. Consulté le 12 octobre 2024.
- (20) Ducros A, De Gaalon, Roos C, Donnet A, Giraud A, Guégan-Massardier E, Lantéri-Minet, Lucas C , Mawet, X Moisset J , Valade D, Demarquay G. Revided Guidelines of the French Headache Society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2. Pharmacological treatment. 2021 [consulté le 12 octobre 2024] ; 177(7):734-752. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34340810/>
- (21) Lantéri-Minet M, Massiou H, Nachit-Ouinekh F, Lucas C, Pradalier A, Radat F, Mercier F, El Hasnaoui A. The GRIM 2005 study of migraine consultation in France I. Determinants of consultation for migraine headache in France. 2007 Dec;27(12):1386-97. [PMID: 17888013].
- (22) Novartis. Migraine sévère : des répercussions importantes dans la vie professionnelle [Internet]. 2018 [consulté le 12 octobre 2024]. Disponible sur : <https://www.novartis.com/fr-fr/actualites/communiqués-de-presse/migraine-severe-des-repercussions-importantes-dans-la-vie-professionnelle>

- (23) Aly S, Emery C. Fardeau et coût de la migraine en France : une analyse de la base de l'échantillon généraliste des bénéficiaires. 22 mai 2018 [consulté le 12 octobre 2024]; 66(4): 206-207. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/1215524/fardeau-et-cout-de-la-migraine-en-france%C2%A0-une-anal>
- (24) Pharmacomedicale. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Pharmacomedicale.org [en ligne]. 2022. [consulté le 12 octobre 2024]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>
- (25) WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de l'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. [consulté le 12 octobre 2024]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains>
- (26) Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. Kinésithérapie, la Revue. 1 janv 2015 [consulté le 12 octobre 2024] ;15(157):39-44. Disponible sur : https://cfrps.unistra.fr/fileadmin/uploads/websites/cfrps/Recherche/ressources_utiles_pour_recherche/PRISMA.pdf
- (27) Risk of Bias 2 (RoB 2) tool. Cochrane Methods [en ligne]. [consulté le 12 octobre 2024]. Disponible sur : <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>
- (28) Boutron I, Jarde A. Évaluer le risque de biais dans un essai randomisé. Cochrane France [en ligne]. 2023 [consulté le 12 octobre 2024]. Disponible sur : [Webinaires - Évaluer le risque de biais dans un essai randomisé | Cochrane France](#)
- (29) Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011.
- (30) Havanka-Kanniainen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. Headache. 1989 Sep;29(8):507-9. [PMID:2676908]
- (31) Pearce I, Frank GJ, Pearce JM. Ibuprofen compared with paracetamol in migraine. Practitioner. 1983 Mar;227(1377):465-7. [PMID:6351046].
- (32) Goldstein J, Hagen M, Gold M. Results of a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled, single-dose study comparing the fixed combination of acetaminophen, acetylsalicylic acid, and caffeine with ibuprofen for acute treatment of patients with severe migraine. Cephalalgia. 2014 Nov;34(13):1070-8. [PMID:24733408]

- (33) Reidar Kloster, Knut Nestvold, Steinar T Vilming. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia*. 1992 Jun;12(3):169-71. [DOI: 10.1046]
- (34) Jerome Goldstein, Stephen D. Silberstein, Joel R. Saper, Robert E. Ryan, Jr., Richard B. Lipton. Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine in Combination Versus Ibuprofen for Acute Migraine: Results From a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Single-Dose, Placebo-Controlled Study. *Headache*. 2006 Mar;46(3):444-53. [DOI: 10.1111]
- (35) George L Ellis, John Delaney, David A DeHart, Ada Owens. The Efficacy of Metoclopramide in the treatment of Migraine Headache. *Ann Emerg Med*. 1993 Feb;22(2):191-5. [DOI: 10.1016]
- (36) Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification of the diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8(suppl 7):1-96
- (37) Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. First edition. International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine. *Cephalalgia*. févr 1991;11(1):1-12.
- (38) Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlöf C, Diener HC, Ferrari MD, Goadsby PJ, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia*. nov 2000;20(9):765-86.
- (39) Résumé des caractéristiques du produit - IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé- Base de données publique des médicaments [en ligne]. [cité 12 octobre 2024]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=65358002>
- (40) Diener HC, Schorn CF, Bingel U, Dodick DW. The importance of placebo in headache research. *Cephalalgia*. oct 2008;28(10):1003-11.
- (41) Karlsson W, Ostinelli E, A Zhuang Z, Kokoti, Christensen R, M Al-Khazali H, Deligianni C, Tomlinson A, Ashina H, Ruiz de la Torre E, Diener HC, Cipriani A, Ashina M. Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. 2024 Sep 18. [PMID:39293828]

Nom, prénom du candidat : GUYON Tom

CONCLUSIONS

Introduction :

Du fait de sa grande prévalence et de son retentissement, la migraine est classée parmi les maladies ayant le plus fort impact sociétal. Sa prévalence de 15% en France et son caractère invalidant en font un motif de consultation fréquent en médecine générale. L'ibuprofène dispose de l'AMM depuis 2002 pour la prise en charge des migraines aiguës. Elle est utilisée en première intention dans les crises migraineuses.

Une méta-analyse Cochrane conduite en 2010 et mise à jour en 2013 concluait à une efficacité relative de l'ibuprofène en se basant sur l'Oxford Quality Score. Cette méthode est désormais considérée comme simpliste et peu reproductible. Du fait de l'évolution des exigences de réalisation des essais contrôlés randomisés, une méta-analyse avec une évaluation approfondie et rigoureuse des biais se justifie.

Objectif :

L'objectif de cette étude s'inscrivant dans le projet Rebuild the Evidence Base (REB) est d'évaluer l'efficacité de l'ibuprofène per os dans la crise migraineuse chez l'adulte en appliquant une méthode rigoureuse et reproductible, par la réalisation d'une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des ECR.

Le critère de jugement principal est la diminution de la douleur à 2 heures de l'ibuprofène versus placebo. Les critères de jugement secondaires sont la disparition de la douleur à 2 heures, l'utilisation d'un médicament de secours dans les 24h, l'absence de photophobie à 2 heures, l'absence de phonophobie à 2 heures, la résolution du handicap fonctionnel à 2 heures, la présence d'effets secondaires et particulièrement la présence de douleur abdominale et la disparition ou la diminution des nausées à 2 heures.

Méthode :

Une revue systématique de la littérature a été effectuée dans les bases de données Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), Medline (PubMed), Embase et ClinicalTrials.gov. Les essais cliniques randomisés évaluant l'ibuprofène per os versus placebo chez les adultes dans le traitement des crises migraineuses ont été inclus. Leurs risques de biais ont été évalués selon la méthode RoB2. Les méta-analyses ont été réalisées avec le logiciel Review Manager.

Le niveau de preuve a été évalué selon les méthodes REB et GRADE. Le protocole a été publié en ligne sur le registre Prospero le 23/12/22 sous l'identifiant CRD42022383630.

Résultats :

Au total 7 essais contrôlés randomisés représentant 2426 patients ont été inclus concernant l'évaluation de la diminution de la douleur à 2 heures. Selon le protocole RoB2, 2 essais inclus sont à faible risque de biais, 5 essais sont à risque de biais préoccupants et aucun n'est à haut risque de biais.

La méta-analyse montre une efficacité statistiquement significative sur la diminution de la douleur à 2 heures, avec un risque relatif de 2,03 ; IC95 [1,53 – 2,68]. 57,46% (886/1542) des patients du groupe ibuprofène ont présenté une diminution de la douleur à 2 heures, contre 30,20% (267/884) au sein du groupe placebo.

Selon la méthode REB, la méta-analyse retrouve une preuve « probante nécessitant confirmation », car 1 des ECR à bas risque de biais est confirmatoire, sans biais de publication suspecté. Selon le GRADE le niveau de preuve est jugé à 2/4, soit « bas ».

Concernant la disparition de la douleur à 2 heures, l'utilisation d'un médicament de secours dans les 24h, l'absence de photophobie à 2 heures, l'absence de phonophobie à 2 heures, la résolution du handicap fonctionnel à 2 heures, la présence d'effets secondaires, la présence de douleur abdominale et la disparition ou la diminution des nausées à 2 heures, des corrélations sont constatées mais ne permettent pas de conclure à des preuves solides, du fait des caractères exploratoires de ces critères secondaires et de la multiplicité des tests.

Conclusion :

Pour le traitement des crises migraineuses de l'adulte, selon la méthode REB, il existe une preuve « probante mais nécessitant une confirmation » d'efficacité de l'ibuprofène per os pour la diminution de la douleur à 2 heures. Ces résultats confortent les recommandations actuelles de prescription de l'ibuprofène dans les crises migraineuses.

Le Président de jury,
Nom et prénom du président
Signature

ROSE GILLES



VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine et de
Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux,



Professeur Philippe PAPAREL.

GUYON Tom

Efficacité de l'ibuprofène dans la crise de migraine : revue systématique et meta analyse des essais cliniques randomisés

Thèse Médecine Générale : Lyon 2025 ; n°9

Résumé

Une revue systématique de la littérature a été effectuée dans les bases de données Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), Medline (PubMed), Embase et ClinicalTrials.gov. Seuls les essais cliniques randomisés évaluant l'ibuprofène per os versus placebo chez les adultes dans le traitement des crises migraineuses ont été inclus. Leurs risques de biais ont été évalués selon la méthode RoB2. Des méta-analyses ont été réalisées. Le niveau de preuve a été évalué selon la méthode GRADE et REB.

Au total, 7 ECR représentant 2426 patients, ont été inclus concernant l'évaluation de la diminution de la douleur à 2 heures. Selon l'analyse du guide RoB2, 2 essais sont à faible risque de biais, 5 essais sont à risque de biais préoccupants et aucun n'est à haut risque de biais.

La méta-analyse sur le critère de jugement principal montre une efficacité statistiquement significative sur la diminution de la douleur à 2 heures avec un risque relatif de 2,03 ; IC95 [1,53 – 2,68]. 57,46% (886/1542) des patients du groupe ibuprofène ont présenté une diminution de la douleur à 2 heures, contre 30,20% (267/884) au sein du groupe placebo.

Selon la méthode REB, la méta-analyse retrouve une preuve « probante nécessitant confirmation » car un des ECR à bas risque de biais est confirmatoire, sans biais de publication suspecté. Selon GRADE le niveau de preuve est jugé bas.

Pour le traitement des crises migraineuses de l'adulte, selon la méthode REB, il existe une preuve « probante mais nécessitant une confirmation » d'efficacité de l'ibuprofène per os pour la diminution de la douleur à 2 heures. Ces résultats confortent les recommandations actuelles de prescription de l'ibuprofène dans les crises migraineuses.

Mots clés : REB, ibuprofène, placebo, migraine, crise migraineuse, essais cliniques randomisés, revue systématique, méta-analyse, adulte

JURY :
Président : Monsieur le Professeur Rode
Membres : Monsieur le Professeur Boussageon
Monsieur le Professeur Farge

DATE DE SOUTENANCE : 21/01/2025