

Questionnaire de recueils du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

**Commission de la transparence
Commission de l'évaluation économique et de santé publique**

**Évaluation de : BOTOX
Toxine Botulique de Type A
9**

Indication(s) du médicament concerné : MIGRAINE CHRONIQUE

Merci de lire le guide pour les associations de patients et d'usagers avant de remplir le questionnaire.

Nom et adresse de l'association :
LA VOIX DES MIGRAINEUX
40 rue Gioacchino Rossini
95310 SAINT-OUEN-L'AUMONE

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

Rédactrices : Sabine DEBREMAEKER, présidente, avec l'aide de Fiona DUBERNET et Mélanie JASPART bénévoles actives.

1.1. Méthodologie

Nous avons repris les 3 axes évoqués dans le questionnaire et exploité nos sources et nos recherches.

➤ **Vécu avec la maladie et impact sur la qualité de vie**

- Les crises : symptômes et impacts sur la vie quotidienne.
- Les périodes intercritiques : conséquences de la fréquence, de la durée et de l'intensité des crises sur la vie au quotidien et sur la santé.

➤ **Vécu avec les traitements actuels**

- Facilité d'accès et d'utilisation
- Effets secondaires
- Contraintes et efficacités
- Impacts sur la qualité de vie entre les crises

➤ **Expérience avec le produit évalué**

- L'utilisation
- Les effets secondaires
- L'efficacité ressentie
- L'impact sur la qualité de vie

➤ **Connaissances scientifiques avec le produit évalué**

- Recul sur l'utilisation du produit
- Mécanismes d'actions
- Particularités

1.2. Sources utilisées pour répondre

1.2.1. Nos ressources sur le vécu des patients

❖ **SONDAGES REALISES PAR L'ASSOCIATION**

➤ **SONDAGE IMPACT DE LA MIGRAINE RÉALISÉ EN JANVIER 2020**

Ce sondage a été réalisé avec l'outil *Google Form*. Il reprend les rubriques essentielles pour évaluer l'impact de la migraine sur la vie quotidienne : moral, situation par rapport à l'emploi, vie professionnelle, vie familiale, vie de couple et vie sociale. Il est adressé à tous les malades se déclarant migraineux.

Chaque rubrique commence par un item proactif pour éviter d'inciter à signaler seulement les aspects négatifs.

Nous avons obtenu 867 réponses. Il a été publié sur notre page Facebook et sur les plus grands forums.

➤ **SONDAGE IMPACT DE LA MIGRAINE SÉVÈRE ET CHRONIQUE RÉALISÉ EN FÉVRIER 2020** **(joint en annexe)**

Le produit évalué étant recommandé pour les malades présentant plus de 4 jours de crises par mois, nous avons présenté un second sondage semblable destiné uniquement aux malades concernés en

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux
ajoutant les 3 catégories suivantes. **Nous avons obtenu 660 réponses. Il a été publié sur notre page Facebook et sur les plus grands forums :**

- ✓ De 4 à 8 jours de crises par mois
- ✓ De 8 à 14 jours de crises par mois
- ✓ 15 jours et plus de crises par mois

Le sondage montre que **le pourcentage de migraineux est équivalent dans chacune des 3 catégories** : environ autant de migraineux sont épisodiques, sévères ou chroniques.

➤ **SONDAGE IMPACT DE LA MIGRAINE RÉALISÉ EN MILIEU UNIVERSITAIRE EN FEVRIER 2021**

Ce sondage a été initié par des étudiants de l'IUT DE LILLE dans le cadre d'un projet tutoré encadré par madame DEBREMAEKER. Les professeurs ont envoyé le sondage en utilisant les messageries universitaires sur Lille, Grenoble et Montpellier. 570 étudiants se déclarant migraineux ont répondu.

❖ **NOS RESEAUX SOCIAUX**

Nos réseaux se sont énormément développés en 2020 et nous totalisons près de **9 000 abonnés**. Certaines publications sont lues par plus de 70 000 personnes.

Nous sommes présents sur Facebook, LinkedIn, Instagram, Twitter et YouTube.

La plupart des abonnés sont français, mais nous avons aussi de nombreux Belges, Suisses, Canadiens. Nous sommes suivis en Afrique francophone, dans les Dom Tom. **En tout nous couvrons 4 continents**. Tous nos lecteurs ne sont pas abonnés. Étrangement certains ne souhaitent pas que cet abonnement s'affiche sur leur profil et ainsi être identifié comme migraineux.

- ✓ Nous avons repris l'historique des thèmes abordés sur la page depuis son ouverture en octobre 2018 et en avons fait une synthèse pour chaque domaine à aborder.
- ✓ Nous avons relu les messages des abonnés depuis octobre 2018. Ceux-ci rentrent plus intimement dans le détail des difficultés rencontrées. Nous en avons fait une synthèse pour compléter les premières conclusions.
- ✓ En juillet 2019, nous avons réalisé un sondage sur la perception des malades par rapport aux modalités d'administration par injection.

❖ **RESEAUX SOCIAUX SUR LA MIGRAINE (AUTRES ORGANISATIONS)**

Nous sommes membres et en lien avec :

- ✓ **Migraine Québec**. Il s'agit de la seule autre grande association francophone au monde. Madame DEBREMAEKER est en lien avec cette association depuis 2015 et est en contact avec Élisabeth Leroux, neurologue qui en est à l'origine ainsi que Louise Houle qui est la coordinatrice. Nous sommes partenaires. **Page 6700 abonnés**
- ✓ **Partage Migraine Québec**. Forum lié à Migraine Québec. **2767 membres**
- ✓ **Les Migraineux**. Le plus grand forum francophone. **7400 membres**
- ✓ **Migraine avec Aura**. Forum. **1500 membres**
- ✓ **Mieux Comprendre la Migraine**. Forum. **1800 membres**

Uniquement pour consultation et recherche par mot clé :

- ✓ Migraine Support USA Forum. **100 000 membres**
- ✓ Move Against Migraine USA Forum. **28 500 membres**

Au total, nous avons accès aux témoignages de plus de 150 000 migraineux. 10 membres de l'équipe sont bilingues, trilingues ou plus.

1.2.3. Sources professionnelles et scientifiques

Données sur le produit évalué

- Résumé des caractéristiques des produits par l'Agence Européenne du Médicament (Botox)
- INSERM, Dossier d'information sur la migraine, disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine>
- « Efficacité confirmée à 56 semaines de la toxine botulique dans la migraine chronique », APM International, 21/04/2010, disponible sur : <https://www.apmnews.com/freestory/10/200941/efficacite-confirmee-a-56-semaines-de-la-toxine-botulique-dans-la-migraine-chronique>
- Interventions de spécialistes mondiaux de la migraine, World Migraine Summit 2020 et 2021, consultées sur : <https://migraineworldsummit.com/> (payant)

Données sur la migraine, sur la migraine chronique et leurs impacts

- Classification internationale des céphalées. IHCD3.
- Lipton, R. B., Manack Adams, A., Buse, D. C., Fanning, K. M., & Reed, M. L. *A Comparison of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study and American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study: Demographics and Headache-Related Disability*. *Headache*, 56(8), 1280–1289 (2016). <https://doi.org/10.1111/head.12878>
- Steiner, T.J., Stovner, L.J., Jensen, R. et al. *Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from the Global Burden Disease 2019*. *J Headache Pain*, 21, 137 (2020). <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>
- Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M, et al. *My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed*. *J Headache Pain*, 19(1), 115 (2018). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482181/>
- Young WB, Park JE, Tian IX, Kempner J. *The Stigma of Migraine*. *PLOS ONE* 8(1) (2013). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054074>
- Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. *Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6 (2013). No.: CD010610. DOI: 10.1002/14651858.CD010610
https://www.cochrane.org/fr/CD010610/SYMPT_topiramate-pour-la-prevention-des-crisis-de-migraine-chez-ladulte

Données sur la prise en charge de la migraine chronique

- Recommandations de la prise en charge d'une céphalée en urgence, Collectif. SFEMC 2018
- Recommandations sur la prise en charge de la migraine chronique, HAS 2004

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux

- Démarche diagnostique générale devant une céphalée chronique quotidienne (CCQ) – Prise en charge d'une CCQ chez le migraineux : céphalée par abus médicamenteux et migraine chronique/Recommandations de la SFEMC, ANLLF et SFETD, Douleurs 15 (2014), issue 5, 216-231

Effets secondaires des traitements

- Vidal. <https://www.vidal.fr/>
- WebMed. Drugs to treat migraine headaches. <https://www.webmd.com/migraines-headaches/migraine-treatment#1>

2. Impact de la maladie / état de santé

2.1. Impact de la maladie migraineuse sur la vie quotidienne

Veillez trouver en annexe le sondage commenté concernant l'impact de la pathologie sévère et chronique sur 6 aspects de la vie quotidienne : moral, vie professionnelle, situation par rapport à l'emploi, vie familiale, vie de couple et vie sociale.

Comme tout sondage, celui-ci ne peut échapper à certains biais. Une réponse qui peut sembler positive globalement peut masquer certaines variantes négatives.

Les personnes ayant répondu au sondage (660) se répartissent presque également entre les 3 catégories de migraines (épisodiques, sévères, chroniques)

Nous nous appuyons également sur les résultats de l'étude internationale *My Migraine Voice*, publiés en 2018. L'étude a été menée dans **31 pays et 11 266 personnes** y ont participé. Les résultats compilés peuvent être consultés ici : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6755592/>

Cette étude a permis de mettre en évidence les conditions de vie très difficiles des migraineux ayant plus de 4 migraines par mois (migraine épisodique) et pour lesquels au moins un traitement préventif a échoué.

2.1.1. Sphère professionnelle

Notre sondage montre que 56% des personnes seulement déclarent exercer un emploi, et la migraine est la raison principale de la perte d'emploi ou des difficultés à trouver un emploi.

Par ailleurs, si 22,3% des personnes déclarent ne pas s'absenter du travail lors de crises, les raisons peuvent être une incapacité due à la nature de l'emploi. Cela peut aussi cacher des comportements potentiellement à risque : par exemple, celui de se rendre au travail sous l'effet des médicaments.

L'étude *My Migraine Voice* met aussi en lumière les principaux impacts que la migraine a dans le domaine professionnel. Plus de la moitié des sondés ont déclaré qu'il leur était impossible de se concentrer au travail lors d'une crise, et le tiers a déclaré devoir manquer trop de jours de travail. Par ailleurs, près d'un tiers déclare aussi faire face à une incompréhension de la part de leurs collègues quant à leur condition.

Plusieurs études montrent aussi que les aménagements au travail ou le soutien de l'employeur sont très rares – la migraine étant rarement reconnue comme un handicap en France. Les patients sont donc seuls face à leurs difficultés et leur carrière professionnelle et perspectives d'avancement en sont donc grandement affectées.

2.1.2. Sphère privée : familiale, sociale, en couple

La migraine affecte encore plus durement la vie privée, affective, sociale et familiale. L'étude *My Migraine Voice* rapporte que 74% des personnes doivent s'isoler dans une pièce noire lors des migraines, et 83% disent devoir se reposer.

Cela contraint donc régulièrement les patients à renoncer à des activités sociales et familiales, et diminue leurs capacités à gérer les tâches de la vie quotidienne ou à s'occuper de leur famille. Notre étude met en évidence ces difficultés, exacerbées pour les migraineux chroniques (qui sont la cible du produit). Certains n'arrivent pas à se nourrir et à se laver pendant plusieurs jours, car tout est source de douleurs.

Une large majorité des patients sondés dans notre étude a déclaré avoir manqué plusieurs sorties, ou fêtes familiales (4 personnes sur 5 selon *My Migraine Voice*).

Notre étude rapporte aussi que seuls 7% déclarent ne pas avoir de difficulté à s'occuper de leur domicile et leurs enfants. Cela est confirmé par l'étude *My Migraine Voice* qui rapporte que plus de 60% des sondés s'appuient sur l'aide externe de leur proches pour gérer le foyer et effectuer des tâches du quotidien.

Lorsque les migraineux ne peuvent compter sur l'aide de leur entourage (famille, voisins, amis), ils n'arrivent pas à s'occuper de leurs enfants : ne pas pouvoir faire les courses, préparer les repas ou faire le ménage. Ces enfants paient le prix fort de la migraine : l'indisponibilité physique et émotionnelle de leur(s) parent(s). La préservation de l'emploi étant la priorité, elle est souvent au détriment de tous les autres aspects.

Quand à cela s'ajoute l'impossibilité d'exercer un emploi, la vie des migraineux peut devenir extrêmement précaire.

2.1.3. Moral

La migraine affecte fortement le patient : à la douleur permanente s'ajoutent les échecs de traitement fréquents, l'épuisement, les vertiges, et le sentiment très fort de culpabilité par rapport à l'entourage, qui est parfois peu compréhensif. La méconnaissance du corps médical face à la maladie peut aussi laisser le patient sans diagnostic et traitement pendant des années.

De plus, lors des crises, les réactions émotionnelles sont disproportionnées et l'irritabilité se révèle être une cause supplémentaire de souffrance pour le patient et son entourage.

La méconnaissance du public et d'une partie du corps médical accentue encore plus leur mal-être. Ils sont souvent victimes d'un manque de compréhension et de reconnaissance de la pathologie. Il y a encore trop peu de neurologues et de généralistes formés.

La dépression est une comorbidité très commune de la migraine, avec l'anxiété et l'insomnie, d'autant plus avec la migraine chronique. En effet, elle est à la fois un facteur aggravant et une conséquence de la migraine. 40% des sondés de l'étude *My Migraine Voice* ont déclaré souffrir de dépression.

15% des sondés de notre étude ont avoué avoir songé plus d'une fois au suicide. C'est trois fois plus que la moyenne en France.

Seuls 15% déclarent pouvoir profiter des petits bonheurs de la vie. Ce sont des indicateurs forts et très révélateurs d'une profonde souffrance pour les patients.

2.1.4. Les études

80 % des étudiants migraineux que nous avons interrogés déclarent rencontrer des difficultés à poursuivre leurs études. Les témoignages que nous recueillons sont consternants. Nombreux sont les migraineux chroniques qui ont dû renoncer.

Pour les étudiants, l'accès aux soins est problématique car il requiert un certain budget et du temps pour se déplacer chez un spécialiste et payer les honoraires, et 40 % n'ont par conséquent pas reçu de diagnostic formel. 30% sont suivis seulement sporadiquement.

Pourtant, 40% d'entre eux souffrent d'au moins 15 migraines par mois (ce sondage reposant sur le volontariat, ce dernier chiffre est probablement surestimé).

En bref : la vie quotidienne avec la migraine.

- 44 % des migraineux chroniques sont sans emploi.
- Plus de 90 % des migraineux chroniques rencontrent des difficultés pour l'entretien du logement et les courses.
- Plus de 90 % des migraineux estiment ne pas prendre correctement soin de leurs enfants, ne pas leur apporter l'attention qu'ils méritent.
- La moitié rencontrent des difficultés dans leur couple.
- A peine 50 % déclarent avoir des amis ou des connaissances. La migraine isole.
- 80 % des étudiants migraineux tout confondus déclarent des difficultés pour poursuivre leurs études.

2.4. La pathologie

Le produit évalué BOTOX est destiné exclusivement au traitement de la migraine chronique. La migraine est une maladie neurologique incurable à ce jour. Elle se caractérise par la répétition de crises dont les symptômes sont décrits par la classification internationale IHCD 3. La sévérité de la maladie varie mais c'est une maladie à vie.

La fréquence (calculée en jour par mois), la durée des crises (calculée en heures par jour), l'intensité de la douleur et l'impact sur la vie quotidienne sont des critères déterminant la sévérité de la maladie.

La migraine chronique concerne les patients souffrant de 15 jours et plus de crises par mois. Le produit est destiné à cette catégorie de patients sans alternative thérapeutique.

Pour pouvoir recueillir et donner des éléments diagnostic objectifs aux soignants, les malades tiennent un agenda des migraines sur lequel ils notent toutes ces données. Cet agenda se présente sous forme papier (nous en proposons sur notre site internet) ou sous forme d'applications. Cela contribue au partenariat patient-soignant dans la gestion de la pathologie.

Outre la crise, la migraine est précédée d'un prodrome qui diminue les capacités du patient, le ralentit parfois 24h avant voire 48h. Elle est suivie d'une phase de récupération qui peut durer jusqu'à 48h.

Un jour de crise peut donc être invalidant sur 5 jours.

2.4.1. Critères officiels de détermination de la sévérité

A l'heure actuelle, l'évaluation se fait sur la base du nombre de jours de crises :

- ✓ De quelques jours de crises par an à 3 jours par mois : migraine épisodique soulagée par des traitements de crise.
- ✓ 4 à 7 jours par mois : migraine épisodique. A ce stade, un traitement de fond est souvent proposé.
- ✓ 8 à 14 jours par mois : migraine sévère.
- ✓ **15 jours par mois et plus : migraine chronique (cible du produit évalué). Définition officielle de la migraine chronique, IHCD3. Patient présentant 15 jours et plus de céphalées dont au moins 8 jours de crises de migraine.**

Or cela recouvre des réalités bien plus variées :

- ✓ **8 jours par mois avec des crises de plus de 6h non gérées par les traitements de crises avec une récupération de 24h à 48h** : le patient doit perdre une journée de travail mais peut en partie assurer ses besoins une fois la céphalée terminée : s'alimenter, s'hydrater, se déplacer.
- ✓ **8 jours par mois avec des crises gérées en moins de 2h avec les traitements de crises** : le plus souvent, le patient est ralenti mais peut poursuivre ses activités.
- ✓ **2 jours par mois avec des crises de 15h et plus, avec vomissements et récupération sur plusieurs jours** : le patient est dans l'incapacité à se nourrir et s'hydrater. Cela entraîne plusieurs jours d'arrêt, ou impose la reprise du travail avec des capacités très diminuées et une prise de risque lorsqu'il est nécessaire de conduire.
- ✓ **15 jours par mois et plus** : les différentes phases de la migraine s'accumulent sans permettre de phases de récupération. Tous les aspects de la vie sont impactés. Le plus souvent, le nombre de jours de traitements de crises est limité et ne couvre pas les besoins.

2.4.2. Symptômes les plus invalidants

En s'appuyant sur les critères des diagnostics, nous pouvons trouver des symptômes très invalidants pour les patients qui ne sont pas soulagés en moins de 2h par un traitement de crise :

- ✓ **Douleur aggravée par l'effort** : impose de cesser toute activité et s'allonger pour être au repos.
- ✓ **Photophobie et/ou phonophobie** : imposent l'évitement de la luminosité et/ou du bruit.
- ✓ **Nausées et/ou vomissements** : outre le fait que c'est très éprouvant, cela conduit à une déshydratation, elle-même potentiel déclencheur de migraine.

Les seuls points ci-dessus démontrent que le malade, pendant la crise, est souvent incapable de mener à bien une tâche même rituelle comme la toilette.

→ Bien d'autres symptômes sont rapportés par les patients et documentés (voir ci-dessous) : difficultés de concentration, vertiges, somnolence, confusion, troubles du langage, digestifs... L'intensité de la douleur même au repos est à peine supportable pour de nombreux patients.

Certains malades envisagent le suicide comme la seule issue (15% selon notre sondage). Une fois par semaine en moyenne, un malade contacte l'association en évoquant une envie d'attenter à sa vie.

Pour les migraineux avec aura, les troubles neurologiques associés tel que les troubles visuels, de la parole, de la sensibilité ou même moteurs ont un retentissement considérable sur leurs activités et même sur leurs relations sociales ou sur leur autonomie. Une aura en conduisant peut devenir mortelle.

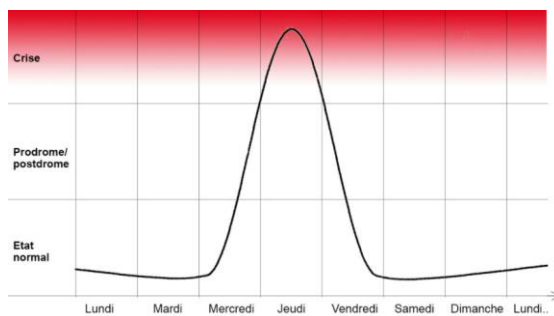
Figure 1 : Description des phases de la migraine. Source : The Journal of Headache and Pain, 2018

Phase de prodrome		Phase de crise	Phase de postdrome	
Phase d'alerte (des jours ou des heures avant) <ul style="list-style-type: none"> • Problèmes de concentration • Irritabilité • Bâillements répétitifs • Problèmes de sommeil • Fringales • Fatigue 	Aura (jusqu'à une heure) <ul style="list-style-type: none"> • Troubles sensitifs • Troubles du langage • Troubles de la vue 	<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs pulsatiles d'un côté de la tête • Nausée • Sensibilité à la lumière et au son 	Fin de la crise <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Intolérance à certains aliments • Humeur altérée • Mauvaise concentration • Douleur moins aiguë 	Récupération <ul style="list-style-type: none"> • Sensation de gueule de bois • Sensation de faiblesse • Besoin de repos

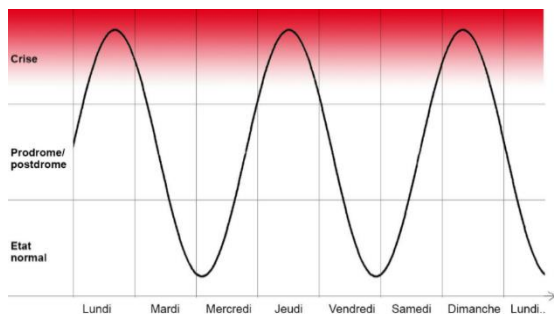
2.5. Impact de la migraine chronique sur la santé et sur la qualité de vie entre les crises (cible du BOTOX)

La répétition des crises entraîne une énorme fatigue. Les malades ne reviennent jamais à un état normal et sont perpétuellement dans un des trois stades de la crise : prodrome, céphalée, postdrome. Cet état de fait abaisse leur seuil de déclenchement qui favorise ainsi la répétition des crises.

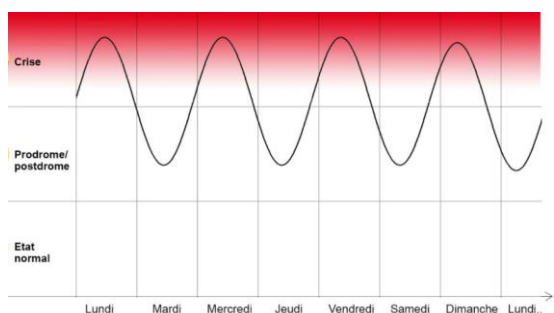
Figure 2 : Alternance des états selon les types de migraines. Source : La Voix des Migraineux.



Migraine épisodique : le malade a des périodes de récupération en état normal.



Migraine sévère : les périodes d'état normal se réduisent.



Migraine chronique : le malade est en permanence en période de crise ou intercritique et n'a plus de période d'état normal ou de récupération.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux

Cela a aussi un très fort retentissement sur leur quotidien. Ils sont peu disponibles pour leur entourage, leur famille, peu productif au travail et multiplient les absences jusqu'à la perte de leur emploi. Cela retentit évidemment sur leur moral ce qui entretient aussi la chronicité. 15% se déclarent dépressifs, 15 % suicidaires. Les statistiques sur les comorbidités liées à la maladie évoquent plutôt 50 % de malades migraineux chroniques atteints de symptômes anxieux ou dépressifs. Ces malades ont pour la plupart été confrontés au moins une fois à un médecin qui réduisait le diagnostic à la dépression et les adressait à un psychologue. Le suivi psychologique est très utile pour aider à composer avec la migraine. Ce n'est cependant pas un traitement.

2.6. Comment la maladie (ou l'état de santé) affecte-t-elle l'entourage (famille, proches, aidants...) ?

Les relations de couples sont très impactées. Le conjoint est souvent isolé dans son rôle d'aidant.

Notre sondage a mis en avant que 46% des conjoints minimisent la gravité de la maladie ce qui entraîne des tensions dans le couple. 35 % des conjoints doivent prendre régulièrement ou totalement en charge l'entretien de la maison, les soins aux enfants, les courses.

Les **enfants** doivent se montrer compréhensifs et attentifs aux besoins du malade : ne pas faire de bruit, ne pas mettre la télé, ne pas trop solliciter. Cela à un âge où c'est plutôt l'adulte qui devrait les prendre en charge. Dans les familles monoparentales, ils deviennent les aidants en apportant des poches de glace, les médicaments, réconfortant le malade. Seuls 7 % des malades déclarent pouvoir s'occuper normalement des enfants.

Les amis et les connaissances. La migraine chronique laisse peu de temps à consacrer aux relations amicales. Les malades doivent souvent annuler leurs projets. La migraine chronique isole ce qui est un facteur aggravant.

LA MIGRAINE CHRONIQUE

- Impacte en permanence le quotidien des malades.
- Compromet le maintien dans l'emploi et l'autonomie.
- Isole car les malades sont dans l'incapacité d'avoir des relations amicales suivies.
- Induit un dysfonctionnement dans la famille car le malade ne peut assurer son rôle de parent et d'époux.
- Peut pousser à suspendre ou abandonner les études.

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

3.1. Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ?

Le traitement de la migraine est réparti sous 2 formes :

- Traitement de crise : prise ponctuelle au moment de la crise.
- Traitement de fond : il vise à diminuer la fréquence, l'intensité et la durée des crises.

Le produit évalué est destiné à être un traitement de fond.

Les traitements préconisés à l'heure actuelle sont des traitements destinés à la prise en charge d'autres pathologies.

Les principaux traitements utilisés à l'heure actuelle appartiennent à 3 catégories :

- Antidépresseurs
- Bêta-bloquants
- Antiépileptiques

Pour la plupart, l'action de ces traitements sur la migraine a été découverte de manière empirique. Les études peinent à démontrer les mécanismes d'actions et sont trop peu nombreuses pour être convaincantes. Par exemple, une étude publiée dans le *British Medical Journal* en 2017 démontrait que seules 16 % des prescriptions d'antidépresseurs hors indications étaient étayées par des publications scientifiques. Seul le topiramate, un anti épileptique, a bénéficié d'études dans l'indication migraine. Néanmoins, ces études mettent en évidence des résultats relativement faibles dans la diminution du nombre de crises pour les patients chroniques, qui sont d'ailleurs souvent exclus des études. Par exemple, une compilation d'études de 2013 sur l'efficacité du topiramate montre que celles-ci ont été réalisées sur des patients non chroniques (moins de 15 jours de migraine par mois). Les résultats montrent une amélioration des conditions de vie des patients migraineux non-chroniques, mais mettent en avant des effets secondaires notables : l'altération du goût et la perte de poids, ainsi qu'un risque de malformations congénitales.

3.1.1. Avantages

Les traitements de fond aident de nombreux patients en les soulageant partiellement. Ils peuvent permettre, associés avec un traitement de crise, la poursuite des activités professionnelles, familiales et sociales avec une incidence moins forte de la pathologie. Il est cependant difficile d'évaluer la proportion de patients soulagés. Beaucoup renoncent à consulter ou n'ont jamais consulté, découragés par les échecs de traitement à répétition.

La prise quotidienne par voie orale à heure fixe est pratique. Ce mode d'administration est relativement pratique et moins anxiogène, il favorise l'autonomie dans le traitement.

3.1.2. Inconvénients

Un traitement est jugé efficace s'il diminue de moitié la fréquence des crises. Pour un patient qui présente 20 jours de crises par mois, on obtient donc 10 jours. Cela reste incompatible avec une qualité de vie acceptable. Le patient est forcé de prendre trop de traitements de crise avec le risque de se retrouver en abus médicamenteux.

La prise par **voie orale** représente un **inconvénient**. En effet, en crise il est souvent difficile d'absorber un aliment et les **vomissements sont fréquents**. De plus, le système digestif du migraineux étant perturbé pendant les crises, l'assimilation du traitement peut être affectée. Avec des crises fréquentes, **le dosage réellement absorbé est difficile à évaluer**. En réalité, on peut s'interroger sur la pertinence d'un traitement par voie orale pour ce type de patient.

On peut noter que **l'efficacité diminue assez souvent après quelques années**. Après avoir testé, avec plus ou moins de réussite, plusieurs molécules, les patients chroniques se retrouvent souvent sans alternative thérapeutique.

Ces traitements présentent, pour une petite partie des patients, des effets secondaires inacceptables tant ils sont fréquents et graves. Tous les effets cités sont recueillis sur les réseaux sociaux. L'impact sur la santé du malade est important. Ces conséquences sont relativement rares pour la plupart.

Tous ces effets secondaires figurent pour la plupart sur les notices des médicaments et sur le Vidal.

Certains effets secondaires s'atténuent avec le temps, d'autres conduisent à l'arrêt du traitement. Avec l'espoir d'être soulagé, des patients acceptent trop longtemps des effets secondaires lourds.

Parmi les effets secondaires acceptables, on retrouve : légère prise de poids inférieure à 5kg, somnolence le soir, légers troubles digestifs (constipations ou diarrhées).

Ces traitements impactent la vie quotidienne presque autant que la maladie, parfois même plus. Nombreux sont les patients qui finissent par renoncer.

- **Fatigabilité** impactant la productivité au travail et les tâches quotidiennes.
- **Somnolence** rendant risquée la conduite, et toute activité nécessitant d'être vigilant.
- **Troubles de la concentration** impactant la productivité et sources d'erreurs et rendant dangereuse la conduite.
- **Troubles de la vision** (vision floue, double) rendant dangereuses certaines situations.
- **Troubles de l'humeur** : tristesse, irritabilité rendant les rapports humains compliqués et diminuant le bien être moral.
- **Prise de poids** impactant l'estime de soi mais aussi le regard d'autrui.
- **Perte de poids** pouvant être dangereuse pour le patient.
- **Dépendance**, avec certains traitements.

Ces effets secondaires au quotidien sont difficiles à vivre, voire dangereux, et peuvent aussi compromettre le maintien dans l'emploi autant que la fréquence des crises.

Figure 3 : Impacts possibles des traitements de fond disponibles. Source : La Voix des Migreux.

Effets secondaires invalidants	Impacts sur la santé	Impacts sur la qualité de vie	Impacts sur les proches*
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prise / perte de poids > 5 kg ▪ Troubles de l'humeur, irritabilité, émotions difficiles à canaliser ▪ Idées noires, dépression ▪ Troubles de la vue ▪ Troubles du sommeil ▪ Somnolence continuelle ▪ Troubles cognitifs : baisse de la mémoire, de la concentration, désorientation ▪ Bouche sèche ▪ Modifications de la formule sanguine ▪ Troubles digestifs ▪ Hypotension ▪ Dépendance 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obésité ▪ Troubles musculosquelettiques ▪ Problème cardiaque ▪ Dépression ▪ Risque de suicide ▪ Diarrhées, constipation, douleurs abdominales évoquant parfois d'autres pathologies ou les déclenchant ▪ Paresthésies ▪ Acouphènes ▪ Glaucome ▪ Dépendance ▪ Syndrome de sevrage 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Conduite rendue difficile ▪ Douleurs dues aux troubles musculosquelettiques ▪ Réduction des activités physiques même légères ▪ Réduction de la productivité au travail ▪ Baisse de l'estime de soi et de l'épanouissement psychologique ▪ Difficultés avec les proches ▪ Fatigue continuelle ▪ Nécessité de faire des prises de sang régulières pour vérifier les fonctions rénales et hépatiques (rarement prescrites) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nécessité pour les proches de compenser les tâches non réalisées par le malade qui est moins autonome ▪ Assistance régulière du malade dans ces activités ▪ Se retrouver avec un proche qui a « changé de personnalité », menant parfois à une séparation du couple <p><i>* Impacts difficiles à attribuer à la migraine ou au traitement</i></p>

3.1.3 Les traitements de la migraine chronique

Des traitements de fond insuffisamment efficaces conduisent trop souvent au développement de la migraine chronique. Cela conduit dans certains cas à l'abus médicamenteux, ce qui aggrave le problème. A ce jour, le sevrage, qui est l'approche la plus fréquemment proposée, résout le problème à long terme pour seulement une personne sur 3. Les traitements de fond proposés à la suite du sevrage sont les mêmes qui parfois ont conduit à la migraine chronique. A l'heure actuelle, en France, patients et professionnels sont souvent démunis face à cette catégorie de migraine. Seul 5 % des migraineux chroniques sont correctement pris en charge selon certaines statistiques. Trop peu de centres proposent une approche multidisciplinaire.

Les recommandations de prise en charge de la Céphalée Chronique Quotidienne publiées sur le site de la HAS datent de 2004. D'autres recommandations datent de 2014. Nous attendons la publication des nouvelles recommandations de prise en charge de la migraine par le SFEMC.

Les connaissances sur la migraine chronique et ses traitements ont beaucoup évolué depuis 2004.

En résumé : des traitements de fond inadaptés pour la migraine chronique.

Les migraineux chroniques ont pour la plupart testé la majorité des traitements de fond déjà disponibles, avec un succès temporaire ou sans succès. Des effets secondaires incompatibles avec une vie normale conduisent bien souvent à l'abandon de ces traitements. La plupart font l'expérience répétée de sevrages médicamenteux, malgré l'échec du premier sevrage.

En France on estime que 45 000 migraineux chroniques sont sans alternative thérapeutique (source SFEMC).

3.1.4. Les approches non médicamenteuses

Des approches non médicamenteuses peuvent aider le patient à gérer sa pathologie, à composer avec. Cependant, elles ne diminuent pas significativement le nombre de crises.

Exemples : méditation, cohérence cardiaque, thérapie d'acceptation et d'engagement, biofeedback, hypnose, acupuncture etc.

Pour la plupart, elles représentent un **coût financier** difficile à supporter quand les revenus diminuent à cause de la perte d'emploi, de jours d'absences trop nombreux et parfois même de l'incapacité à exercer un emploi. Les migraineux prêts à tout pour être soulagé recourent parfois à des pratiques peu sécurisées et peuvent être la proie d'arnaques.

3.2. Attentes des patients

3.2.1. Quelles sont les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique ?

Les patients migraineux chroniques attendent désespérément un traitement qui atténue l'impact de la migraine et leur permettrait d'avoir **une vie normale et une place dans la société**, de travailler pour subvenir à leurs besoins, d'assurer leur rôle de parent, d'époux, d'ami et d'en retirer un mieux-être important tant au niveau moral que physique. Si le traitement leur permet d'exercer une activité professionnelle dans des conditions acceptables, cela les rendrait moins dépendants et diminuerait leur sentiment de culpabilité.

De plus, les migraineux chroniques sont aujourd'hui en attente d'une alternative thérapeutique aux effets secondaires limités, n'altérant pas leur santé et n'aggravant pas d'autres pathologies.

Les patients chroniques sont en détresse et le mésusage médicamenteux n'est mis en cause que dans un tiers des cas (source IHCD3). Or, ils rapportent pour la plupart avoir subi un ou plusieurs sevrages, sans résultats significatifs à long terme se sentant abandonnés. Nous comprenons que les professionnels soient démunis puisqu'aucun traitement dédié n'est disponible. Il est important de prévenir la migraine chronique en diversifiant les approches et les alternatives thérapeutiques. Mais il est plus qu'urgent de venir en aide aux malades chroniques qui vivent à côté de la vie. On ne peut pas accepter que tant de malades souffrent quasi quotidiennement et n'aient pratiquement aucune vie sociale, professionnelle, familiale.

Nous sommes conscients que tous les malades ne seront pas soulagés, mais cela est déjà très important.

En résumé : ce qu'attendent les migraineux chroniques :

- Un traitement de fond **adapté et efficace pour la migraine chronique en particulier.**
- Un traitement avec une **prise relativement simple.**
- Un traitement avec **des effets secondaires moins lourds et moins handicapants.**
- **Un traitement de fond qui leur permette de retrouver une vie normale.**

4. Expériences avec le médicament évalué

4.1. Expérience avec le traitement évalué

4.1.1. D'après votre expérience du médicament et celles des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation ?

Retours patients : réseaux sociaux canadiens, américains, britanniques, belges, luxembourgeois, espagnols, italiens, suisses, allemands, portugais, tchèques.

Exemples de ressentis de patients (publiés sur les forums) :

Témoignage 1 :

Il y en a pour qui le botox change tout...dans mon cas...il a vraiment beaucoup diminué l'intensité et la douleur de mes migraines...donc une énorme différence dans mon confort et ma qualité de vie et en plus, aucun effet secondaire, aucun impact sur le foie et le système digestif....c est le traitement auquel je tiens le plus.

Témoignage 2 :

J'ai commencer botox vendredi matin ... j'ai eu une migraine de fou à la suite des injections

La 2 jours 2 jours je n'en reviens pas Mardi mercredi zéro nothing niet

Pas migraine/de mal de tête sté celui qui reste toujours en arrière plan prêt à nous pourrir la vie Rien. Je vais pas crier mais ah deux jours où je vie un peu enfin

Aujourd'hui je me suis surpris à me dire hien juste mes acouphène pas de douleur.

Il y a juste ici où je peu partager cela car chez moi je suis une extra terrestre qui est toujours malade ☹️ j'ai même pas oser en parler tellement.

Je suis surprise.

J'ai même oser me gâter je me suis fait un expresso du bonheur aujourd'hui !!!

Je vous souhaite à tous un moment magique de répit

Efficacité ressentie par les patients :

Aspects positifs

La majorité des patients ressent une **amélioration significative à partir de la 2^{ème} ou 3^{ème} injection**. L'amélioration de la qualité de vie est le point cité le plus fréquemment. Les patients rapportent une nette diminution de la fréquence, de la durée et de l'intensité des crises.

Contrairement aux autres traitements, **les effets secondaires quand il y en a, n'impactent pas ou peu leur vie quotidienne.**

La première injection amène surtout une diminution de la durée des crises et de l'intensité, ce qui est déjà énorme car cela leur permet des moments de répit plus longs et diminue la fatigue liée aux crises.

Principalement, pour la première injection, certains patients ressentent une aggravation transitoire des migraines ou une céphalée très forte pendant 48h00.

Nombreux sont les patients qui s'étonnent et se réjouissent d'avoir si peu d'effets secondaires après des années de traitements médicamenteux.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux

Sur les forums USA, les patients signalent avoir pu diminuer la prise du TOPAMAX vers l'arrêt total à la seconde ou la troisième série d'injections.

Généralement, les propos portent surtout sur **l'amélioration majeure de la qualité de vie et de la sensation de bonne santé.**

Limites

Quelques patients rapportent que le soignant a choisi de ne pas faire les 31 injections et de ne pas suivre le protocole. Pour ceux-là, ça a été un échec.

Comme pour tous les traitements, celui-ci ne réussit pas à tous.

Une partie ne ressent aucune amélioration notable sans avoir cependant d'effets secondaires.

Quelques patients ont ressenti une aggravation prolongée des migraines sur deux ou trois semaines. Les injections n'ont pas été renouvelées et cet effet a rapidement disparu.

4.1.2. Si vous n'avez pas d'expérience de ce médicament, et que vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

Mode d'administration : injection intramusculaire

L'injection intramusculaire constitue un avantage pour les patients atteints de migraines chroniques. En effet, ces derniers sont généralement sujets aux nausées et vomissements pouvant rendre les traitements de fond classiques (par voie orale) inefficaces.

Cependant, il est à noter que ce mode d'injection est contraignant puisqu'il nécessite la présence du patient à l'hôpital : besoin de temps et d'un accompagnant (en cas d'effet secondaire). La formation des professionnels de santé est nécessaire.

Bien que peu rapporté par les patients, la nature de la procédure peut aussi être angoissante.

À propos des effets secondaires :

- Liés au mode d'administration : douleurs au niveau du site d'injection (ex : douleurs ou faiblesses au niveau du front, cuir chevelu, épaules, cervicales), changement de l'expression du visage.
- Liés au produit : fatigue, nausée, céphalée, migraine.

Néanmoins, contrairement à la plupart des traitements, les effets secondaires semblent s'estomper quelques jours seulement après l'injection.

Points encourageants :

- La toxine botulique est utilisée en Europe pour plusieurs indications depuis 1993. Son **innocuité** pour ces indications a été démontrée. Le 100 000 000^{ème} flacon a été fêté il y a deux ans.
- Elle est utilisée dans le **traitement** de la **migraine chronique depuis 10 ans**. A ce jour, elle est administrée dans plus de **80 pays** dans le monde pour cette indication.
- Ce **recul** très significatif sur le produit est un élément **rassurant** important.
- La toxine botulique n'a pas seulement un effet mécanique sur les muscles mais agit aussi sur des substances impliquées dans le message de la douleur et le mécanisme des crises de migraine. Ce traitement, contrairement aux traitements actuels, est donc **spécifique** à cette **maladie neurologique**. C'est un élément rassurant pour les patients.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux

- Ce produit **réduit le nombre de crises** de migraine chez les migraineux chroniques de façon plus significative que le placebo (essais comparatifs randomisés **PREEMT-1 et PREEMT-2**).
- **L'étude COMPEL** conforte les résultats des précédents essais. L'utilisation de la toxine botulique permet de diminuer de plus de 50% le nombre de crises par mois chez les patients.
- Ces études mettent également en lumière **l'amélioration de la qualité de vie** des patients via le score du *Headache Impact Test (HIT-6)* ou du *Migraine Specific Quality of Life Questionnaire*.
- Les données sur l'amélioration de la qualité de vie sont convaincantes. A l'époque de ces études en 2008, ce critère était peu approfondi. On peut considérer les données comme insuffisantes. Les retours des patients sur les réseaux sociaux confirment en grand partie ces données.
- Selon **l'étude FORWARD** (comparaison de la toxine botulique avec le topiramate), le produit évalué présente une **réduction** de plus de 75% des **effets secondaires**. En effet, 69% des patients rapportent des effets secondaires avec le topiramate contre seulement 17% pour les migraineux chroniques ayant eu recours à la toxine botulique. La réduction du nombre et la diminution de l'intensité des effets secondaires des traitements de fond est un point clé pour les patients atteints de migraine chronique.
- Les **effets secondaires** provoqués par l'injection sont **temporaires** et s'estompent pour la plupart dans les heures qui suivent. Ils sont **réversibles** à l'arrêt du traitement sauf cas exceptionnel.
- Le recours à la toxine botulique réduit l'utilisation d'autres traitements de fond. Le **risque d'abus médicamenteux est donc diminué**. Notons que l'abus médicamenteux peut lui-même être responsable du développement de la migraine chronique.

Les limites :

- L'administration du produit doit se faire par un professionnel préalablement formé sous peine d'échec voire de problèmes plus graves. Nous avons d'ailleurs soutenu la demande d'AMM car des chirurgiens esthétiques ou même des médecins n'ayant aucune expérience pratiquent cette technique sans aucun encadrement, profitant de la détresse des patients.
- Les injections peuvent créer de l'angoisse chez les patients et provoquer des contractures musculaires. Là encore, un professionnel compétent qui saura mettre en confiance le patient pourra limiter cette réaction.
- La migraine est une maladie complexe dont tous les mécanismes ne sont pas encore connus, l'efficacité peut varier selon les patients. Il faut deux séries d'injections pour juger de l'efficacité.

En résumé : évaluation de la toxine botulique pour les migraineux chroniques

- Utilisation pour d'autres pathologies **depuis 1993**.
- **Adaptée pour la migraine chronique**.
- **Autorisée dans plus de 80 pays** pour la migraine chronique.
- **Réduction** de plus de **50% des crises** et amélioration de la **qualité de vie**.
- Des **effets secondaires moins nombreux et réversibles**.
- **Limite le risque d'abus médicamenteux** avec la toxine botulique.

5. Information supplémentaire

Communiquer toute information supplémentaire pouvant aider les membres de la commission dans leur évaluation.

Veillez trouver une analyse plus détaillée dans le document « RÉSULTATS DU SONDAGE, analyse et commentaires » en annexe.

6. Synthèse de votre contribution

Les plus grandes difficultés des malades durant les crises sont l'incapacité partielle ou totale de poursuivre leurs activités, d'assurer les tâches professionnelles, les soins aux enfants.

Pour les malades chroniques, ces difficultés sont permanentes. L'impact de la maladie ne s'arrête pas entre les crises.

Non seulement le cerveau du migraineux chronique a un seuil de déclenchement des crises perpétuellement bas avec pour certains un fond migraineux permanent, mais les traitements actuellement prescrits sont aussi impactants à cause de leurs effets secondaires nombreux et parfois graves. Ils sont le plus souvent inefficaces dans le cas de la migraine chronique. Les patients les ont le plus souvent tous testés au cours des années car la migraine ne se guérit pas à l'heure actuelle. La plupart des patients sont malades dès la puberté, parfois même dès la petite enfance.

A l'heure actuelle, aucun traitement spécifique à la migraine chronique n'est remboursé en France contrairement à la grande majorité des pays européens. En juillet 2021, deux médicaments anti-CGRP sont commercialisés en pharmacie et restent à la charge des patients. La toxine botulique est prescrite sur la réserve hospitalière et accessible uniquement aux patients bénéficiant d'un suivi hospitalier. Ces deux faits contribuent à une inégalité des chances entre les patients.

Nous demandons pour ces patients **une réelle prise en compte de leurs besoins spécifiques et l'accès à des traitements dédiés.** Le BOTOX ne conviendra pas à tous mais sera une chance de soulagement pour de nombreux malades ainsi qu'une chance de reprendre une vie normale.

Si vous avez une question au sujet de ce questionnaire, merci de nous contacter à l'adresse contact.contribution@has-sante.fr ou de nous appeler au 01 55 93 71 18.