



HAL
open science

Les nouveaux traitements antimigraineux

Alexandre Chung

► **To cite this version:**

Alexandre Chung. Les nouveaux traitements antimigraineux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020.
dumas-03096689

HAL Id: dumas-03096689

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03096689>

Submitted on 5 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2021

Thèse n°7

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par CHUNG Alexandre

Né le 21 novembre 1991 à Réduit (Ile Maurice)

Le 9 novembre 2020

LES NOUVEAUX TRAITEMENTS ANTIMIGRAINEUX

Sous la direction de Véronique MICHEL

Membres du jury :

Mme MICHEL, Véronique

M. QUIGNARD, Jean-François

M. CHUNG, Aurélien

Présidente

Membre du jury

Membre du jury

REMERCIEMENTS

À Mme Véronique Michel, Professeur des Universités, d'avoir accepté de diriger et présider ma thèse, et de m'avoir guidé avec toujours beaucoup de bienveillance et de disponibilité.

À M. Jean-François Quignard, Professeur des Universités, d'avoir accepté immédiatement et avec enthousiasme de faire partie de mon jury de thèse.

À M. Aurélien Chung, pharmacien d'industrie et grand frère, de faire partie de mon jury et de prendre à cœur ton rôle de mentor dans la voie professionnelle où je t'ai suivi.

À M. Le Doyen Bernard Muller, pour votre compréhension, je vous remercie d'avoir accepté ma demande de dérogation de soutenance.

À Mme Sophie Dossat, pour votre disponibilité et votre réactivité à chacune de mes demandes.

À Erada, pour ton amitié intarissable, ta présence et ton soutien depuis notre deuxième année d'études de pharmacie. Merci pour tes précieux conseils pour la rédaction.

À Jérôme, pour tes conseils de documentation, et à Julien D., pour ta verve ; à nos tranches de franche rigolade et au trio que nous formions à la fac.

À Alissa, pour ton soutien infallible tout au long de la rédaction de ma thèse, pour ton écoute et tes précieux conseils qui m'ont aidé à garder le cap. Des bisous à Bianca, ma colocataire de partie III.

À Julien S., pour ta relecture et tes remaniements de phrases, ainsi que pour t'être proposé comme cobaye pour l'étude des migraines ophtalmiques.

À Marie-Sophie, pour tes conseils avisés qui ont débloqué chaque situation où je stagnais, et à Alexandra, pour ton immense générosité dans le partage du savoir.

À mes grands-parents, pour votre affection, votre présence et votre intérêt sans cesse croissant pour ma carrière professionnelle.

À Adrien, pour ta présence décisive durant l'année de ma deuxième tentative de concours de PACES. À ton avenir aux États-Unis ou bien ailleurs, tant que tu t'y épanouis.

À mes parents, pour votre amour, pour m'avoir encouragé quels que furent mes choix, pour votre indéfectible soutien à travers la tourmente, pour m'avoir poussé à toujours aller au bout de mes projets pour en connaître la satisfaction. Vous êtes et serez toujours mes exemples.

Enfin, pour leurs compositions musicales qui m'ont accompagné durant la rédaction de cette thèse : Riopy, Yann Tiersen, Ludovico Einaudi, Joep Beving, Ed Sheeran, Joe Hisaishi, Guillaume Ferran, Hans Zimmer, Thomas Newman... et merci Quentin pour tes innombrables playlists.

LISTE DES ACRONYMES ET ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	7
I. LA MIGRAINE.....	8
A. LA MIGRAINE : DEFINITION[1]	8
1. <i>Migraine sans aura (ou migraine commune)</i>	9
2. <i>Migraine avec aura (ou migraine classique)</i>	9
a) Migraine avec aura typique.....	10
b) Migraine avec aura du tronc cérébral	11
c) Migraine hémiplégique	11
d) Migraine rétinienne (ou migraine avec aura visuelle)	11
3. <i>Migraine chronique</i>	11
4. <i>Complications de la migraine</i>	11
a) Status migrainosus (état de mal migraineux).....	11
b) Aura persistante sans infarctus (APSI).....	11
c) Infarctus migraineux	12
d) Crise épileptique déclenchée par une aura migraineuse	12
5. <i>Migraine probable</i>	12
6. <i>Syndromes épisodiques pouvant être associés à la migraine</i>	12
B. DIAGNOSTIC.....	13
C. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	13
1. <i>Algie vasculaire de la face</i>	14
2. <i>Céphalée de tension</i>	14
3. <i>Céphalée par abus médicamenteux</i>	14
D. PHASES DE LA CRISE DE MIGRAINE.....	15
1. <i>Phase prémonitoire (prodrome)</i>	15
2. <i>Aura</i>	16
3. <i>Phase douloureuse (céphalée)</i>	17
4. <i>Postdrome</i>	17
E. FACTEURS FAVORISANTS.....	18
1. <i>Facteurs « non modifiables » liés à la personne</i>	18
a) Prédisposition génétique	18
b) Sexe	18
c) Facteurs hormonaux	18
d) Âge	19
e) Niveau socio-économique et profession	20
f) Géographie.....	20
2. <i>Facteurs déclencheurs de la crise</i> [17].....	20
a) Etat psychologique	20
b) Stimuli extérieurs (sensoriels, climatiques...)	20
c) Mode de vie	20
d) Habitudes alimentaires	21
e) Contraceptifs oraux	21
F. PREVENTION DES CRISES.....	21
G. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MIGRAINE	22
1. <i>Théorie vasculaire</i>	22
2. <i>Théorie neuronale</i>	23
3. <i>Théorie neurovasculaire</i>	24
a) Le système trigémino-vasculaire.....	24
b) La cascade d'événements neurovasculaires.....	25
II. LES TRAITEMENTS ACTUELS DE LA MIGRAINE	27
A. INTRODUCTION	27
B. TRAITEMENTS DE CRISE[7].....	28
1. <i>Généralités</i>	28
2. <i>Médicaments non spécifiques</i>	28
a) AINS.....	28
b) Paracétamol	29
3. <i>Médicaments spécifiques</i>	31
a) Triptans	31
b) Dérivés ergotés	34
4. <i>Traitements adjuvants</i>	35
a) Antiémétiques.....	35
b) Anxiolytiques.....	35
C. TRAITEMENTS DE FOND (PREVENTIFS)[7]	35

1.	<i>Généralités</i>	35
2.	<i>Bêtabloquants</i>	36
3.	<i>Antiépileptiques</i>	37
4.	<i>Antisérotoninergiques</i>	38
5.	<i>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradréline</i>	38
6.	<i>Inhibiteurs calciques</i>	39
7.	<i>Autres traitements de fond</i>	39
D.	ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES.....	40
1.	<i>Généralités</i>	40
2.	<i>Phytothérapie et aromathérapie</i>	40
3.	<i>Homéopathie</i>	41
4.	<i>Oligothérapie</i>	41
5.	<i>Relaxation</i>	42
6.	<i>Rétrocontrôle (biofeedback)</i>	42
7.	<i>Thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress</i>	43
8.	<i>Sports de fond</i>	43
9.	<i>Acupuncture et auriculothérapie</i>	43
10.	<i>Manipulations cervicales</i>	43
11.	<i>Injection de toxine botulique</i>	44
12.	<i>Neurostimulation électrique</i>	44
E.	STRATEGIES THERAPEUTIQUES ACTUELLES[7].....	44
1.	<i>Généralités</i>	44
2.	<i>Traitement de crise</i>	45
3.	<i>Traitement de fond</i>	47
4.	<i>Chez l'enfant</i>	49
5.	<i>Chez la femme enceinte</i>	49
III.	LES NOUVEAUX TRAITEMENTS ANTIMIGRAINEUX	50
A.	INTRODUCTION.....	50
B.	DITANS, AGONISTES DU RECEPTEUR 5-HT _{1F} : TRAITEMENTS DE CRISE.....	51
1.	<i>Généralités</i>	51
2.	<i>Efficacité et sécurité</i>	54
C.	LE CGRP (PEPTIDE LIE AU GENE DE LA CALCITONINE) : NOUVELLE CIBLE.....	58
1.	<i>Généralités</i>	58
2.	<i>Les gepants, molécules antagonistes du récepteur du CGRP</i>	60
a)	<i>Généralités</i>	60
b)	<i>Les gepants de première génération</i>	61
c)	<i>Les gepants de deuxième génération</i>	61
(1)	<i>Ubrogepant</i>	61
(2)	<i>Rimegepant</i>	67
(3)	<i>Atogepant</i>	70
3.	<i>Les anticorps monoclonaux : ciblage du CGRP ou de son récepteur</i>	72
a)	<i>Les anticorps monoclonaux</i>	72
b)	<i>Anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du CGRP : erenumab (AIMOVIG®)</i>	74
c)	<i>Anticorps dirigés contre le ligand (CGRP) : eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab</i>	85
(1)	<i>Eptinezumab</i>	86
(2)	<i>Fremanezumab</i>	90
(3)	<i>Galcanezumab</i>	93
D.	AUTRES PISTES DE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX.....	98
1.	<i>Anticorps ciblant le PACAP ou son récepteur</i>	98
2.	<i>Inhibiteurs de la NO-synthase</i>	100
	CONCLUSION	102
	BIBLIOGRAPHIE	103

Liste des acronymes et abréviations

5-HT : 5-hydroxytryptamine (Sérotonine)

5-HTP : 5-hydroxytryptophane

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ALAT : Alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

APSI : Aura persistante sans infarctus

ASAT : Aspartate aminotransférase

ATP : Adénosine triphosphate

CBF : Cerebral Blood Flow (Débit sanguin cérébral)

CCQ : Céphalée chronique quotidienne

CEN : Collège des Enseignants de Neurologie

CLR : Calcitonin receptor-like receptor

CGRP : Calcitonin gene-related peptide (Peptide lié au gène de la calcitonine)

EEG : Electroencéphalogramme

EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)

FAAH : Fatty acid amide hydrolase (Hydrolase des amides d'acides gras)

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Acide γ -aminobutyrique

GBD : Global Burden of Disease

GWAS : Genome-wide association study

HAS : Haute Autorité de Santé

ICH-D : The International Classification of Headache Disorders

Ig : Immunoglobuline

IHS : International Headache Society

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRSN : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

IV : Intraveineux

mAb : Monoclonal antibody (Anticorps monoclonal)

MIDAS : Migraine Disability Assessment Test

NO : Nitric oxide (Monoxyde d'azote)

PACAP : Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide

PKA : Protéine kinase AMPc-dépendante

RAMP1 : Receptor activity-modifying protein 1

RCP : Receptor component protein

RCPG : Récepteur couplé aux protéines G

RMP : Relaxation musculaire progressive

SFEMC : Société Française d'Études des Migraines et Céphalées

TCC : Thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress

TDM : Tomodensitométrie

TRPA1 : Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1

TRPV1 : Transient receptor potential vanilloïde 1

VIP : Peptide vasoactif intestinal

Introduction

Aujourd'hui, 13 millions de Français sont atteints par la migraine, dont 3 femmes pour 1 homme et 1 femme sur 4 dans la tranche d'âge 30-39 ans.

C'est une maladie extrêmement invalidante pour les personnes qui en sont atteintes, avec pour conséquence un manque à gagner pour l'économie française au vu du nombre d'arrêts maladie et des dépenses médicales qui en résultent.

Les personnes migraineuses sont souvent sous-diagnostiquées et ne sont pas toujours suivies ou soignées correctement, notamment parce qu'elles ne consultent pas systématiquement leur médecin et parce qu'une crise de migraine se résout spontanément. À cela se rajoute le fait que l'étiologie de la maladie, probablement multiple, est encore aujourd'hui inconnue et que sa physiopathologie est incomplètement comprise, conduisant inexorablement à des traitements spécifiques en faible nombre et à l'efficacité variable.

Le CGRP (peptide lié au gène de la calcitonine) est un neuromédiateur grandement impliqué dans la physiopathologie de la migraine, les études ayant montré par ailleurs que sa libération est systématiquement augmentée lors des crises de migraine. Depuis les deux dernières décennies, son intérêt en a fait une cible de choix pour l'élaboration de nouveaux traitements de fond et de crise, dont il était logiquement espéré une meilleure efficacité et une meilleure tolérance en raison de leur spécificité accrue.

Ainsi sont apparus les médicaments ciblant le CGRP ou son récepteur sous la forme de molécules destinées soit à la voie orale, soit parentérale dans le cas des anticorps monoclonaux, protéines issues des biotechnologies qui offrent des avantages par rapport aux molécules conventionnelles, mais ont également leur lot d'inconvénients.

La plupart des études cliniques de phase III à visée réglementaire étant à l'heure actuelle terminées et leur arrivée sur le marché français étant hypothétiquement imminente, nous avons jugé utile de passer en revue les nouveaux traitements antimigraineux, leur potentiel thérapeutique, leurs avantages ainsi que leurs limites.

I. La migraine

A. La migraine : définition[1]

La migraine est un type de céphalée primaire caractérisée par des crises récurrentes. C'est une maladie neurovasculaire dont l'évolution peut être influencée par différents facteurs environnementaux, l'état psychologique du patient, mais qui dépend également de causes endogènes, dont une probable prédisposition génétique. Entre deux crises, cette maladie est asymptomatique.

Cliniquement, une crise se manifeste sous la forme d'une céphalée pulsatile, généralement unilatérale (hémicrânie) d'une durée supérieure à 4 heures sans traitement et de fréquence variable. La crise migraineuse peut être accompagnée de nausées et/ou de vomissements, ainsi que de photophobie ou de phonophobie.

Le déclenchement d'une crise de migraine est multifactoriel, associant une excitabilité neuronale anormale et des facteurs déclencheurs extérieurs.

La migraine est une pathologie de gravité faible mais qui peut s'avérer grandement handicapante pour le patient sur le plan familial et professionnel. En effet, 35 % des patients migraineux connaissent une baisse de leur productivité, représentant environ 6 jours de travail perdus par trimestre. À l'échelle de la France, bien qu'il soit difficile de donner des chiffres exacts, la migraine causerait la perte d'environ 20 millions de journées de travail par an et de 3 milliards d'euros pour la société (dont les coûts indirects, incluant la perte de salaire et la perte de chiffre d'affaires pour les employeurs)[2], dont environ 242 millions d'euros en dépenses de santé pour son traitement[3].

Selon l'étude GBD2016 (Global Burden of Disease 2016) publiée dans The Lancet, la migraine touche 1 milliard de personnes dans le monde, en étant la deuxième cause d'invalidité dans le monde (derrière les douleurs lombaires) et la première chez les personnes âgées de moins de 50 ans[4]. De plus, elle contribuerait au développement de comorbidités comme les maladies cardiovasculaires, la dépression ou l'anxiété.

En France, la migraine présente une prévalence de 20 % dans la population, ce qui représente en 2020 plus de 13 millions de français, dont trois femmes touchées pour un homme. Elle s'exprime particulièrement à l'âge adulte, entre 20 et 50 ans[5].

Depuis 1988, l'International Headache Society (IHS) donne une classification des céphalées, The International Classification of Headache Disorders (ICH-D) qui définit deux formes principales de migraine : migraine sans aura et migraine avec aura. En général, lorsque l'on parle de « migraine », il est question de migraine épisodique, par opposition à la migraine chronique qui est très rare (celle-ci est évoquée plus bas).

La 3^{ème} édition ICHD-3 parue dans Cephalalgia Volume 38 de 2018 donne une classification des différents types de migraine qui sont décrits ci-dessous.

1. **Migraine sans aura (ou migraine commune)**

La migraine sans aura est la plus fréquente, elle se manifeste par des crises récurrentes d'une durée de 4 à 72 heures. La céphalée se caractérise par une pulsation unilatérale, d'intensité modérée à sévère, aggravée par une activité physique normale et associée à des nausées et/ou une photophobie et une phonophobie.

Critères diagnostiques :

- A. Au moins cinq crises remplissant les critères B, C et D
- B. Migraine durant 4 à 72 heures (non traitée ou traitement inefficace)
- C. La migraine possède au moins deux des quatre caractéristiques suivantes :
 - 1. Localisation unilatérale
 - 2. Pulsatile
 - 3. Douleur d'intensité modérée à sévère
 - 4. Aggravée par l'activité physique (marcher ou monter des marches)
- D. Durant la migraine, au moins un des symptômes suivants se présente :
 - 1. Nausées et/ou vomissements
 - 2. Photophobie et phonophobie
- E. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic recensé dans l'ICHD-3.

2. **Migraine avec aura (ou migraine classique)**

La migraine avec aura se manifeste par des crises récurrentes, d'une durée de plusieurs minutes, accompagnée de symptômes visuels, sensitifs ou autres troubles

neurologiques transitoires unilatéraux qui apparaissent graduellement et sont généralement suivis par la céphalée et les symptômes migraineux associés.

Critères diagnostiques :

A. Au moins deux crises remplissant les critères B et C

B. Un ou plusieurs des symptômes d'aura transitoires suivants :

1. Trouble visuel
2. Trouble sensitif
3. Trouble du discours et/ou langage
4. Trouble moteur
5. Trouble du tronc cérébral
6. Trouble rétinien

C. La migraine possède au moins trois des six caractéristiques suivantes :

1. Au moins un symptôme d'aura se développe progressivement pendant au moins 5 minutes
2. Deux ou plus de symptômes d'aura se succèdent
3. Chaque symptôme d'aura dure entre 5 et 60 minutes (lorsque trois symptômes apparaissent durant une aura, la durée maximale acceptable est de 3x60 minutes. Les troubles moteurs peuvent perdurer jusqu'à 72 heures)
4. Au moins un symptôme d'aura est unilatéral (l'aphasie est toujours considérée comme un symptôme unilatéral, la dysarthrie ne l'est pas toujours)
5. Au moins un symptôme d'aura est « positif » (scintillements, picotements...)
6. L'aura est soit accompagnée soit suivie dans les 60 minutes par la céphalée

D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic recensé dans l'ICHD-3.

a) Migraine avec aura typique

Il s'agit d'une migraine dont l'aura n'est pas constituée de symptômes de déficit moteur et d'apparition progressive, chaque symptôme ne dure pas plus d'une heure, alliant des phénomènes positifs (ex : tache lumineuse dans le champ de vision) et négatifs (ex : vision floue), et une réversibilité totale. Une migraine avec aura typique peut être accompagnée d'une céphalée.

b) Migraine avec aura du tronc cérébral

Il s'agit d'une migraine avec aura dont l'origine avérée des symptômes est le tronc cérébral, sans déficit moteur. Ces symptômes peuvent être la dysarthrie, le vertige, l'acouphène, la diplopie...

c) Migraine hémiplégique

Il s'agit d'une migraine avec aura incluant un déficit moteur réversible et des troubles qui peuvent être visuels, sensitifs, du langage et/ou de la parole.

On citera la migraine hémiplégique familiale qui est une forme rare de migraine de transmission autosomique dominante et dont l'hérédité est monogénique (dépend d'un seul et même gène).

d) Migraine rétinienne (ou migraine avec aura visuelle)

Cette migraine se caractérise par des crises répétées de troubles visuels monoculaires, avec scintillements, scotome (lacune dans le champ visuel) ou cécité, accompagnées d'une céphalée.

3. Migraine chronique

Une migraine chronique est caractérisée par une céphalée qui survient au moins 15 jours par mois sur une durée de plus trois mois, et qui présente pendant au moins 8 jours par mois les caractéristiques d'une céphalée migraineuse.

En France, la migraine chronique touche environ 3 % de la population de plus de 15 ans[6].

4. Complications de la migraine

a) Status migrainosus (état de mal migraineux)

Il s'agit d'une crise invalidante dont la durée dépasse 72 heures.

b) Aura persistante sans infarctus (APSI)

Dans le cas de l'APSI, les symptômes de l'aura persistent au moins une semaine, sans preuve d'infarctus à l'imagerie cérébrale.

c) Infarctus migraineux

L'infarctus migraineux se caractérise par un ou plusieurs symptômes de l'aura survenant avec une lésion cérébrale ischémique visible à l'imagerie cérébrale, apparu(s) lors d'une crise de migraine avec aura.

d) Crise épileptique déclenchée par une aura migraineuse

La crise de migraine avec aura déclenche une crise d'épilepsie.

5. Migraine probable

Cette catégorie regroupe les crises d'allure migraineuse mais ne remplissant pas les critères pour être classées dans les catégories citées précédemment.

On parle de migraine probable sans aura et de migraine probable avec aura.

6. Syndromes épisodiques pouvant être associés à la migraine

Ces syndromes apparaissent chez les patients qui ont également une migraine sans aura ou une migraine avec aura, ou qui sont fortement susceptibles de les développer. Ils sont historiquement plutôt associés aux enfants mais se rencontrent également chez l'adulte.

On citera les syndromes suivants :

- Trouble gastro-intestinal récurrent : crises survenant de façon irrégulière, pouvant être associées à la migraine.
 - o Syndrome des vomissements cycliques : crises intenses et récurrentes de nausées et vomissements avec résolution complète entre les crises.
 - o Migraine abdominale : syndrome idiopathique, crises récurrentes de douleur abdominale, accompagnées de symptômes vasomoteurs, nausées et vomissements, sans céphalées, et sans symptômes entre les crises.
- Vertige paroxystique bénin : crises de vertige brèves et récurrentes, survenant et disparaissant spontanément.
- Torticolis paroxystique bénin : surtout chez les enfants, épisodes de basculement de la tête sur un côté, qui se résout spontanément.

B. Diagnostic

Etant les migraines les plus courantes, il est essentiellement question ici des migraines sans et avec aura.

Le diagnostic est clinique et souvent rétrospectif car il se base sur l'interrogatoire du patient, puis sur les critères définis dans les recommandations de l'IHS.

« Le diagnostic de migraine repose sur le trépied clinique (...) :

- Une évolution par crises récurrentes, séparées par des intervalles libres de toute douleur ;
- Des caractéristiques sémiologiques propres ;
- Un examen clinique normal. [7]»

Les symptômes typiques sont des symptômes visuels (dans 90 % des cas), sensitifs et aphasiques.

Le patient doit avoir subi au moins cinq crises avant que le diagnostic de migraine ne puisse être porté[8].

Il n'y a pas lieu de réaliser des examens complémentaires (TDM, IRM cérébrale, EEG...) lorsque les critères IHS suffisent à catégoriser la migraine sans ou avec aura.

Il est à noter que la migraine est certainement sous-diagnostiquée : en effet, d'après l'étude française FRAMIG-3 (Étude transversale sur la reconnaissance et la gestion thérapeutique de la migraine ; recueil des questionnaires en 2003), parmi les répondants définis (après analyse et interprétation de leurs réponses aux questionnaires) comme atteints de « migraine stricte » et de « migraine probable » selon les critères de l'ICHD-2, 40 % se savaient migraineux, 40 % ne se savaient pas migraineux et 20 % affirmaient ne pas l'être. Parmi ces personnes, 60 % avaient déjà consulté pour des maux de tête. Parmi les sujets migraineux qui avaient déjà consulté, seulement 20 % bénéficiaient d'un suivi médical[9].

C. Diagnostic différentiel

Le diagnostic de migraine peut être compliqué du fait de l'existence d'autres céphalées qui évoluent également par crises.

1. Algie vasculaire de la face

Contrairement à la migraine, l'algie vasculaire de la face est une maladie qui touche majoritairement les hommes, la sévérité de la crise peut être quasiment similaire, néanmoins la douleur siège surtout autour des yeux. La crise dure moins longtemps dans l'algie vasculaire de la face (15 minutes à 3 heures contre 4 à 72 heures pour les migraines typiques) mais plusieurs crises peuvent se déclencher dans une même journée. De plus, différents symptômes vasomoteurs peuvent être présents (larmoiement, rhinorrhée, sudation...)[1]. Par ailleurs, il est à noter que le comportement du patient diffère entre ces deux céphalées : agitation pour l'algie vasculaire de la face, repli pour la migraine[10].

2. Céphalée de tension

Tout comme la migraine, la céphalée de tension est une céphalée primaire. C'est ce que l'on appelle communément les « maux de tête » de la vie de tous les jours. La céphalée de tension est également souvent présente chez les patients migraineux. La douleur est bilatérale et siège au niveau antérieur ou postérieur. On peut aussi distinguer les deux maladies par l'absence de signes sensoriels (pas de photophobie ni de phonophobie) et digestifs (pas de nausées ni de vomissements) dans la céphalée de tension. De plus, la douleur ne s'aggrave pas suite à un effort[11].

3. Céphalée par abus médicamenteux

Ce type de céphalée apparaît surtout chez les patients migraineux. En effet, plus les crises sont fréquentes, plus le patient aura tendance à consommer des traitements de crise[8]. L'abus médicamenteux est défini par une prise fréquente et régulière, à savoir pendant au moins 15 jours par mois pour des antalgiques non opioïdes et au moins 10 jours par mois pour des triptans, opioïdes ou lors d'associations de différents principes actifs. Une accoutumance va résulter de cet abus, poussant le patient à consommer encore plus de médicaments. Des céphalées chroniques quotidiennes (CCQ) peuvent ainsi apparaître. La solution la plus radicale et la plus efficace est de mettre en place un sevrage du traitement de crise afin de pallier cette complication. Enfin, un traitement de fond pourra être instauré afin de prévenir la céphalée par abus médicamenteux[12].

D. Phases de la crise de migraine

Toutes les phases ne sont pas forcément présentes selon les patients. Comme le montre la figure n°1, on peut cependant décomposer une crise de migraine en quatre phases : la phase prémonitoire (prodrome), l'aura, la phase douloureuse (céphalée ou crise proprement dite) et le postdrome.

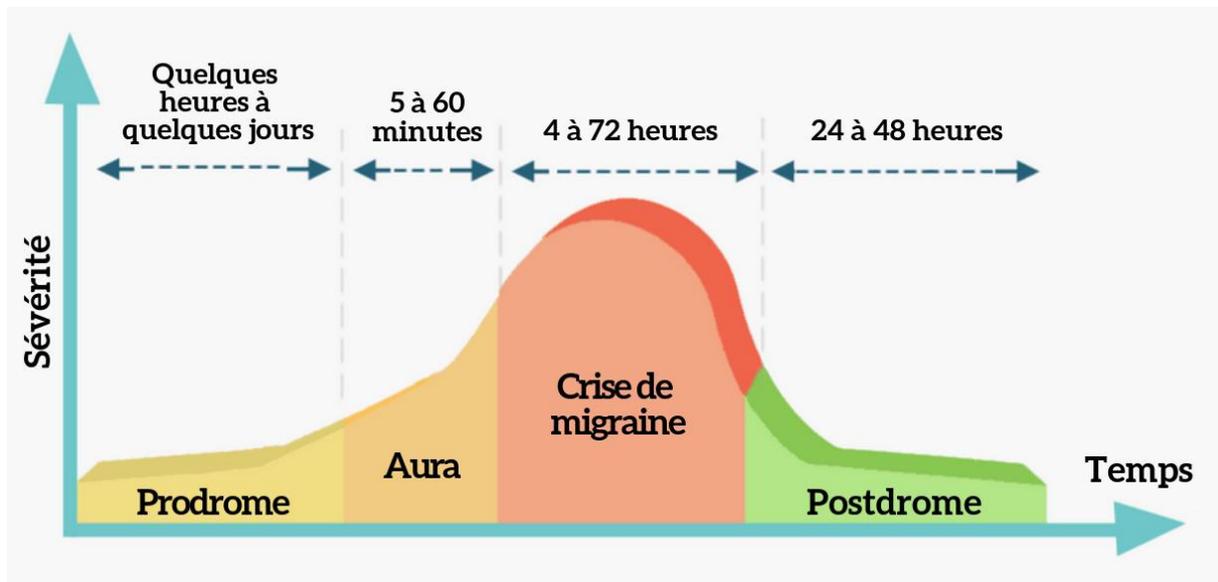


Figure n°1 : Les phases de la crise de migraine[13].

1. Phase prémonitoire (prodrome)

Le prodrome précède la céphalée. Cette phase n'est pas décrite chez tous les patients (environ 60 à 70 % des cas)[14]. Durant les 24 heures (voire jusqu'à deux jours) précédant la céphalée, les symptômes prodromiques apparaissent : euphorie, asthénie, irritabilité, hypoactivité ou bien hyperactivité, faim irrésistible (fringale), excessivité des bâillements, vision floue, et quelquefois une raideur de la nuque[1]. La douleur cervicale pourrait sous-tendre un rôle des nerfs cervicaux supérieurs dans la transmission de la douleur migraineuse[15].

Durant cette phase, on assisterait à l'activation de l'hypothalamus et de l'aire tegmentale ventrale (zone du mésencéphale constituée en grande partie de neurones dopaminergiques, impliquée dans le circuit de la récompense) qui, par la suite activant le système limbique, pourrait expliquer le déclenchement de la crise par des altérations de l'homéostasie (rythme de sommeil non respecté, sauts de repas...) ainsi que l'apparition de symptômes tels que l'humeur changeante, les bâillements ou bien les fringales. Les

neurones de la substance grise périaqueducale et dorsale (qui ont un rôle dans la douleur), au niveau de noyaux noradrénergiques et sérotoninergiques, s'activent également durant le prodrome. Cette région joue un rôle essentiel dans la modulation des stimuli sensoriels tels que la lumière et les bruits, la pression sanguine, ainsi que dans l'excitation des neurones corticaux et sous-corticaux. Le dysfonctionnement de cette région pourrait expliquer l'amplification des stimuli sensoriels, tout autant que l'altération du flux sanguin et de l'excitabilité corticale[16].

2. Aura

Environ 20 % des patients font l'expérience de la phase d'aura[14]. Il s'écoule au maximum une heure entre le début des symptômes de l'aura et l'apparition de la céphalée. Ce sont des troubles neurologiques transitoires et d'apparition progressive, qui précèdent la phase de céphalée et peuvent perdurer durant celle-ci. Majoritairement, ce sont des symptômes visuels (environ 90 % des cas)[8], qui comprennent des scintillements, des points ou des taches brillantes troublant la vue, voire des lacunes dans le champ visuel (scotomes) [11]. Ensuite, de fréquence moins importante, les symptômes sensitifs se traduisent par des paresthésies au niveau des doigts remontant progressivement vers la face (sensation de fourmillements ou d'engourdissement). Plus rares encore, des troubles du langage peuvent apparaître, en particulier l'aphasie. La durée de chaque symptôme va de 5 à 60 minutes. Lorsqu'il y a plusieurs symptômes d'aura, ceux-ci se succèdent dans l'ordre suivant : symptômes visuels, puis sensitifs et enfin aphasie. On peut citer également le déficit moteur[17].

L'aura s'explique probablement par le processus suivant : suite à des stimuli incertains, survient une dépression corticale envahissante (dysfonctionnement transitoire du cortex cérébral qui se traduit par un effet de lente dépolarisation en chaîne dans la substance grise, du cortex occipital vers ses régions antérieures[5]) accompagnée d'un arrêt de l'activité neuronale durant 5 à 20 minutes, provoquant une perturbation des gradients ioniques, une libération de glutamate (neurotransmetteur excitateur) ainsi que des variations du débit sanguin cérébral (élévation initiale de quelques minutes, suivie d'une diminution d'une durée dépassant une heure). L'hypoperfusion cérébrale résultant de l'inactivation neuronale expliquerait certains symptômes neurologiques visuels, sensitifs, du langage ou bien encore la fatigue.

Les techniques d'imagerie cérébrale ont permis d'observer chez les patients migraineux une hyperréactivité aux stimuli sensoriels même en dehors des phases migraineuses : les régions impliquées dans la transmission de la douleur sont suractivées, tandis que les régions impliquées dans la réduction de la douleur sont sous-activées. Néanmoins, l'origine de l'augmentation de la réponse corticale, à savoir une hyperexcitabilité ou bien un déficit de l'inhibition, n'est aujourd'hui pas encore formellement démontrée[16].

3. Phase douloureuse (céphalée)

La céphalée s'installe graduellement, atteint son paroxysme en termes de douleur au bout de quelques heures et a une durée extrêmement variable selon les patients et selon la crise chez un même patient (en principe quelques heures, qui peuvent se transformer en jours). La céphalée débute principalement en journée ou bien au réveil. Elle est caractérisée par des douleurs localisées pulsatiles, unilatérales, aggravées par l'effort physique normal, l'exposition à la lumière et au bruit, et améliorées par le repos dans une pièce plongée dans l'obscurité et le silence. La céphalée s'accompagne de photophobie et de phonophobie, mais également très souvent de symptômes digestifs (nausées, vomissements...)[11].

4. Postdrome

On considère que cette phase commence à partir du moment où la céphalée disparaît, et finit lorsque le patient considère être revenu à son état « basal » de bien-être. 80 % des patients font l'expérience du postdrome. Les symptômes postdromiques sont dans l'ensemble similaires à ceux prodromiques : on pourra citer notamment la raideur de la nuque, la difficulté de concentration et la fatigue. Ils peuvent perdurer jusqu'à 48 heures après la disparition de la céphalée, même si en général ils durent moins de 12 heures[16]. L'association entre les médicaments pris lors d'une crise et les symptômes postdromiques n'a pas été démontrée. Leur origine reste encore assez floue et semble être multiple : des événements cérébraux similaires à ceux décrits lors des phases de prodrome et d'aura pourraient avoir lieu durant cette phase[18].

E. Facteurs favorisants

La migraine est multifactorielle : elle dépend de facteurs non modifiables ainsi que de facteurs « environnementaux », notamment la psychologie du patient (émotions fortes, situations stressantes) qui a une implication importante pour 50 à 70 % des patients[17].

1. Facteurs « non modifiables » liés à la personne

a) *Prédisposition génétique*

L'hérédité de la migraine a été découverte au 19^{ème} siècle. L'identification de gènes codant des protéines clés a permis une meilleure compréhension de la physiopathologie de la migraine. Les trois premiers gènes identifiés entre 1996 et 2005 codent tous des canaux ioniques : un canal calcique neuronal (CACNA1A, situé sur le chromosome 19), une pompe sodium/potassium gliale (ATP1A2, situé sur le chromosome 1) et un canal sodique neuronal (SCN1A, situé sur le chromosome 2). Ils sont donc impliqués dans l'influx nerveux. Cependant, ils ne concernent que la migraine hémiplégique familiale, une forme de migraine autosomique dominante. Les mutations de ces gènes seraient notamment à l'origine d'une hyperexcitabilité neuronale accompagnée d'une transmission glutamatergique excessive et une sensibilité augmentée au mécanisme de dépression corticale envahissante. Depuis une dizaine d'années, l'analyse par GWAS (Genome-wide association study, ou étude d'association pangénomique) a permis d'identifier de nombreux autres gènes aux rôles encore imprécis, impliqués dans la migraine sans aura et dans la migraine avec aura, quelques-uns donnant du crédit à l'hypothèse de l'anomalie de libération excessive du glutamate[19].

b) *Sexe*

Comme mentionné en introduction, la migraine est une maladie à prédominance féminine : trois femmes pour un homme sont touchées. Les femmes sont notamment désavantagées par leurs hormones. Cette maladie se développe au moment de la puberté pour 20 % d'entre elles[17].

c) *Facteurs hormonaux*

Les facteurs hormonaux expliquent en partie la prédominance féminine, étant donné que les périodes de menstruation et la ménopause sont des périodes plus propices au déclenchement des crises. La grossesse en revanche semble être plutôt un facteur protecteur face aux crises.

Une femme sur deux déclare établir un lien entre la période menstruelle et les crises de migraine[17]. La notion de « migraine menstruelle » (ou migraine cataméniale) n'est abordée que dans l'appendice de l'ICHD-3, ce qui signifie que ce type de migraine n'est pas formellement reconnu par le Comité de classification, notamment parce qu'il manque des preuves scientifiques pour le faire entrer dans le corps principal de la classification[1]. A la fin de la phase lutéale, le taux d'œstrogènes baisse significativement avant le début des menstruations. Cette chute déclencherait la crise de migraine en augmentant la perméabilité des vaisseaux sanguins et donc en facilitant le passage de médiateurs de l'inflammation, comme les prostaglandines. L'efficacité des AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) semble corroborer la responsabilité des prostaglandines dans les migraines menstruelles[20]. Les femmes ayant uniquement des crises de migraine durant la période comprise entre la fin du cycle menstruel et la fin de leurs menstruations (une dizaine de jours maximum) font l'expérience de crises menstruelles pures[17].

Durant la grossesse, les crises de migraine sembleraient globalement diminuer. L'augmentation progressive du taux d'œstrogènes chez la femme enceinte a globalement un effet positif sans cesse croissant depuis le début de la grossesse jusqu'à l'accouchement[21].

Avec l'âge généralement la migraine s'améliore, bien que la périménopause (période s'étendant généralement à partir de l'âge 45 ans jusqu'à la ménopause (aux environs de 55 ans maximum)) puisse s'avérer très compliquée et marquer une aggravation liée à d'importantes variations du taux d'hormones, notamment des œstrogènes. La rupture de la régularité caractéristique des menstruations, autrement dit la cassure du cycle, fait que les crises de migraine peuvent être plus fréquentes et plus douloureuses. De plus durant la périménopause, des symptômes tels que la fatigue, l'irritabilité ou bien encore la difficulté de concentration peuvent contribuer à la gravité de la maladie[20].

d) Âge

La prévalence de la migraine est plus importante chez les français âgés entre 20 et 50 ans, avec une incidence maximale entre 30 et 40 ans[5]. Entre 3 et 10 % des enfants sont touchés, sans distinction de sexe[22].

e) Niveau socio-économique et profession

Il est difficile d'établir un lien de cause à effet entre le niveau social et la migraine. D'après l'étude FRAMIG-3 abordée précédemment, les personnes appartenant à la catégorie « employés » seraient les plus touchées (30 % de tous les patients migraineux). Les personnes retraitées seraient les moins sujettes à la migraine (moins de 10 % de tous les patients migraineux)[9].

f) Géographie

Selon les régions ou les zones (rurale ou urbaine) d'habitat en France, aucune disparité de prévalence de la migraine n'a pu être clairement observée[9].

2. Facteurs déclencheurs de la crise[17]

De nombreux facteurs déclencheurs de la crise de migraine ont été identifiés. Ils sont liés à l'environnement du patient, que ce soient des stimuli visuels, sonores ou bien encore l'alimentation.

a) Etat psychologique

Les facteurs psychologiques occupent une place prépondérante dans le déclenchement de la crise. Les fortes émotions, le stress et l'anxiété reviennent souvent dans les témoignages des patients.

b) Stimuli extérieurs (sensoriels, climatiques...)

Il est connu que l'environnement du patient joue un rôle dans le déclenchement des crises. Les personnes migraineuses sont extrêmement sensibles aux changements de température, de luminosité (il leur faut éviter les lumières fortes), aux odeurs (exemple : fumée de cigarette) ou encore aux bruits trop intenses. L'altitude est également citée parmi les facteurs déclencheurs.

c) Mode de vie

Le rythme de sommeil est important, un manque ou bien un excès favorisant tous deux les crises. La fatigue et le surmenage jouent également un rôle. Des événements bousculant le quotidien tels que les déménagements, les voyages voire les vacances sont aussi producteurs d'une fatigue psychologique. Dans la mesure du possible, les patients doivent se tenir à de bonnes habitudes de vie de façon quasiment « spartiate », de manière à éviter le déclenchement des crises.

d) Habitudes alimentaires

Les boissons induisant une déshydratation telles que l'alcool sont à éviter. Certains types de nourriture comme le fromage et le chocolat ainsi que les graisses cuites sont à proscrire. En règle générale, les aliments riches en tryptophane, précurseur de la sérotonine, sont à éviter. Une alimentation équilibrée diminue la fréquence des crises. En revanche, le jeûne, les sauts de repas, les repas pris de façon irrégulière vont favoriser leur déclenchement. Encore une fois, de bonnes habitudes et leur respect scrupuleux éloignent les crises.

e) Contraceptifs oraux

Les contraceptifs oraux ont des effets variables et peuvent améliorer, aggraver la migraine ou bien n'avoir aucun effet dessus. Très rarement (moins de 2 % des cas), il arrive qu'ils provoquent l'apparition d'une migraine de novo[23].

F. Prévention des crises

Il est difficile de prévenir la survenue des crises migraineuses. Au mieux, la prévention est non médicamenteuse et consiste à éviter le plus possible les facteurs déclencheurs vus précédemment : respecter ses rythmes biologiques et habitudes de vie (sommeil et repas à des heures régulières), ne pas manger ou boire certains aliments ou boissons et privilégier une alimentation équilibrée, faire des échauffements avant le sport, éviter des situations conduisant à un stress, éviter les lieux bruyants ou les lumières trop fortes...

Les symptômes survenant lors des phases de prodrome et d'aura, qui ne sont certes pas retrouvés chez tous les patients, peuvent jouer le rôle de gendarme en avertissant les personnes migraineuses de la survenue prochaine d'une crise de migraine. Celles-ci, si elles en ont la possibilité, peuvent alors d'ores et déjà se mettre au repos voire prendre un traitement de crise. Un traitement de fond peut également être instauré afin d'abaisser la fréquence de survenue des crises.

Tenir un carnet de bord ou un agenda sur lequel noter les détails (heure, médicament pris en curatif et dose de prise, facteurs environnementaux déclencheurs, intensité de la douleur...) de chaque crise subie peut permettre à la personne migraineuse de mieux

comprendre sa maladie et d'améliorer ses comportements avant, pendant et après chaque crise. L'application numérique « Migraine Buddy » (Développeur : Healint) (figure n°2) propose ce service-là de façon gratuite et complète, avec de nombreux détails à renseigner afin de permettre non seulement à la personne d'avoir un historique de ses crises sur le long terme, mais aussi de proposer au médecin traitant un outil complémentaire pour le suivi de son patient.



Figure n°2 : Aperçu de l'application « Migraine Buddy » (Développeur : Healint)

G. Physiopathologie de la migraine

Depuis les années 1940, à la suite des premières expériences chez l'Homme, plusieurs théories ont vu le jour quant à la physiopathologie de la crise migraineuse, phénomène complexe dont la genèse reste encore aujourd'hui à percer complètement.

1. Théorie vasculaire

Déjà au XVII^{ème} siècle, l'anatomiste Thomas Willis évoquait la théorie vasculaire en suggérant que la céphalée était due à une vasodilatation cérébrale. En 1938, suite à des observations chez l'Homme, le docteur Harold G. Wolff appuya cette théorie en soutenant le fait que les plaquettes libéraient des médiateurs provoquant la dilatation de larges artères cérébrales par modification du débit sanguin cérébral[18]. Il soutint qu'une vasoconstriction

artérielle cérébrale provoquant une ischémie transitoire était à l'origine du phénomène d'aura, et qu'une vasodilatation rebond provoquait la céphalée[17]. L'imagerie cérébrale a permis de confirmer cette théorie (figure n°3).

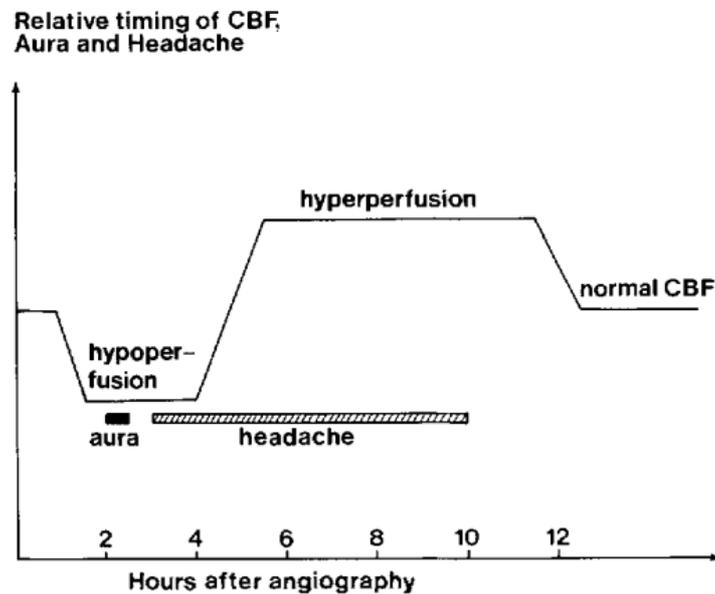


Figure n°3 : Débit sanguin cérébral (CBF = Cerebral Blood Flow) durant une crise de migraine avec aura[24].

Avant la céphalée, on observe une diminution du débit cérébral qui à l'époque servait à expliquer le phénomène d'aura. Puis une certaine corrélation peut être observée entre la hausse du débit cérébral et le développement de la céphalée. Sans action, la céphalée dure environ 6 heures. Elle s'atténue et disparaît avec la diminution du débit cérébral.

Pendant près d'un demi-siècle, cette théorie a été largement acceptée.

2. Théorie neuronale

Durant les années 1990, la théorie neuronale soutenait le fait qu'une dépression corticale envahissante était à l'origine de l'aura, tandis qu'aucune explication n'était donnée concernant la physiopathologie de la céphalée, les événements vasculaires n'étant que la résultante[17]. La neuro-imagerie fonctionnelle montre que la baisse du débit sanguin cérébral caractéristique de l'aura n'est pas suffisante pour déclencher une ischémie corticale.

3. Théorie neurovasculaire

Actuellement et ce depuis les années 2000, la théorie de la physiopathologie de la crise migraineuse faisant consensus englobe les théories vasculaire et neuronale, sans négliger les facteurs génétiques probablement impliqués : il s'agit de la théorie neurovasculaire. Elle repose sur l'axe trigémino-vasculaire, c'est-à-dire que le déclenchement de la crise de migraine est lié à l'activation du système trigémino-vasculaire, constitué notamment des nerfs trijumeaux innervant les vaisseaux méningés (pour rappel, les méninges sont trois membranes entourant et protégeant le système nerveux central ; elles se nomment dure-mère, arachnoïde et pie-mère, la pie-mère étant en contact avec le cortex cérébral). En partant de ce postulat, les effets vasculaires vont découler en grande partie des causes neurogènes.

a) Le système trigémino-vasculaire

Le nerf trijumeau est un grand nerf mixte (composé de neurones moteurs et sensitifs) et double (il existe un nerf trijumeau pour chaque hémiface). Il émerge du pont, qui est une portion du tronc cérébral. Au niveau du ganglion trigéminal, le nerf trijumeau se ramifie, comme son nom l'indique, en trois branches sensitives : le nerf ophtalmique, le nerf maxillaire et le nerf mandibulaire (figure n°4).

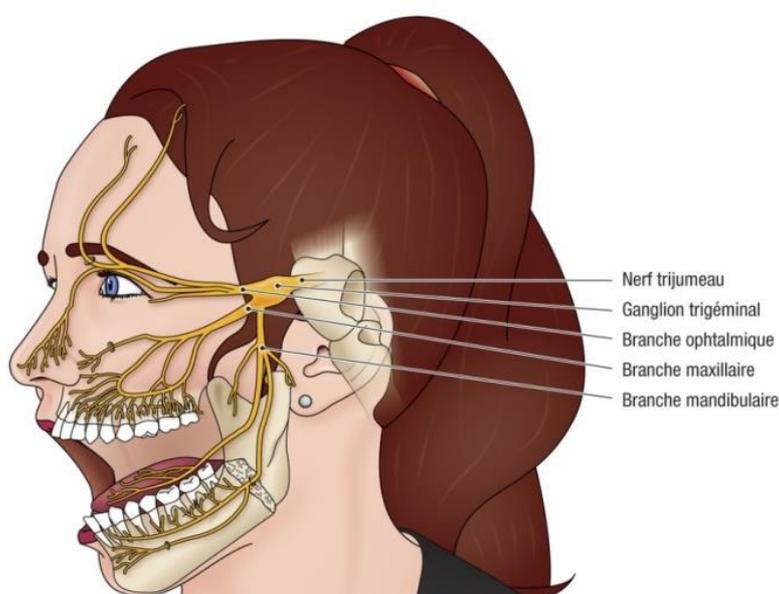


Figure n°4 : Le nerf trijumeau et ses ramifications[25].

Chaque nerf donne de nombreuses ramifications couvrant des zones spécifiques de la face. Les branches innervent chacune une partie différente des méninges (notamment la dure-mère, feuillet le plus externe ; et la pie-mère, feuillet le plus interne) ainsi que les vaisseaux intracrâniens. Il existe donc une forte afférence nociceptive autour des vaisseaux cérébraux.

b) La cascade d'événements neurovasculaires

Un terrain génétique défavorable serait à l'origine du dysfonctionnement de la neuromodulation au niveau de l'hypothalamus et du tronc cérébral, ainsi que de l'hyperexcitabilité du cortex cérébral. Une libération excessive de glutamate dans la fente synaptique expliquerait l'hyperexcitabilité des neurones corticaux.

Concernant le déclenchement d'une crise de migraine, il est présumé aujourd'hui que suite à un stimulus environnemental déclencheur (stress, fatigue...) et par un mécanisme encore inconnu, l'hypothalamus devient le siège d'une vague de dépolarisation de neurones[26]. Par le biais du noyau caudal trigéminal, l'influx nerveux active l'axe trigémino-vasculaire. Les terminaisons nerveuses dans les parois entourant les vaisseaux méningés sont irritées, ce qui conduit au relargage de neuropeptides vasoactifs tels que le CGRP (peptide lié au gène de la calcitonine), la substance P et la neurokinine A qui vont provoquer une vasodilatation au niveau des méninges (dure-mère essentiellement), mais aussi une dégranulation des mastocytes, ainsi qu'une fuite de plasma et de substances algogènes et pro-inflammatoires (prostaglandines, histamine) vers les tissus alentours. Les neuropeptides vasoactifs vont entretenir la vasodilatation. Il advient ainsi une inflammation dite neurogène au niveau de la paroi des vaisseaux méningés, qui est à l'origine de la douleur[27].

En même temps, les fibres nerveuses trigéminées sont stimulées par les neuromédiateurs algogènes (surtout le CGRP), le message nociceptif est alors transmis depuis le ganglion trigéminal et le noyau spinal trigéminal vers le tronc cérébral et le thalamus via des neurones de second ordre, puis aux différentes zones corticales via des neurones de troisième ordre, ce qui permet la perception de la douleur[18]. La figure n°5 schématise l'activation du système trigémino-vasculaire lors d'une crise de migraine.

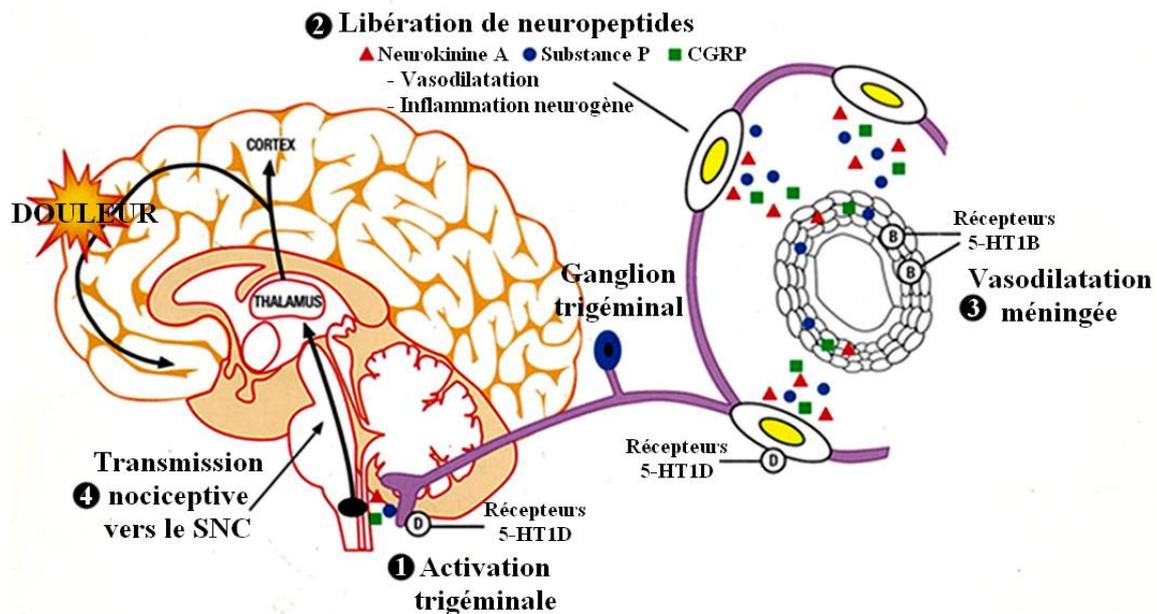


Figure n°5 : Activation du système trigémino-vasculaire lors d'une crise de migraine (adapté de [28]).

Par ailleurs, dans le tronc cérébral une boucle réflexe s'opère entre le nerf trijumeau et les fibres nerveuses du système parasympathique, celles-ci vont alors libérer des molécules vasoactives comme le peptide vasoactif intestinal (VIP) ou le monoxyde d'azote (NO), entretenant l'inflammation des parois vasculaires[17]. De plus, le système trigéminal ayant des connexions avec le centre du vomissement via le bulbe rachidien, la stimulation de cette zone explique en partie les nausées et vomissements accompagnant la céphalée.

Au début de la crise, les plaquettes libèrent massivement de la sérotonine dans les vaisseaux sanguins cérébraux. Or la sérotonine va provoquer une vasoconstriction temporaire, à laquelle l'organisme va réagir par une vasodilatation afin de l'excréter au plus vite (en temps normal, la quantité de sérotonine plasmatique est infime), aggravant l'extravasation plasmatique et la libération des neuropeptides vasoactifs au niveau des fibres nerveuses trigéminales.

Dans le tractus digestif, l'action de la sérotonine participe aux symptômes de vomissements et diarrhées[29].

De plus, suite à l'inflammation neurogène, il s'opère une double sensibilisation du système trigémino-vasculaire :

- Au niveau périphérique : les terminaisons nerveuses périvasculaires vont être fortement sensibilisées, ce qui va provoquer le caractère pulsatile de la céphalée et

l'aggravation de la douleur lorsque la pression intracrânienne augmente (suite à un effort physique ou une toux par exemple).

- Au niveau central : cette sensibilisation, qui s'opère notamment au niveau thalamique, est responsable de l'allodynie cutanée (douleur suite à un stimulus normalement indolore, comme le port de lunettes par exemple)[30].

Au final, la répétition de crises aurait un impact sur la sensibilisation du système trigémino-vasculaire et jouerait à long terme un rôle dans la chronicisation de la migraine.

II. Les traitements actuels de la migraine

A. Introduction

Actuellement, malgré les avancées scientifiques et les nombreuses recherches sur le sujet, la migraine est toujours incurable. Les crises se résolvant spontanément, le but d'un traitement va être d'améliorer la qualité de vie du patient en essayant de diminuer la fréquence des crises et leur sévérité.

Le traitement de la migraine repose principalement sur deux axes :

- le traitement de crise : le patient est censé le prendre à chaque fois qu'une crise survient dans le but de réduire l'intensité et la durée de la céphalée.
- le traitement de fond : le patient doit le prendre régulièrement dans le but de diminuer la fréquence et l'intensité des crises.

Il est primordial que le patient comprenne la différence entre traitement de crise et traitement de fond, pour éviter d'une part une accoutumance au traitement de crise si celui-ci est pris à répétition, et d'autre part pour que le traitement de fond soit effectivement pris régulièrement.

On rappelle que la migraine est probablement sous-diagnostiquée (environ 60 % des migraineux ont déjà consulté un médecin suite à des « céphalées »[9]), ce qui conduit à une forte automédication et un mésusage.

Les traitements abordés dans les chapitres des traitements de crise et des traitements de fond, ainsi que les stratégies thérapeutiques, sont ceux mentionnés par la Société Française d'Études des Migraines et Céphalées (SFEMC) dans leurs recommandations datant de 2013. Ce choix a été fait en toute connaissance de cause, les dernières recommandations de la HAS datant de 2002 et ayant été rédigées en collaboration avec la SFEMC.

B. Traitements de crise[7]

1. Généralités

Outre un repos impératif, au calme et dans l'obscurité totale, le traitement de crise doit être pris dès que possible en début de crise afin de la faire cesser au plus vite.

Deux classes thérapeutiques sont recommandées dans le traitement de la crise par la SFEMC : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les triptans. Afin de prévenir l'abus médicamenteux, le patient ne doit pas prendre de traitement de crise plus de 8 fois en un mois.

De plus, les antalgiques opiacés ne sont pas recommandés car leur surconsommation entraîne en quelques mois une céphalée chronique quotidienne (CCQ).

2. Médicaments non spécifiques

Les médicaments non spécifiques peuvent être utilisés dans le traitement de la crise légère à modérée. Ils doivent être pris au moment de l'apparition des symptômes d'aura ou des prodromes, ou à défaut au début de la céphalée. Ces médicaments ont un effet sur l'inflammation des artères méningées.

a) AINS

Les AINS inhibent l'action des cyclo-oxygénases (plus précisément COX-1 et COX-2), qui sont des enzymes impliquées dans la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. De ce fait, on comprend aisément leurs propriétés antalgiques et anti-inflammatoires. En effet, au niveau pré-synaptique du nerf trijumeau, la fixation des prostaglandines à leurs récepteurs va entraîner notamment la libération de CGRP et de substance P dans l'espace synaptique, ce qui entraîne d'une part les effets nociceptifs par

l'activation de neurones post-synaptiques, et d'autre part la dilatation des vaisseaux méningés (relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires)[31].

Les AINS comme le naproxène sodique, l'ibuprofène, le kétoprofène et le diclofénac sont recommandés selon la méthodologie de grade A (preuve scientifique établie).

Seules des spécialités à base d'ibuprofène et de kétoprofène ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la crise de migraine avec ou sans aura. La dose recommandée d'ibuprofène est de 400 mg/jour et celle de kétoprofène est de 75 à 150 mg/jour.

L'aspirine (acide acétylsalicylique) peut être prise en monothérapie (grade A) ou avec le métoclopramide (association de grade A), qui est un neuroleptique antiémétique. Une telle association peut présenter un intérêt pour les patients qui font l'expérience de crises accompagnées de troubles digestifs (nausées, vomissements). Les doses recommandées sont alors de 900 mg d'acide acétylsalicylique avec 10 mg de métoclopramide. En revanche, cette association ne potentialise pas les effets de l'aspirine.

Les AINS présentent des contre-indications comme l'insuffisance hépatique, rénale, cardiaque, les ulcères gastro-duodénaux ou encore la grossesse.

Le grand nombre d'AINS permet en cas d'échec thérapeutique d'en essayer un autre. Néanmoins, il ne faut jamais associer deux AINS.

b) Paracétamol

Contrairement aux molécules vues précédemment, le paracétamol n'a pas d'effet anti-inflammatoire. Il peut être utilisé en monothérapie (grade C : faible niveau de preuve scientifique), des études ayant montré qu'il avait un effet dans le soulagement de la céphalée ainsi que sur les symptômes sensoriels (phonophobie, photophobie) et sensitifs. Il a également une bonne tolérance, l'un des avantages du paracétamol étant de ne pas provoquer de réaction gastro-intestinale, contrairement aux AINS[34]. Néanmoins, le paracétamol ne possède pas d'AMM dans le traitement de la crise de migraine et son efficacité est moindre par rapport aux AINS et aux triptans.

La posologie est de 1000 mg par prise, que l'on peut renouveler au bout de 6 à 8 heures (4 heures au minimum si besoin). En raison de son hépatotoxicité, la dose journalière de paracétamol ne doit pas dépasser les 4 grammes par jour.

Malheureusement, le paracétamol est souvent utilisé en automédication, et la France détient le triste record de consommation en Europe. C'est pourquoi il est impératif pour le pharmacien d'officine de mettre en garde le patient sur la potentielle hépatotoxicité de cette molécule. Pour aller dans ce sens, depuis juillet 2019, suite à une décision de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) après consultation de différents acteurs de la santé (patients, professionnels de santé, industriels...), les laboratoires ont l'obligation d'ajouter des messages d'alerte sur les boîtes de médicaments contenant du paracétamol (figure n°6).



Figure n°6 : Boîtes de médicaments contenant du paracétamol portant les messages d'alerte liés au risque hépatique[35].

Enfin, sur décision de l'ANSM et ce depuis le 15 janvier 2020, afin d'encourager la communication entre le pharmacien et le patient à l'officine, d'améliorer l'éducation thérapeutique et plus particulièrement de prévenir le mésusage, les pharmaciens d'officine n'ont plus le droit de présenter en libre accès les médicaments contenant du paracétamol, de l'ibuprofène ou de l'acide acétylsalicylique[36].

3. Médicaments spécifiques

Les médicaments spécifiques de la crise de migraine comprennent les triptans et les dérivés ergotés. Ce sont des agonistes des récepteurs à la sérotonine 5-HT_{1B/D} qui vont agir au niveau du système trigémino-vasculaire et provoquer une vasoconstriction. C'est pour cette raison qu'ils sont contre-indiqués chez les patients aux antécédents vasculaires (coronaropathies, hypertension artérielle non contrôlée, accident vasculaire cérébral...). Du fait de leur mécanisme d'action similaire, leur association est fort logiquement formellement contre-indiquée.

a) *Triptans*

Les triptans ont été développés spécifiquement dans l'indication de la crise de migraine. Le premier à avoir été commercialisé dans les 1990 est le sumatriptan. Au fil des années, ont suivi le naratriptan, le sumatriptan, l'élétriptan, l'almotriptan, le frovatriptan et le rizatriptan (voir tableau n°1). Aujourd'hui, 45 % des patients migraineux arrivant avec une ordonnance en officine ont un triptan de prescrit[37].

Principe actif	Posologie
Almotriptan	1 comprimé de 12,5 mg (max 25 mg/jour)
Élétriptan	1 comprimé de 40 mg (max 80 mg/jour)
Frovatriptan	1 comprimé de 2,5 mg (max 5 mg/jour)
Naratriptan	1 comprimé de 2,5 mg (max 5 mg/jour)
Rizatriptan	1 comprimé de 5 ou 10 mg ou 1 comprimé orodispersible de 10 mg ou 1 lyophilisat de 10 mg (max 20 mg/jour)
Sumatriptan	1 comprimé de 50 mg (max 300 mg/jour) ou 1 seringue pré-remplie de 6 mg en sous-cutané (max 12 mg/jour) ou 1 pulvérisation nasale de 10 à 20 mg (max 40 mg/jour)
Zolmitriptan	1 comprimé de 2,5 mg ou 1 comprimé orodispersible de 2,5 mg (max 10 mg/jour)

Tableau n°1 : Les différents triptans et leurs posologies[7].

Grâce à leur noyau indole commun avec celui de la sérotonine, les triptans jouent le rôle d'agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1B/D}. Au niveau périphérique, l'action des triptans sur les récepteurs 5-HT_{1B} inhibe la vasodilatation et la douleur qui en découle, tandis que leur action sur les récepteurs 5-HT_{1D} inhibe la libération des neuropeptides vasoactifs qui déclenchent l'inflammation neurogène. Au niveau central, les triptans court-circuitent les afférences nociceptives vers le noyau trigéminal[38]. La grande majorité des triptans sont également des agonistes des récepteurs 5-HT_{1F}, leur activation ayant probablement un effet inhibiteur sur la physiopathologie de la migraine.

Les triptans étant accessibles uniquement sur ordonnance, un diagnostic de migraine devra avoir été réalisé au préalable par un médecin. Ce sont des médicaments efficaces sur la céphalée, les symptômes digestifs mais également sensoriels, et sont le plus souvent bien tolérés (vomissements rares). La littérature scientifique suggère que leur efficacité est similaire à celle des AINS[39]. En revanche, les triptans ne doivent pas être utilisés au

moment de l'aura en raison de l'aggravation du risque d'accident vasculaire cérébral dû à l'hypoperfusion cérébrale durant cette phase.

Les différents triptans existants ont une efficacité et une tolérance variables selon les patients (grade A). Un triptan en monothérapie serait inefficace chez 25 % des personnes migraineuses et dans 40 % des crises de migraine[40]. Néanmoins, un patient non répondeur à un triptan lors d'une première crise peut devenir répondeur lors d'une deuxième. C'est pourquoi il est recommandé de prendre le même triptan lors de trois crises avant d'envisager d'en utiliser un autre (sauf si bien sûr la tolérance est mauvaise). Il arrive qu'un patient non répondeur à un premier triptan soit répondeur à un deuxième (grade B : présomption scientifique). Lorsque le triptan au dosage qui convient est trouvé, plus de 4 patients sur 5 obtiennent un soulagement satisfaisant lors de leurs crises[37].

Les triptans autres que le sumatriptan ont une meilleure biodisponibilité. Néanmoins, le naratriptan et le fovatriptan ont une action moins rapide. Pour contourner sa mauvaise biodisponibilité par voie orale, le sumatriptan est disponible sous des formes galéniques sollicitant des voies ayant une meilleure efficacité, comme le spray nasal ou la seringue auto-injectable (voie sous-cutanée). Ces voies permettent également de contourner les symptômes digestifs accompagnant souvent la crise. Au moment de la rédaction de ces lignes, aucune spécialité destinée à l'administration par voie rectale n'était commercialisée, bien qu'elle soit également connue comme étant une voie d'administration alternative intéressante.

Outre les effets indésirables liés aux effets vasoconstricteurs des triptans (notamment hypertension artérielle), on pourra citer le « syndrome des triptans » qui se manifeste par un état de somnolence, une sensation de lourdeur au niveau de la tête ou du cou, une douleur ou une pression thoracique, une sensation de chaleur ou de froid, et des paresthésies aux extrémités.

En raison d'un risque de syndrome sérotoninergique, la prise de triptans est contre-indiquée avec celle d'inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO), qui sont des antidépresseurs. La prise concomitante de triptans et d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la

noradrénaline (IRSN) n'est pas contre-indiquée, néanmoins une surveillance étroite du patient est recommandée dans ce cas.

Dans une étude faisant la méta-analyse de 53 études cliniques impliquant l'utilisation des triptans par voie orale dans le traitement de la crise de migraine, il a été observé que le rizatriptan pris à 10 mg, l'élétriptan à 80 mg et l'almotriptan à 12,5 mg, donnaient les meilleurs résultats de soulagement de la céphalée et de tolérance[41].

b) Dérivés ergotés

Comme leur nom l'indique, les dérivés ergotés sont extraits de l'ergot du seigle, un champignon parasite des céréales (notamment du seigle) qui contient de nombreux alcaloïdes. Les molécules sur le marché ayant une indication dans la crise migraineuse sont l'ergotamine et la dihydroergotamine. Utilisée pour la première fois en 1926 dans cette indication, l'ergotamine fut le premier traitement spécifique de la migraine.

Les dérivés ergotés ont une activité agoniste partielle pour divers récepteurs, ce qui peut poser des problèmes d'effets indésirables. En effet, ils vont entre autres interagir avec :

- les récepteurs à la sérotonine 5-HT_{1/2} : leur activation entraîne les effets attendus,
- les récepteurs à la dopamine D₂ : leur activation a un effet émétisant,
- les récepteurs alpha-adrénergiques α_1/α_2 : leur activation entraîne une vasoconstriction et les effets indésirables qui en découlent (hypertension artérielle, spasmes vasculaires, syndrome de Raynaud)[42].

L'ergotamine est commercialisée en association avec la caféine sous la forme d'un comprimé. Elle peut être utilisée en cas d'échec des AINS ou des triptans (grade B).

La dihydroergotamine est actuellement commercialisée uniquement sous la forme de solution pour pulvérisation nasale. Les formes pour administration par voie injectable et voie orale ne sont plus commercialisées depuis quelques années. Concernant la voie orale, cela pourrait être une conséquence indirecte de la suspension de l'AMM pour le traitement de fond de la migraine en 2013, sur décision de l'ANSM, suite à la survenue de cas de fibrose et d'ergotisme[43].

Il faut être vigilant sur la dose employée étant donné qu'à forte dose, les dérivés ergotés deviennent antagonistes des récepteurs sérotoninergiques, ce qui entraîne une disparition de l'effet thérapeutique.

La métabolisation hépatique des dérivés ergotés contre-indique leur association avec les inhibiteurs enzymatiques des cytochromes P450 (antibiotiques de type macrolides, inhibiteurs de la protéase du VIH...), car cela augmente les risques de développer un ergotisme avec nécrose des extrémités suite à la diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes ergotés.

4. Traitements adjuvants

a) Antiémétiques

L'association d'un traitement de crise avec un antiémétique peut être proposée pour atténuer les nausées et vomissements (par exemple, le métoclopramide avec l'aspirine). En cas de symptômes intenses de ce type, une voie différente de la voie orale devra être proposée (nasale, injectable ou rectale).

b) Anxiolytiques

Les crises d'angoisse pouvant être à l'origine du déclenchement des crises, la prescription d'anxiolytiques sur une courte durée peut être utile pour soulager l'anxiété liée à la récurrence des crises.

C. Traitements de fond (préventifs)[7]

1. Généralités

Le traitement de fond a pour objectif de diminuer la fréquence des crises de 50 % et dans la mesure du possible leur sévérité. Il est instauré au regard du nombre de crises, de leur intensité (si elles sont invalidantes), de l'impact de la maladie sur la vie personnelle et professionnelle du patient, et du contrôle ou non par des traitements de crise. Si le patient consomme le ou les médicaments de crise plus de deux jours par semaine sur une période de trois mois, un traitement de fond doit être instauré, même si les médicaments de crise sont efficaces, ceci afin de prévenir l'abus médicamenteux.

Les médicaments utilisés dans le traitement de fond ne sont pas des traitements qui ont été développés dans l'indication migraineuse mais qui ont tout de même un effet bénéfique. Le tableau II présente les traitements de fond les plus couramment utilisés accompagnés de la posologie recommandée, les principaux effets indésirables et contre-indications.

Substances	Principaux effets secondaires	Principales contre-indications
Propranolol (40–240 mg par jour) Métoprolol (100–200 mg par jour)	Asthénie, intolérance à l'effort, hypotension orthostatique Rares : insomnie, cauchemars, dépression, troubles de la libido	Asthme, insuffisance cardiaque, bloc auriculoventriculaire, bradycardies
Oxétorone (Nocertone®) 1 à 3 cp. le soir	Somnolence Rares : diarrhée,	
Pizotifène (Sanmigran®) 3 cp. par jour	Somnolence, prise de poids	Glaucome, troubles urétroprostatiques
Amitriptyline (Laroxyl®) 10 à 50 mg le soir	Somnolence, prise de poids, xérostomie	Glaucome, adénome prostatique
Flunarizine (Sibélium®) 5–10 mg le soir	Somnolence, prise de poids Rares : dépression, syndrome parkinsonien, arrêt au bout de 6 mois	Syndrome dépressif, syndrome extrapyramidal
Topiramate (Epitomax®) 50 à 200 mg par jour	Paresthésies, troubles cognitifs, irritabilité, dépression, perte de poids Rares : calculs rénaux, myopie aiguë, syndromes psychotiques	

Tableau n°2 : Les traitements de fond majeurs de la migraine d'après le Collège des Enseignants de Neurologie (CEN) (2019)[44].

Le traitement de fond doit être instauré de façon progressive et évalué par la suite avec au moins trois mois de recul, ce afin de trouver la posologie optimale avec le moins d'effets indésirables.

De nombreux médicaments de différentes classes thérapeutiques ont une efficacité démontrée par rapport au placebo lors d'études cliniques : bêtabloquants, antiépileptiques, antisérotoninergiques ou encore inhibiteurs calciques.

2. Bêtabloquants

D'ordinaire, les bêtabloquants sont employés dans le traitement des pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, angor ou certains troubles du rythme).

Deux molécules parmi les bêtabloquants ont une AMM dans le traitement de la migraine : le propranolol et le métoprolol. Ce sont les médicaments à utiliser en première intention dans le traitement de fond (sauf contre-indications comme l'asthme ou l'insuffisance cardiaque décompensée).

Le mécanisme d'action expliquant l'efficacité des bêtabloquants sur la migraine est encore incertain. Leurs effets seraient liés en grande partie au blocage des récepteurs β_1 -adrénergiques, qui atténuerait les effets de l'adrénaline et de la noradrénaline, inhibant ainsi l'activité stimulante du système nerveux parasympathique et stabilisant le tonus vasoconstricteur. Par ailleurs, au niveau du système nerveux central, le propranolol pourrait bloquer les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C} et tempérer l'action excitatrice de la sérotonine au niveau du cortex. Enfin, il inhibe la production de NO en bloquant la NO-synthase grâce à son antagonisme des récepteurs β_2 -adrénergiques[45].

Plusieurs études cliniques ont montré la supériorité des bêtabloquants par rapport aux placebos, particulièrement le propranolol qui peut réduire jusqu'à 50 % les céphalées (migraineuses ou non) et en moyenne de 1,3 le nombre de crises par mois (le nombre moyen de crises mensuelles passant de 4,8 à 3,5)[46].

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont l'asthénie, des troubles du sommeil voire une dépression.

3. Antiépileptiques

Le topiramate peut être conseillé en deuxième intention en prophylaxie des crises (grade A). C'est le seul antiépileptique ayant une AMM dans cette indication, sachant que le valproate de sodium, le divalproate de sodium et la gabapentine sont utilisés hors AMM.

Le mécanisme d'action du topiramate expliquant son effet bénéfique sur la migraine est encore imprécis. Il semblerait que le blocage de canaux calciques voltage-dépendants diminuerait la libération de CGRP ainsi que la transmission glutamatergique[47].

Afin de limiter les effets indésirables (ataxie, somnolence, paresthésies), le traitement par topiramate doit être instauré progressivement : la posologie du topiramate

commence à 25 mg/jour puis doit être augmentée par paliers de 25 mg/jour chaque semaine jusqu'à atteindre généralement 100 mg/jour en deux prises.

4. Antisérotoninergiques

Parmi les antisérotoninergiques, différentes classes de médicaments sont représentées, celles-ci partagent des effets antagonistes de la sérotonine ainsi que certains effets indésirables.

Le pizotifène est un dérivé tricyclique aux propriétés antisérotoninergique, antihistaminique H₁, anticholinergique faible et anticalcique. Le traitement doit être instauré progressivement en raison de la somnolence pouvant survenir en début de traitement. Ses effets indésirables les plus fréquents sont la sédation et la prise de poids.

L'oxétorone a des propriétés antisérotoninergique, antihistaminique H₁ et antiémétique. La somnolence (surtout en début de traitement) est un effet indésirable fréquent.

Les deux molécules précédentes ont une AMM dans le traitement de fond de la migraine et peuvent être utilisées en deuxième intention en prophylaxie des crises (grade B ou C).

L'indoramine, qui possédait une AMM dans le traitement de fond des migraines, a été retiré du marché en 2013 à cause d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable. En effet, des effets indésirables rares mais parfois sévères comme des effets cardiovasculaires dose-dépendants (troubles du rythme et de la conduction cardiaque...) contrastaient avec l'efficacité relative de la molécule[48].

5. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

L'amitriptyline est un antidépresseur imipraminique et dérivé tricyclique ayant une AMM dans le traitement de fond de la migraine. Utilisée à une posologie inférieure à celle du traitement de la dépression, l'amitriptyline a un effet antalgique retardé (après 5 à 10 jours de traitement). La prise de poids fréquente lors d'un traitement par amitriptyline pourrait être expliquée par une résistance induite à la leptine (hormone anorexigène, aussi

appelée « hormone de la satiété ») consécutive à l'augmentation de la quantité de celle-ci.[49]

La venlafaxine est un antidépresseur qui, utilisé à des doses faibles, peut avoir un effet prophylactique sur la migraine.

6. Inhibiteurs calciques

La flunarizine est le seul inhibiteur calcique ayant une AMM dans le traitement de fond de la migraine. Elle n'est recommandée qu'en dernière intention. C'est un inhibiteur calcique non sélectif avec également des capacités de blocage des canaux sodiques voltage dépendants. Ces mécanismes d'action pourraient être à l'origine d'une réduction de l'excitabilité neuronale et ainsi d'une normalisation de l'hyperexcitabilité corticale. De plus, la flunarizine peut jouer le rôle d'antagoniste aux récepteurs D2 à la dopamine et provoquer certains effets indésirables semblables à ceux des antipsychotiques comme la somnolence ou la constipation[50]. Comme pour l'amitriptyline, la prise de poids lors d'un traitement par flunarizine pourrait être expliquée par une résistance induite à la leptine[49].

En 2015, son rapport bénéfice-risque a été réévalué et a été jugé positif[51]. La flunarizine peut être utilisée durant une période ne dépassant pas 6 mois lorsque les autres thérapeutiques ont été inefficaces ou mal tolérées.

Ses contre-indications sont la dépression et les symptômes extrapyramidaux.

7. Autres traitements de fond

Les traitements restants sont cités par la SFEMC dans leurs recommandations, mais d'une part, ils n'ont pas d'AMM dans le traitement de fond de la migraine, et d'autre part, ils ne remplissaient les critères d'aucun sous-chapitre précédent.

Le candésartan est un antihypertenseur de la famille des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. C'est une molécule qui semble aussi efficace que le propranolol dans la prophylaxie de la migraine, avec une posologie de 16 mg/jour (contre 160 mg/jour pour le propranolol) et des contre-indications moindres[52].

Le méthysergide, médicament dérivé de l'ergot du seigle, n'est actuellement plus commercialisé. Auparavant, il était utilisé dans la prophylaxie des migraines réfractaires. En

2012, la réévaluation de son rapport bénéfice/risque a mené à un avis défavorable de la commission d'AMM suite à des risques de fibrose et de valvulopathie[53].

Le naproxène sodique est un AINS dont l'efficacité n'a pas été formellement prouvée dans le traitement de fond de la migraine.

D. Alternatives thérapeutiques

1. Généralités

Nombre de thérapeutiques autres que celles abordées précédemment existent dans la migraine, néanmoins aucune n'a fait ses preuves scientifiquement, notamment par faute de véritable placebo. Elles peuvent être intéressantes lorsque les patients ne désirent pas prendre de médicaments « classiques » ; de plus ces derniers n'étant pas forcément efficaces, il est important que les patients puissent avoir à leur disposition des alternatives.

2. Phytothérapie et aromathérapie

Traditionnellement, la reine-des-prés et l'écorce de saule, qui contiennent des salicylés, sont utilisées pour leurs effets antalgiques. La valériane et la lavande sont également connues pour leur action sur les céphalées.

La grande camomille (ou partenelle) est connue pour son activité inflammatoire, dont le mécanisme est expliqué en partie par l'inhibition des enzymes impliquées dans la synthèse des prostaglandines, une action sur l'état contractile des vaisseaux et également l'inhibition de la sérotonine. Cependant, aucune conclusion ne peut être faite sur son efficacité réelle dans la prévention de la migraine[54]. Une étude randomisée en double-aveugle de 2005 a montré une baisse significative du nombre de crises par mois (en moyenne, -1,9 crise/mois) après la prise trois fois par jour d'un extrait par CO₂ de camomille pendant 4 mois[55]. Pour rappel, l'extraction par CO₂ est une technique permettant d'extraire les composés lipophiles des végétaux à l'aide du CO₂ porté à l'état supercritique. Par ailleurs, une étude randomisée en double-aveugle de 2018 a eu de bons résultats dans la migraine sans aura avec l'application de camomille sous forme d'oléogel sur les zones douloureuses de la tête, avec une diminution des céphalées et des symptômes digestifs et sensoriels[56].

Le pétasite pourrait être efficace dans la prévention de crises de migraine. Néanmoins, son usage chronique pourrait avoir des conséquences hépatotoxiques[57].

Enfin, on peut citer le griffonia, riche en 5-hydroxytryptophane (5-HTP), précurseur de la sérotonine, qui réduirait la fréquence et la sévérité des crises.

L'aromathérapie concerne les huiles essentielles à base de gaulthérie, de menthe poivrée ou bien encore de lavande, qui possèdent entre autres des propriétés anti-inflammatoires, appliquées au niveau du front et/ou des tempes pour réduire les céphalées.

Certaines huiles essentielles comme la menthe poivrée sont contre-indiquées chez la femme enceinte ou l'enfant de moins de 6 ans en raison de leur toxicité potentielle, c'est pourquoi il est très important de procéder à une vérification avant d'en utiliser.

3. Homéopathie

L'homéopathie n'est pas recommandée dans le traitement de la migraine (grade A)[7]. Les quelques retours d'essais cliniques randomisés disponibles dans la littérature n'ont pas montré de différence significative entre l'homéopathie et le placebo. En revanche, des études observationnelles montrent des résultats encourageants dans la réduction de la douleur des céphalées[58]. L'homéopathie est parfois utilisée en association avec les antalgiques au moment des crises.

Les souches homéopathiques sont nombreuses et l'utilisation de l'une ou l'autre varie selon les facteurs déclencheurs de la crise et les symptômes. On pourra citer notamment[59] :

- Coup de froid : Belladonna 9 CH
- Odeurs fortes : Ignatia 9 CH
- Ménopause : Lachesis 9 CH
- Avec troubles ophtalmiques : Iris versicolor 9 CH
- Avec tête chaude et extrémités froides : Carbo vegetabilis 9 CH

4. Oligothérapie

Le cobalt est un oligo-élément nécessaire à la fabrication de la vitamine B12 (indispensable à la synthèse de l'hémoglobine). Il est commercialisé sous forme d'ampoule buvable et indiqué dans la migraine comme « modificateur du terrain », c'est-à-dire qu'il a pour rôle de faciliter la lutte de l'organisme contre la migraine.

L'intérêt du magnésium dans la migraine n'a pas été prouvé scientifiquement, les études sur le sujet étant contradictoires.

5. Relaxation

Étant donné que le stress fait partie des facteurs déclencheurs des crises de migraine, il peut être utile de s'intéresser à des méthodes thérapeutiques pouvant jouer sur l'état psychologique du patient.

La relaxation a fait preuve de son efficacité (grade A), notamment chez l'enfant. De nombreuses techniques apparentées à la relaxation existent et peuvent être suggérées au patient : relaxation musculaire progressive (RMP), respiration diaphragmatique, yoga, méditation, hypnose (et autohypnose)...

Des séances de méditation régulières auraient un effet positif sur la fréquence de survenue des crises de migraine et sur la sévérité des céphalées[60].

L'hypnothérapie a montré que des séances régulières donnaient de bons résultats dans la réduction de la douleur des céphalées voire dans l'espacement des crises[61].

La relaxation par hyperventilation donne des résultats hétérogènes qui sont en outre à l'heure actuelle insuffisamment documentés.

6. Rétrocontrôle (biofeedback)

Le rétrocontrôle est une méthode non invasive de mesure électrique des fonctions physiologiques à l'aide de capteurs placés sur les parties du corps souhaitées, pour permettre à la personne de visualiser son activité physiologique sous forme de signaux sonores ou visuels, lui apprendre à la modifier et in fine améliorer sa santé mentale ou physique. Les signaux physiologiques pouvant être mesurés sont nombreux : température corporelle, activité électrodermale, fréquence respiratoire, tension musculaire (électromyogramme), fréquence cardiaque (électrocardiogramme)...

Cette méthode a fait preuve de son efficacité dans la migraine (grade A), les meilleurs résultats étant obtenus avec la mesure de la température corporelle et de la tension musculaire[62].

7. Thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress

Globalement, les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress (TCC) consistent en des séances d'accompagnement psychologique pour apprendre au patient à interagir de la bonne façon avec son environnement et à changer sa manière d'appréhender des situations stressantes. Les TCC ont fait preuve de leur efficacité dans la prophylaxie de la migraine (grade A).

8. Sports de fond

Les sports de fond tels que la course à pied ou le vélo pourraient réduire la fréquence des crises de migraine et leur sévérité. Même si aucune preuve formelle n'a été encore apportée, il pourrait être recommandé aux patients de pratiquer de telles activités physiques en dehors des crises afin qu'ils profitent des bienfaits de la relaxation qui en découle, notamment la diminution du stress[62].

9. Acupuncture et auriculothérapie

Aucune conclusion n'a pu être apportée sur l'efficacité de l'acupuncture (grade A). Il semble que cette pratique séculaire soit efficace chez certaines personnes pour soulager les douleurs de la migraine, avec peu d'effets indésirables[63]. Elle peut donc être proposée en complément des traitements « classiques » ou bien comme alternative pour les patients ne désirant pas prendre de médicaments.

L'auriculothérapie (ou acupuncture auriculaire), qui consiste à stimuler des points précis du pavillon de l'oreille à l'aide d'aiguilles, donnerait de bons résultats en diminuant la fréquence des crises et leur sévérité, mais trop peu d'études ont été réalisées à l'heure actuelle et le nombre de sujets impliqués est souvent insuffisant.

10. Manipulations cervicales

Qu'elles soient pratiquées par un ostéopathe ou un chiropracteur, les manipulations cervicales ne sont pas recommandées. Du fait du risque de certaines complications lors de l'acte (accident vasculaire cérébral...), il est important de sensibiliser le patient lorsque celui-ci souhaite s'orienter vers ce genre de pratiques, les contre-indications étant nombreuses

(pathologie des artères vertébrales, patient âgé, facteurs de risque cardiovasculaires comme le tabac...).

11. Injection de toxine botulique

L'injection de toxine botulique dans des muscles de la tête et du cou aurait un effet inhibiteur sur les neuromédiateurs de l'inflammation tels le glutamate, la substance P ou le CGRP, et réduirait ainsi la douleur en résultant. Une méta-analyse française de 17 études a révélé la supériorité des injections de toxine botulique par rapport aux placebos, et qu'à trois mois de traitement la qualité de vie des patients était significativement améliorée[64].

12. Neurostimulation électrique

La neurostimulation électrique transcutanée consiste à envoyer des micro-impulsions électriques à certains nerfs à l'aide d'électrodes placées sur la peau dans le but de soulager des douleurs. Dans la prévention de la migraine, plusieurs dispositifs portatifs ont été développés durant ces dernières années. Certains se placent derrière la tête, d'autres devant le cou.

Le CEFALY® se place quant à lui sur le front et vise la branche supérieure du nerf trijumeau. Ce dispositif a montré des résultats positifs dans la prévention de la migraine avec une réduction moyenne de 2,1 jours de crise par mois, et récemment également dans la crise (disparition des céphalées au bout d'une heure chez 30 % des participants)[65,66]. Il donne donc des résultats semblables aux traitements médicamenteux, avec l'avantage cependant d'effets indésirables rares et bénins. Le CEFALY® doit être utilisé quotidiennement pendant 20 minutes dans un but de prophylaxie, ou bien durant une heure pendant une crise. Néanmoins, les effectifs des études sont faibles et en l'absence de véritable placebo, il est difficile de statuer sur une réelle efficacité. En outre, c'est un appareil onéreux et non remboursable.

E. Stratégies thérapeutiques actuelles[7]

1. Généralités

Le traitement optimal varie d'un patient à l'autre, c'est pourquoi il doit être adapté individuellement. Le choix de traitement doit être orienté selon les critères suivants :

sévérité de la crise, symptômes accompagnant la crise, traitements déjà utilisés et leur efficacité, tolérance et contre-indications...

2. Traitement de crise

La SFEMC recommande un interrogatoire avec des questions précises pour évaluer l'efficacité du traitement de crise :

- Le traitement de crise vous soulage-t-il suffisamment une à deux heures après la prise ?
- Prenez-vous ce traitement une seule fois durant la journée ?
- Ce traitement est-il efficace au moins lors de deux crises sur trois ?
- Tolérez-vous ce traitement ?

Le traitement est jugé efficace si un « Oui » est apporté aux quatre questions. Autrement, la recommandation est de prescrire un AINS et un triptan. Le triptan est à prendre une à deux heures après la prise de l'AINS si celui-ci n'a pas eu l'effet escompté.

Après trois crises, cette stratégie sera évaluée :

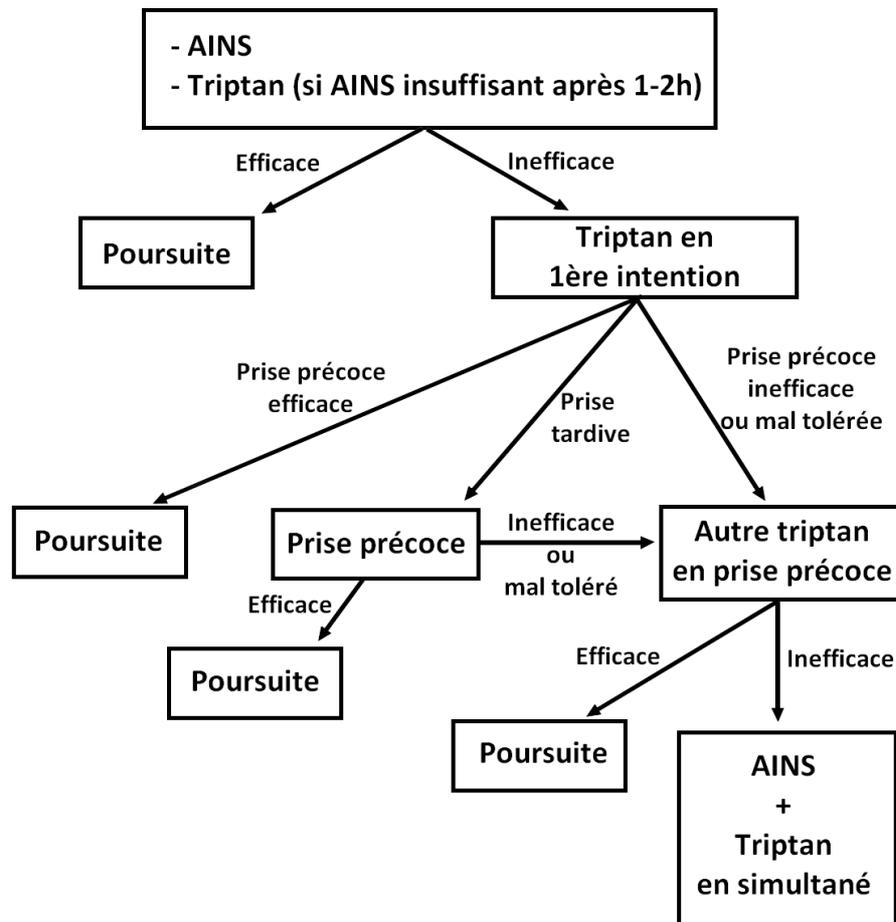
- Si l'AINS est efficace et bien toléré au moins deux crises sur trois, la stratégie est poursuivie.
- Si l'AINS est inefficace au moins deux crises sur trois ou mal toléré, il faudra que le patient prenne le triptan en première intention.

Après trois crises, si le triptan pris d'emblée est inefficace au moins deux crises sur trois, il faut vérifier s'il a bien été pris de façon précoce (au maximum une heure après le début de la crise) :

- Si ce n'est pas le cas, le patient doit impérativement essayer la prise précoce.
- Si la prise précoce est respectée et que le triptan est inefficace ou mal toléré, il est recommandé de changer de triptan.

Si le changement de triptan est inefficace après trois crises, la prise simultanée d'un AINS et d'un triptan sera recommandée.

La stratégie thérapeutique de la crise à suivre est résumée ci-dessous dans la figure n°7.



Chaque stratégie est évaluée après 3 crises.

Figure n°7 : Stratégie thérapeutique de la crise d'après la SFEMC, d'après [7].

Afin d'éviter l'apparition de céphalées chroniques par abus médicamenteux, il est important que le patient comptabilise le nombre de jours de prise du traitement de crise tous les mois et en informe son médecin.

La prise d'antiémétiques peut être recommandée au regard des signes digestifs accompagnant la crise de migraine.

Concernant la crise avec aura, il est recommandé :

- Au début de l'aura : la prise d'un AINS
- Au début de la céphalée : la prise d'un triptan

3. Traitement de fond

Il est primordial d'éduquer le patient à tenir un agenda et à comptabiliser le nombre de jours de prise du traitement de crise tous les mois. En effet, le traitement de fond doit être instauré à partir du moment où :

- soit les crises sont handicapantes dans la vie du patient,
- soit le patient prend le traitement de crise deux jours ou plus par semaine durant au moins trois mois.

Le traitement de fond doit être instauré même si le traitement de crise est efficace, ce afin d'éviter l'abus médicamenteux.

Il est recommandé de démarrer un traitement de fond avec l'un des bêtabloquants suivants : le propranolol ou le métoprolol.

En cas de contre-indication, d'effets indésirables ou d'échec avec ces molécules, le choix est libre au regard de différents critères :

- terrain du patient
- comorbidité
- sévérité de la migraine
- balance bénéfique/risque
- présence d'une AMM

Le traitement de fond est efficace s'il réduit de 50 % la fréquence des crises. Il est important de vérifier également s'il a un effet positif sur la fréquence de prise du traitement de crise.

Au bout de trois mois, la stratégie est évaluée.

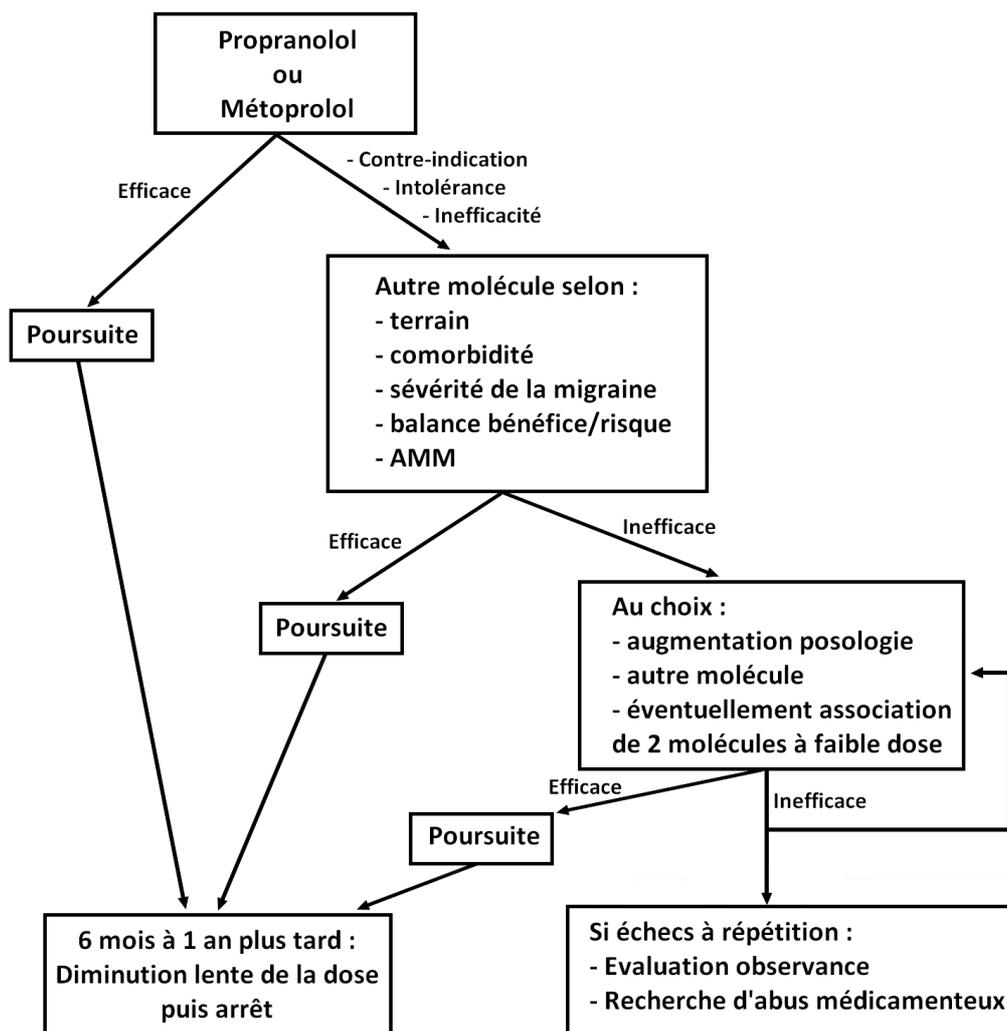
En cas d'échec, plusieurs possibilités s'offrent au prescripteur :

- augmenter la posologie tout en surveillant les effets indésirables
- changer de molécule
- éventuellement, associer deux molécules à faible dose après les avoir essayées individuellement

En cas d'échecs répétés, il faudra s'assurer de l'observance ou vérifier si le patient ne souffre pas de céphalées chroniques par abus médicamenteux.

Lorsqu'une stratégie fonctionne, elle est poursuivie de six mois à un an, puis la dose sera diminuée progressivement jusqu'à arrêt complet du traitement.

La stratégie thérapeutique du traitement de fond à suivre est résumée ci-dessous dans la figure n°8.



Chaque stratégie est évaluée après 3 mois.

Le traitement de fond est efficace s'il réduit la fréquence des crises d'au moins 50 %.

Figure n°8 : Stratégie thérapeutique du traitement de fond (accord professionnel),
d'après [7].

4. Chez l'enfant

La migraine de l'enfant se caractérise par une localisation souvent bilatérale et une durée plus courte que celle de l'adulte (de une à 48 heures).

L'ibuprofène est recommandé en premier lieu dans le traitement de la crise chez l'enfant de plus de six mois.

Autrement, peuvent être utilisés :

- Le diclofénac (enfant de plus de 16 kg)
- Le naproxène sodique (enfant de plus de 6 ans ou plus de 25 kg)
- L'aspirine (monothérapie)
- Le paracétamol (monothérapie)

Pour le traitement de la crise modérée à sévère, le sumatriptan en spray nasal a une AMM chez l'adolescent de 12 à 17 ans.

Concernant le traitement de fond, les alternatives aux médicaments donnent de bons résultats chez l'enfant, notamment la relaxation, le rétrocontrôle ou les TCC (méthodologie grade B). Les médicaments du traitement de fond ne sont recommandés qu'après échec des alternatives non médicamenteuses.

À faible dose, les molécules suivantes peuvent indifféremment être utilisées :

- Amitriptyline
- Flunarizine
- Métoprolol
- Oxétorone
- Pizotifène
- Propranolol
- Topiramate

5. Chez la femme enceinte

Même si la grossesse est une période où l'on constate globalement une atténuation de la maladie, le traitement de la migraine peut s'avérer nécessaire. Il faut alors bien mettre

en garde la patiente concernant les risques des médicaments, notamment l'ibuprofène, et lui indiquer les contre-indications absolues (dérivés ergotés, valproate et divalproate de sodium ; aspirine et AINS à partir du 5^{ème} mois de grossesse).

Le traitement de crise est en première intention le paracétamol et en soutien un AINS si le paracétamol n'est pas suffisant pour soulager les douleurs.

Le traitement de fond est en première intention le propranolol ou le métoprolol, et en deuxième intention l'amitriptyline. Il faut informer la patiente que le traitement de fond doit être arrêté à l'approche de l'accouchement.

Par la suite, l'allaitement est également possible à condition de continuer le suivi avec le médecin et d'exclure les médicaments contre-indiqués.

III. Les nouveaux traitements antimigraineux

A. Introduction

Historiquement, les seuls traitements à avoir été développés spécifiquement dans la migraine sont les triptans. Apparus dans les années 1990, ils ont apporté un réel progrès dans la stratégie thérapeutique de la migraine. Néanmoins, ce sont des molécules qui ne visent que la crise et qui sont inefficaces pour un quart des patients. En outre, leur tolérance est toute relative et ils sont contre-indiqués chez les patients aux risques cardiovasculaires.

Les nouveaux traitements antimigraineux comprennent des molécules de crise dont une meilleure tolérance était attendue, mais également les premières molécules spécifiquement développées dans le traitement de fond.

Dans le traitement de crise, les ditans, agonistes du récepteur de la sérotonine 5-HT_{1F} inspirés des triptans, ont vu le jour au cours des dernières décennies. Leur sélectivité promettait une efficacité similaire à celle des triptans, sans les effets cardiovasculaires associés.

Mais c'est surtout le ciblage d'un peptide particulier qui a permis les plus grandes avancées dans la compréhension de la pathologie. En effet, depuis les années 1990, le rôle

du CGRP (peptide lié au gène de la calcitonine) est évoqué dans la physiopathologie de la migraine, notamment pour ses propriétés vasodilatatrices et sa libération systématique lors des crises[67]. Ainsi sont nés les gepants, antagonistes oraux du récepteur du CGRP, qui ont connu des débuts difficiles en raison de l'hépatotoxicité des molécules de première génération. En parallèle, l'avènement des biothérapies a tout naturellement mené à l'apparition d'anticorps monoclonaux destinés à bloquer l'action du CGRP et qui ont été annoncés à leurs débuts comme une révolution semblable à celle des triptans, cette fois dans la prophylaxie de la migraine.

Les anciens et nouveaux traitements médicamenteux développés spécifiquement dans la migraine sont résumés dans la figure n°9 ci-dessous.

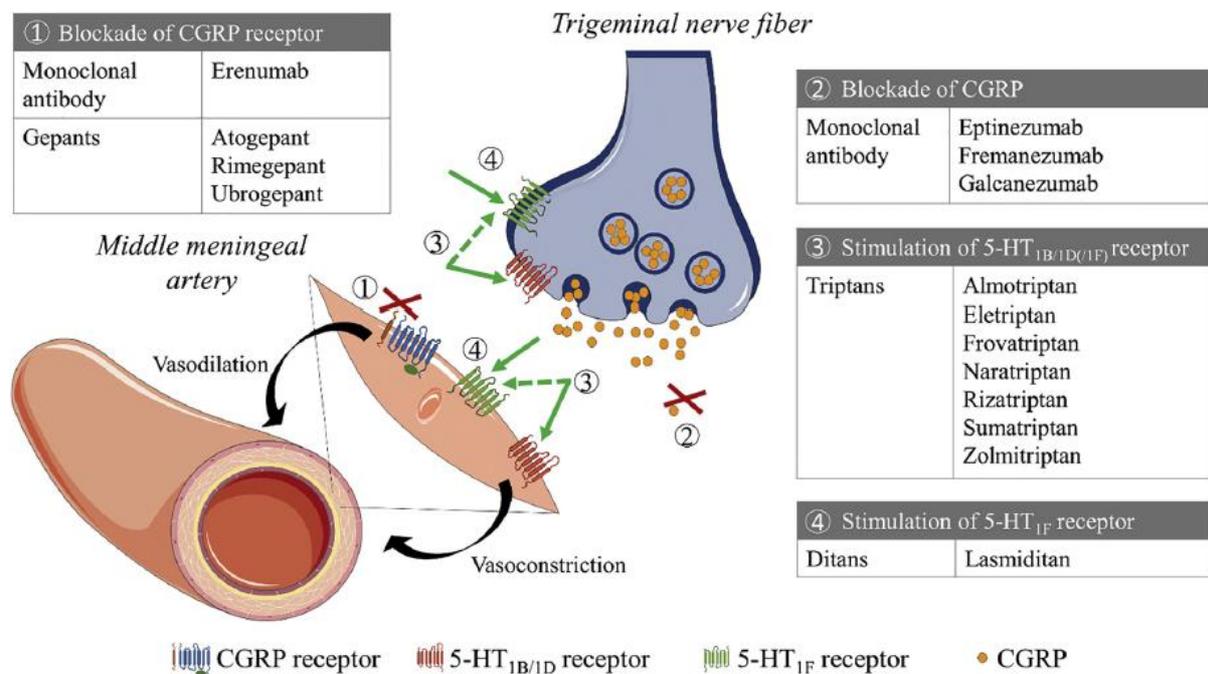


Figure n°9 : Les traitements spécifiques de la migraine et leurs cibles respectives[68].

B. Ditans, agonistes du récepteur 5-HT_{1F} : traitements de crise

1. Généralités

Les fibres C et A-δ sont les nerfs sensitifs qui transfèrent le message nociceptif vers le niveau central. Elles sont bidirectionnelles. Au niveau trigémino-vasculaire, d'une part l'action de la sérotonine sur les récepteurs 5-HT_{1F} situés sur les fibres C inhibe la libération

du CGRP et du glutamate dans la fente synaptique, et d'autre part son action sur les récepteurs 5-HT_{1F} situés sur les fibres A-δ inhibe la cascade de signalisation, ce qui réduit l'hyperexcitabilité et régule la transmission du signal douloureux vers le niveau central[69]. Ces mécanismes sont schématisés dans la figure n°10.

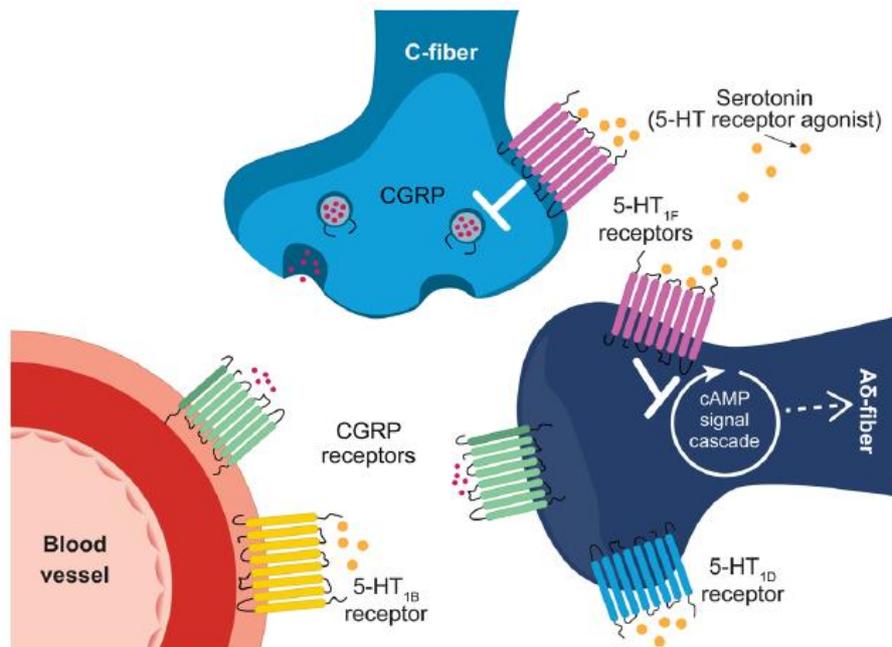


Figure n°10 : Action de la sérotonine (ou d'un agoniste des récepteurs 5-HT_{1F}) sur les récepteurs 5-HT_{1F} des fibres C et sur les récepteurs 5-HT_{1F} des fibres A-δ, au niveau trigémino-vasculaire[69].

Les triptans activent de nombreux récepteurs de la sérotonine. Ils sont ainsi contre-indiqués chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire en raison de l'activation de récepteurs 5-HT_{1B} qui provoque notamment une vasoconstriction coronaire. De plus, les patients migraineux ayant un risque cardiovasculaire augmenté, il était nécessaire de développer des molécules dépourvues d'effets indésirables de type vasculaire.

L'avantage des ditans est d'être des agonistes sélectifs du récepteur 5-HT_{1F}, dont l'activation au niveau des terminaisons neuronales trigéminales et du ganglion trigéminal inhibe la libération du CGRP[70]. Contrairement aux récepteurs 5-HT_{1B}, l'activation des récepteurs 5-HT_{1F} ne provoque pas de vasoconstriction[71].

La seule molécule actuellement disponible est le lasmiditan, qui d'après de récentes données serait autant voire plus efficace que les triptans. Le développement d'autres ditans nommés LY344864 et LY334370 a été arrêté au stade des études précliniques car leurs données toxicologiques présumaient une toxicité hépatique[72].

La figure n°11[73] représente la structure chimique du lasmiditan.



Figure n°11

Contrairement à la plupart des triptans, le lasmiditan est lipophile, ce qui lui permet de traverser la barrière hémato-encéphalique. Son action sur des récepteurs 5-HT_{1F} centraux modulerait la sensibilisation du noyau caudal du trijumeau et du thalamus, ce qui pourrait être un atout étant donné que le système nerveux central a probablement un rôle dans la physiopathologie de la migraine[69]. La figure n°12 montre les sites d'action présumés du lasmiditan au niveau périphérique et central.

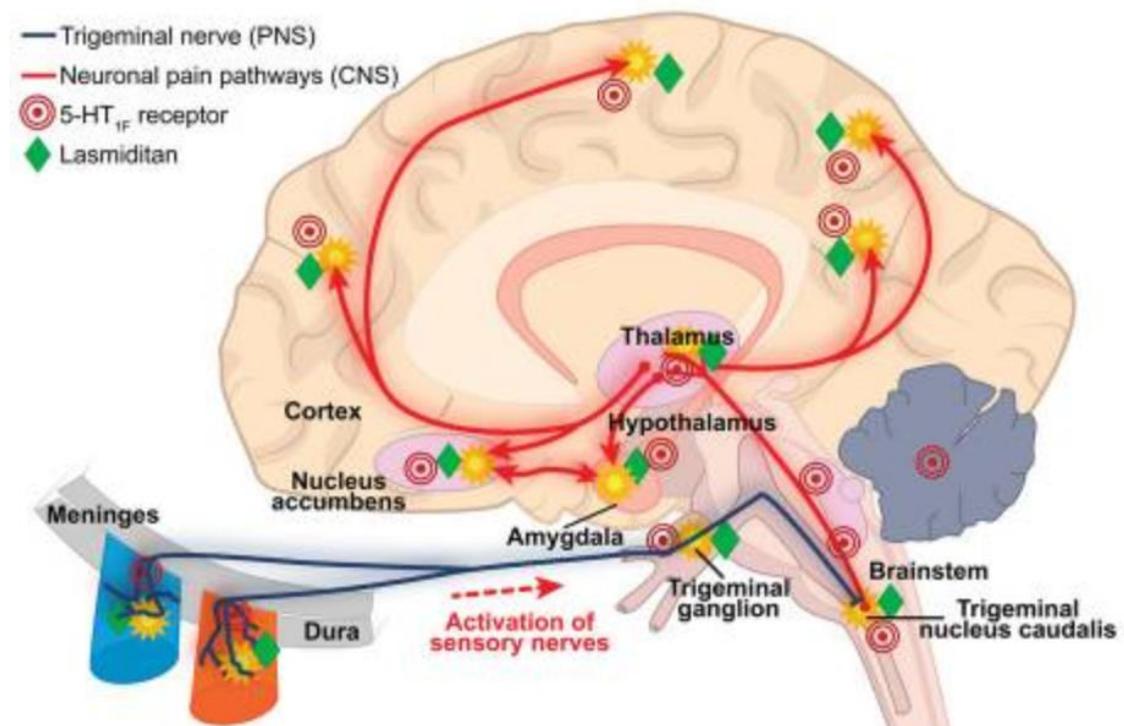


Figure n°12 : Action présumée du lasmiditan sur des récepteurs 5-HT_{1F} au niveau périphérique et central[69].

2. Efficacité et sécurité

Les études de phase III à visée réglementaire pour le lasmiditan ont récemment été complétées, c'est pourquoi nous allons nous intéresser aux conclusions d'ores et déjà disponibles à l'issue de celles-ci.

L'étude SPARTAN menée par Goadsby et al.[74] entre mai 2016 (inclusion du premier patient dans l'étude) et juin 2017 (sortie du dernier patient de l'étude) était une étude clinique de phase III multicentrique (125 centres), randomisée, contrôlée et en double aveugle, qui avait pour but de déterminer l'efficacité et la sécurité du lasmiditan dans le traitement de la crise de migraine. Point intéressant, 80 % des participants avaient des facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, tabagisme, hypertension artérielle...).

Dans une période de 8 semaines, les participants ont dû traiter une unique crise de migraine de gravité modérée à sévère avec un des traitements attribués aléatoirement. Une seconde dose était permise entre 2 à 24 heures après la première.

Parmi les 2156 patients ayant complété l'étude, 556 ont reçu du lasmiditan 50 mg, 532 du lasmiditan 100 mg, 528 du lasmiditan 200 mg et 540 un placebo.

Les critères principaux d'évaluation de l'étude étaient l'efficacité du lasmiditan par rapport au placebo vis-à-vis de la disparition totale de la céphalée et du symptôme associé le plus invalidant (nausées, photophobie ou phonophobie ; le patient désignait lui-même ce symptôme au moment de prendre le traitement de l'étude), 2 heures après la prise initiale.

Les critères secondaires comprenaient entre autres la durée pour atteindre le soulagement de la céphalée et des symptômes associés.

Tous les dosages du lasmiditan ont rempli les critères d'évaluation de l'étude. Comme visible sur la figure n°13, le lasmiditan 200 mg a donné les meilleurs résultats 2 heures après la prise, avec 38,8 % de patients qui n'avaient plus de céphalées (28,6 % et 31,4 % pour le lasmiditan 50 et 100 mg), contre 21,6 % dans le groupe placebo.

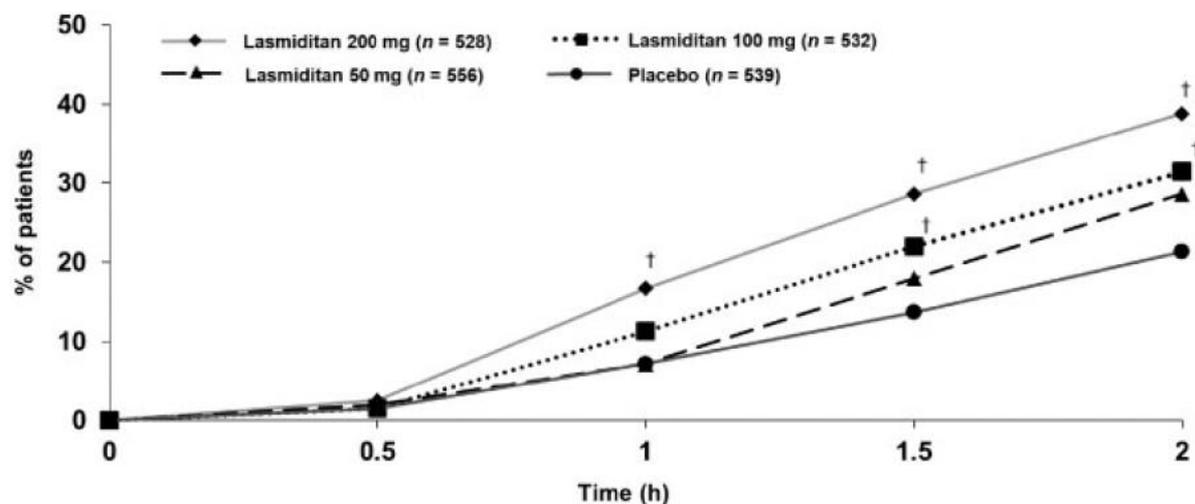


Figure n°13 : Disparition de la céphalée après la dose initiale[74].

La proportion de patients chez qui le symptôme associé le plus invalidant a disparu au bout de 2 heures était également significativement supérieure dans le groupe lasmiditan

200 mg, avec 48,7 % (40,8 % et 44,2 % pour le lasmiditan 50 et 100 mg) contre 33,5 % pour le placebo.

2 heures après la prise, la proportion de patients ressentant un soulagement de la céphalée était significativement supérieure dans chaque groupe lasmiditan : 59 % pour le groupe 50 mg, 64,8 % pour le 100 mg, 65 % pour le 200 mg contre 47,7 % pour le placebo. Une relation entre la dose de lasmiditan et l'effet a été constatée dans l'intervalle de temps de 30 minutes à 2 heures après la prise initiale.

Les patients des groupes lasmiditan ont moins eu recours à la seconde dose de traitement : 34,4 % du groupe lasmiditan 50 mg, 26,3 % du groupe 100 mg, 21,2 % du groupe 200 mg et 39,5 % du groupe placebo.

Concernant la tolérance, la proportion de patients qui ont eu au moins un effet indésirable après la dose initiale était supérieure dans le groupe lasmiditan 200 mg (39 % contre 25,5 % dans le groupe 50 mg, 36,2 % dans le groupe 100 mg et 11,6 % pour le placebo). Comme dans la plupart des études sur le lasmiditan, les effets indésirables les plus fréquents étaient d'origine centrale : vertiges, somnolence et paresthésies. 0,5 % des participants ont eu des effets cardiovasculaires (palpitations ou tachycardie), sans qu'ils soient formellement attribués au traitement.

À travers cette étude, le lasmiditan a montré sa supériorité sur le placebo dans le soulagement de la céphalée lors d'une crise de migraine. Globalement, les patients des groupes lasmiditan ont ressenti une impression de changement positive après la prise. Le fait que les effets indésirables les plus fréquents soient d'origine centrale est cohérent avec la capacité de la molécule à traverser la barrière hémato-encéphalique. Néanmoins, le fait que le lasmiditan provoque des effets centraux ne signifie pas forcément que son efficacité dans la migraine passe par son action sur le système nerveux central. Les études actuelles suggèrent simplement que le lasmiditan pourrait inhiber les voies de la douleur au niveau périphérique et central, dont les nerfs trigéminaux, par son action modulatrice sur la libération du CGRP et du glutamate.

Parmi les limites de cette étude, on pourra citer le faible nombre de participants ayant des pathologies cardiovasculaires avérées (6 %), ce qui ne permet pas de statuer sur la

sécurité du lasmiditan chez des patients plus sévèrement malades. De plus, l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance se basait sur une seule prise, et non pas sur des prises répétées à long terme.

L'étude SAMURAI de phase III a inclus des patients ayant des pathologies cardiaques comme une coronaropathie, une arythmie grave ou une hypertension non contrôlée. Ni l'efficacité ni la tolérance du lasmiditan n'ont été affectées par ces facteurs[75].

Des résultats à un an d'une étude à long terme portant sur la sécurité et l'efficacité du lasmiditan pris à chaque crise de migraine (modérée à sévère) suggèrent des résultats similaires, avec une disparition totale de la céphalée deux heures après la prise dans 26,9 % des cas avec le lasmiditan 100 mg et 32,4 % des cas avec le 200 mg, une diminution progressive des effets indésirables liés au traitement au fil des mois et une qualité de vie améliorée avec un score MIDAS global abaissé[76]. Le score MIDAS (Migraine Disability Assessment Test) est un questionnaire que remplit lui-même le patient et qui permet de quantifier sur les 3 derniers mois le handicap engendré par la migraine dans la vie quotidienne.

Au regard des données actuellement disponibles, les ditans semblent apporter un soulagement des céphalées dans des proportions semblables à celles des triptans, bien qu'aucune comparaison directe n'ait été conduite[68]. Selon les doses, 2 heures après la prise, le lasmiditan est efficace dans la disparition de la céphalée chez 30 à 40 % des patients, dans la disparition du symptôme associé le plus invalidant chez 40 à 50 % des patients et dans le soulagement de la céphalée chez 60 à 65 % des patients. Le fait que l'activation des récepteurs 5-HT_{1F} apporte des bénéfices dans la crise, sans les risques cardiovasculaires associés aux triptans, est une découverte importante dans la compréhension de la migraine. Bien que son mécanisme d'action soit encore imprécis, il est probable que le lasmiditan exerce son action thérapeutique au niveau central et périphérique, ouvrant des possibilités de recherche actuellement inexplorées. Le lasmiditan pourrait ainsi être une alternative intéressante chez les patients ayant des problèmes d'inefficacité, de tolérance ou de contre-indication avec les traitements actuels.

En octobre 2019, la FDA (Food and Drug Administration) a autorisé la commercialisation aux États-Unis du REYVOW® (Titulaire : Eli Lilly) dans le traitement aigu de la migraine avec ou sans aura, sous forme de comprimés de 50 et 100 mg. La posologie recommandée est de 50, 100 ou 200 mg par prise, chaque prise devant être espacée de 24 heures, sans contre-indication. Au moment de la rédaction de ces lignes, aucune spécialité à base de lasmiditan n'était commercialisée en France.

C. Le CGRP (peptide lié au gène de la calcitonine) : nouvelle cible

1. Généralités

Depuis que son rôle dans la physiopathologie de la migraine a été constaté dans les années 1990, le CGRP est une cible de choix dans le développement de traitements antimigraineux. C'est un neuropeptide algogène et vasodilatateur appartenant à une famille comprenant l'adrénomédulline, l'amyline et la calcitonine, peptides que l'on retrouve principalement dans les fibres sensibles C et avec lesquels il partage des caractéristiques structurales[77]. Le CGRP est composé de 37 acides aminés et a été identifié pour la première fois en 1983 chez les rats. Il en existe deux isoformes : l' α -CGRP et le β -CGRP, aux activités relativement semblables. L' α -CGRP est largement répandu dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique, tandis que le β -CGRP est plutôt sécrété au niveau des nerfs mésentériques.

Il est à noter que la concentration en α -CGRP est 3 à 6 fois plus importante que celle en β -CGRP, et que l' α -CGRP est la principale isoforme exprimée au niveau du ganglion trigéminal, l' α -CGRP a donc une grande part de responsabilité dans la dilatation des artères cérébrales. Le CGRP est le seul neuropeptide dont la quantité augmente significativement lors d'une crise de migraine, puis diminue lors de l'administration d'un traitement comme un triptan[67,78]. De plus, des injections de CGRP en intraveineux peuvent déclencher des céphalées semblables à celles de la migraine chez des patients migraineux[79].

Le CGRP agit en se fixant sur son récepteur situé abondamment sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins crâniens et au niveau du ganglion trigéminal, mais également des cellules satellites gliales, des cellules endothéliales et des cellules immunitaires. Le récepteur du CGRP est un récepteur couplé aux protéines G (RCPG) constitué de deux sous-unités : le calcitonin receptor-like receptor (CLR) et le receptor

activity-modifying protein 1 (RAMP1), qui nécessitent une troisième molécule, le receptor component protein (RCP) qui a un rôle important dans la transduction du signal étant donné qu'il a pour fonction d'amplifier l'activation de la protéine G. Le CGRP se fixe à son récepteur grâce à des domaines spécifiques qui interagissent avec l'hétérodimère CLR/RAMP1, comme schématisé ci-dessous dans la figure n°14.

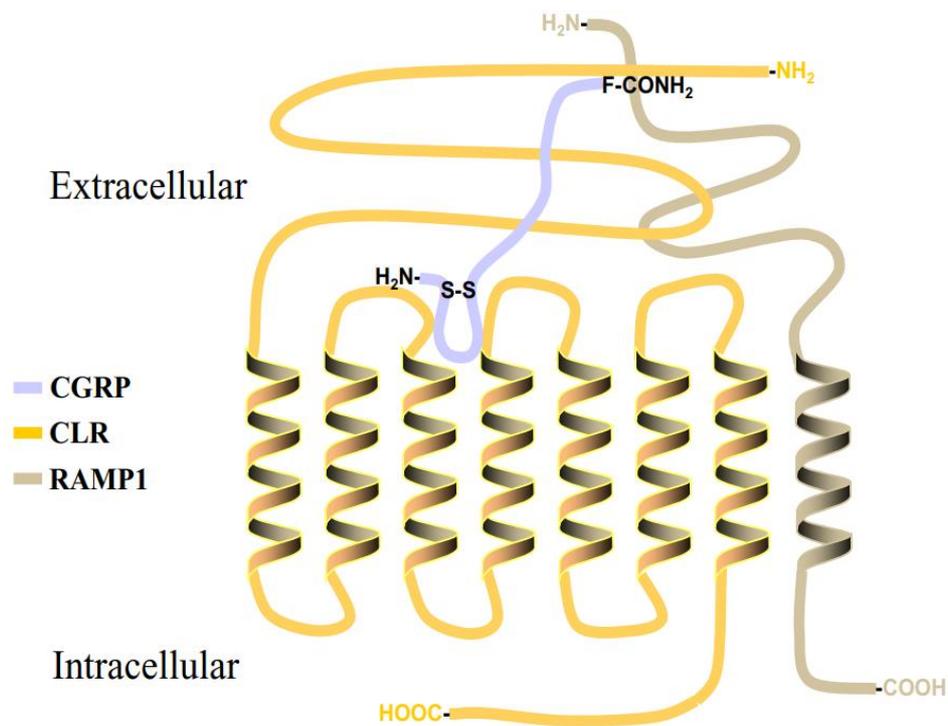


Figure n°14 : Interactions des domaines spécifiques du CGRP avec CLR/RAMP1[80].

Comme on peut le constater par la suite dans la figure n°15, l'activation du récepteur du CGRP va déclencher une cascade d'événements intracellulaires : suite à l'activation de la protéine G, celle-ci va activer une adénylate cyclase qui va catalyser la conversion d'ATP (adénosine triphosphate) en AMP cyclique (AMPc ou adénosine monophosphate cyclique). La quantité d'AMPc intracellulaire va augmenter, menant à l'activation d'une protéine kinase AMPc-dépendante (PKA) qui, par phosphorylation de nombreuses cibles (dont des canaux potassiques ATP-dépendants ou des facteurs de transcription), va engendrer des effets cellulaires. Dans le cas de la migraine, cela va résulter en une vasodilatation, une inflammation neurogène et une sensibilisation nerveuse périphérique et centrale menant à un dysfonctionnement du système trigémino-vasculaire[81,82]. Il n'est pas exclu que les patients migraineux aient une plus forte sensibilité à ce neuropeptide.

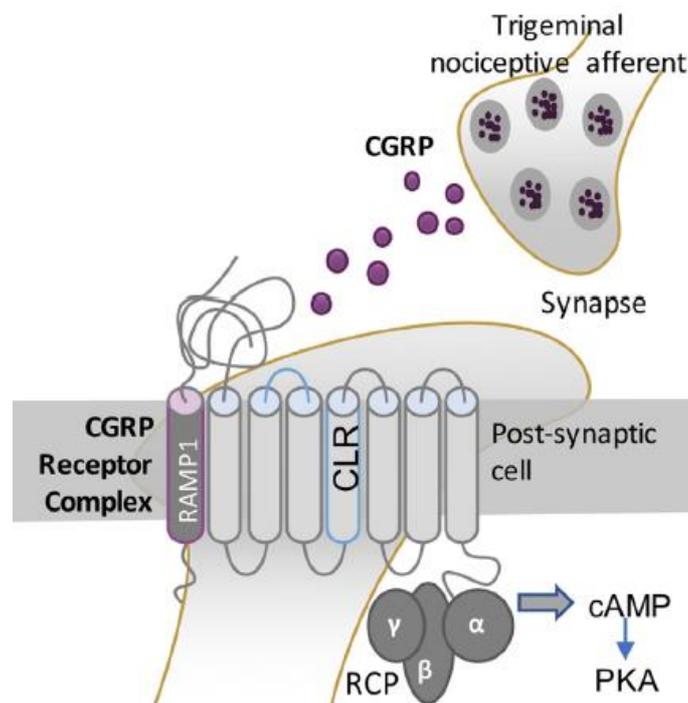


Figure n°15 : Activation du récepteur du CGRP[82].

Les traitements innovants ciblant le blocage des effets liés à l'action du CGRP sont ainsi les premiers traitements spécifiques de la migraine ayant une action de modulation des voies de signalisation cellulaire, et vont se distinguer par leurs mécanismes d'action :

- Les molécules dirigées contre le récepteur du CGRP : les antagonistes gepants et les anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur du CGRP (erenumab)
- Les molécules dirigées contre le ligand (CGRP) : les anticorps monoclonaux dirigés contre le CGRP (eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab)

2. Les gepants, molécules antagonistes du récepteur du CGRP

a) Généralités

Développés à partir des années 2000, les gepants sont des petites molécules passant très faiblement la barrière hémato-encéphalique. Bien que chimiquement peu comparables entre eux, les gepants inhibent toute la propagation de la douleur en bloquant le récepteur du CGRP.

Chez l'Homme, la bonne affinité des gepants pour le récepteur du CGRP est due à un résidu spécifique situé à l'interface entre les protéines RAMP1 et CLR, correspondant donc au site de fixation de l'antagoniste[83].

b) Les gepants de première génération

L'olcegepant, premier antagoniste sélectif du récepteur du CGRP, était un traitement puissant à l'action spécifique, mais étant un dipeptide, sa biodisponibilité orale était faible et il ne pouvait donc être administré que par voie parentérale. Cet inconvénient pharmacocinétique étant rédhibitoire pour un traitement de crise, les recherches furent abandonnées malgré des résultats encourageants avec une réduction significative de la durée des céphalées par rapport au placebo, mais également quelques effets indésirables comme des paresthésies[84].

Après ce coup d'arrêt loin de décourager les chercheurs, d'autres gepants furent développés par la suite : le telcegepant, MK3207 et BI44370TA. Cette fois-ci, contrairement à l'olcegepant, la voie orale fut privilégiée. Leur développement progressa jusqu'aux essais cliniques de phase II, voire III pour le telcegepant, mais la quantité anormalement élevée de l'alanine aminotransférase (ALAT) retrouvée dans les échantillons sanguins d'un certain nombre de patients contraignit les promoteurs à cesser les recherches. En effet, l'ALAT est une enzyme présente en grande quantité dans le foie, et sa présence dans le sang est souvent un marqueur d'hépatotoxicité[68].

c) Les gepants de deuxième génération

À partir des années 2010, l'ubrogepant, le rimegepant et l'atogepant ont été développés. À l'heure actuelle, les études cliniques de phase III à visée réglementaire ont été complétées pour ces trois molécules, et nous allons passer en revue leurs résultats.

(1) Ubrogepant

L'ubrogepant est un antagoniste compétitif et hautement sélectif du récepteur du CGRP, sans effet vasoconstricteur majeur. Il présente une pharmacocinétique proportionnelle à la dose, est rapidement absorbé par voie orale et son pic de concentration

plasmatique est atteint au bout d'1h30 environ. Il est métabolisé majoritairement par le cytochrome P450 3A4 et donne notamment deux métabolites de type glucuronide qui ne semblent pas participer à l'activité pharmacologique[85]. L'association avec des inhibiteurs ou des inducteurs du cytochrome P450 3A4 est donc à éviter.

La figure n°16[85] représente la structure chimique de l'ubrogepant.

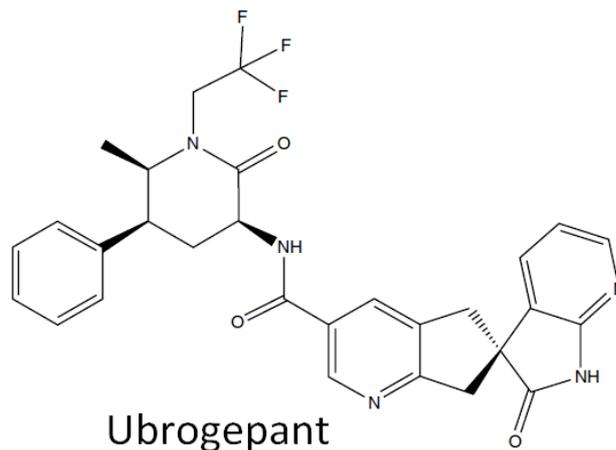


Figure n°16

→ **Étude clinique menée par Dodick et al.**[86]

L'étude ACHIEVE I menée par Dodick et al.[86] entre juillet 2016 et décembre 2017 était une étude clinique de phase III multicentrique (89 centres), randomisée, contrôlée et en double aveugle, qui avait pour but de déterminer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'ubrogepant dans le traitement de la crise de migraine.

Dans une période de 60 jours, le traitement était à prendre une unique fois, dès lors qu'une crise de migraine d'intensité modérée à sévère se déclenchait. La poursuite du traitement de fond était possible. Dans l'éventualité où la céphalée persistait, les patients étaient autorisés à prendre leur traitement de secours ou bien une seconde dose optionnelle.

Pour évaluer l'efficacité du traitement, les patients devaient renseigner un carnet de bord électronique. L'intensité de la céphalée était à évaluer avec au choix : pas de douleur, douleur légère, douleur modérée ou douleur sévère. Avant la première prise (dès que la crise se déclenchait), puis à certains intervalles de temps et ce jusqu'à 48 heures après la dose initiale, éventuellement au moment de la seconde dose et 2 heures après, les participants devaient évaluer de nombreux critères concernant les effets ressentis.

Les critères principaux d'évaluation de l'étude étaient la disparition totale de la céphalée ainsi que du symptôme associé le plus invalidant (nausées, photophobie ou phonophobie), 2 heures après la prise initiale.

Les critères secondaires comprenaient entre autres le soulagement de la céphalée 2 heures après la prise initiale, 24 heures après la prise initiale, et l'absence des autres symptômes associés à la migraine 2 heures après la prise initiale.

Au final, 1436 participants ont pris leur dose initiale : 466 participants ont pris 50 mg d'ubrogepant, 485 ont pris 100 mg d'ubrogepant et 485 un placebo.

La dose optionnelle a été prise par 184 participants du groupe ubrogepant 50 mg (39,5 %) et 198 du groupe ubrogepant 100 mg (40,8 %), contre 222 participants du groupe placebo (45,8 %).

Concernant les critères principaux d'évaluation de l'étude, les résultats montrent une supériorité de l'ubrogepant. Comme visible sur la figure n°17, la disparition totale de la céphalée 2 heures après la prise initiale a été observée chez respectivement 19,2 % et 21,2 % des patients des groupes ubrogepant 50 et 100 mg contre seulement 11,8 % des patients du groupe placebo. Cette différence était encore plus nette entre 3 et 8 heures après la prise.

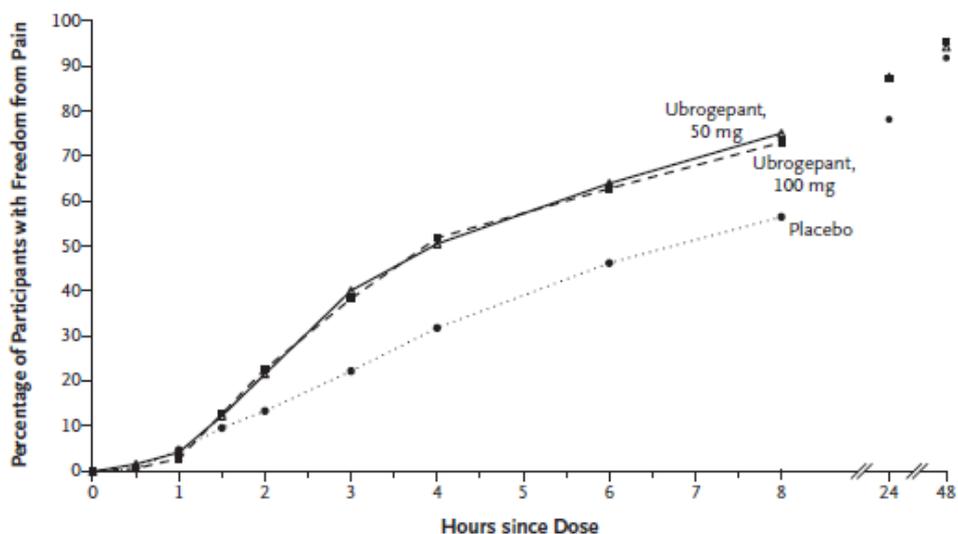


Figure n°17 : Efficacité de l'ubrogéant 50 et 100 mg versus placebo dans la disparition totale de la céphalée sur 48 heures[86].

2 heures après la prise initiale, l'absence du symptôme associé le plus invalidant a été observée chez respectivement 38,6 % et 37,7 % des patients pour les groupes ubrogéant 50 et 100 mg, contre 27,8 % des patients dans le groupe placebo.

Les critères secondaires ont été à l'avantage des groupes ubrogéant sur le groupe placebo, mais pas toujours significativement.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des nausées, une somnolence et une sécheresse buccale, chacun ne dépassant pas une fréquence de 5 %. Ils étaient plus fréquents dans le groupe ubrogéant 100 mg. Il est à noter que six participants (dont un dans le groupe placebo) ont eu l'un des taux sanguins de transaminases (ASAT ou ALAT) au moins trois fois plus élevé que la moyenne, aucune élévation n'étant indiscutablement imputable au traitement.

→ **Étude clinique menée par Lipton et al.**[87]

En parallèle, l'étude clinique de phase III ACHIEVE II menée par Lipton et al.[87] entre août 2016 et février 2018 comparait l'efficacité et la tolérance de l'ubrogéant 25 mg et 50 mg avec un placebo.

Au total, parmi les 1355 patients ayant complété l'étude, 435 ont reçu l'ubrogepant 25 mg, 464 ont reçu l'ubrogepant 50 mg et 456 le placebo.

L'ubrogepant 25 mg n'a pas été significativement supérieur au placebo.

La disparition totale de la céphalée 2 heures après la prise initiale a été observée chez 21,8 % des participants du groupe ubrogepant 50 mg contre 14,3 % du groupe placebo.

L'absence du symptôme associé le plus invalidant 2 heures après la prise initiale a été observée chez 38,9 % des patients du groupe ubrogepant 50 contre 27,4 % du groupe placebo.

Le soulagement de la céphalée 2 heures après la prise a été observé chez 62,7 % des patients du groupe ubrogepant 50 mg contre 48,2 % du groupe placebo.

Le profil de sécurité de l'ubrogepant était similaire à celui du placebo, les effets indésirables les plus fréquents étant des nausées et des vertiges.

Les dosages de 50 mg et 100 mg sont donc les deux seuls à avoir rempli les critères principaux d'évaluation des études ACHIEVE I et II, dont les résultats d'efficacité sont similaires. Néanmoins, ces évaluations ont été faites sur une unique prise d'ubrogepant, ce qui ne permet en aucun cas d'extrapoler son efficacité ni sa sécurité après des prises répétées et à long terme.

→ **Étude clinique menée par Ailani et al.[88]**

La sécurité à long terme et la tolérance du traitement intermittent par ubrogepant ont été évaluées grâce à l'étude de phase III menée par Ailani et al. [88] entre septembre 2016 et août 2018. C'était une étude de prolongation de 52 semaines, ouverte, multicentrique (161 centres) et randomisée. Après avoir obligatoirement complété au préalable l'une des études ACHIEVE, les patients recrutés ont après une nouvelle randomisation été répartis en trois groupes : ubrogepant 50 mg, ubrogepant 100 mg et un bras de contrôle où les patients prenaient leurs traitements de crise habituels.

Les patients des groupes ubrogepant ne savaient pas quel dosage ils recevaient. Ils ont reçu pour consigne de prendre le traitement à chaque fois qu'une crise de migraine (peu

importe sa gravité) se déclenchait. Si la première prise n'était pas suffisante, ils avaient le choix de prendre une seconde dose d'ubrogepant (à la même dose) ou un traitement de secours (AINS, paracétamol, triptan, antiémétique...).

Les participants des trois groupes pouvaient recourir à autant de prises qu'ils le souhaitaient, à condition que chaque prise soit espacée d'au minimum 2 heures.

Les patients sous traitement de fond stabilisé avaient le droit de le poursuivre.

Au total, sur une période d'un an :

- dans le groupe ubrogepant 50 mg, 404 participants ont dû traiter 10323 crises de migraine (en moyenne plus de 25 crises/personne) avec un total de 15536 prises de 50 mg d'ubrogepant (moyenne de 38,5 prises/personne). En moyenne, 13,2 crises/personne ont été soulagées par une seule prise d'ubrogepant et 12,3 crises/personne ont nécessité une seconde prise ou plus.

- dans le groupe ubrogepant 100 mg, 409 participants ont dû traiter 11131 crises de migraine (en moyenne plus de 27 crises/personne) avec un total de 16432 prises de 100 mg (moyenne de 40,2 prises/personne). En moyenne, 14,8 crises/personne ont été soulagées par une seule prise d'ubrogepant et 12,4 crises/personne ont nécessité une seconde prise ou plus.

- Le bras de contrôle comprenait 417 participants et servait de comparateur pour la sécurité au niveau hépatique.

L'efficacité de l'ubrogepant a été confirmée sur une année complète : deux heures après la prise initiale (50 ou 100 mg), la disparition totale de la céphalée chez 24 % des patients et le soulagement de la céphalée chez 67 % des patients ont été constatés. En moyenne, une seconde dose d'ubrogepant a été prise lors de 35 % des crises.

Des effets indésirables concomitants à la prise d'ubrogepant sont apparus chez 268 patients du groupe 50 mg (66 %) et 297 patients du groupe 100 mg (73 %). Parmi eux, seulement 10 % étaient imputables à l'ubrogepant selon l'investigateur. Les effets indésirables les plus fréquents dans les groupes ubrogepant étaient des nausées, vertiges et somnolence.

Au niveau cardiovasculaire, aucune anomalie n'a été constatée. Un patient du groupe 50 mg a eu un effet indésirable grave (tachycardie sinusale) qui a été considéré comme lié au traitement par ubrogepant, le patient ayant des antécédents de tachycardie supraventriculaire avec ablation.

Sur les 20 cas (dont 4 dans le bras de contrôle) d'élévation du taux sanguin des transaminases au-dessus de 3 fois la moyenne, la majorité n'était probablement pas imputable au traitement selon les statistiques faites par les chercheurs de l'étude.

Les traitements habituels n'étant pas nouvellement introduits et étant souvent déjà tolérés, la comparaison des effets indésirables survenus dans le bras de contrôle et dans les bras ubrogepant n'aurait pas été pertinente.

En décembre 2019, l'ubrogepant est devenu le premier antagoniste du récepteur du CGRP à obtenir une AMM. La FDA a en effet donné son accord pour la commercialisation de UBRELVY® (Titulaire : Allergan) sous forme de comprimé dans le traitement de la crise de migraine. La dose initiale recommandée est de 50 ou 100 mg, une seconde dose étant possible au minimum 2 heures après la prise initiale, avec une dose maximale journalière de 200 mg. Chez les patients avec une insuffisance hépatique ou rénale sévère, la dose recommandée est de 50 mg. Au moment de la rédaction de ces lignes, aucune spécialité à base d'ubrogepant n'était commercialisée en France.

(2) Rimegepant

Le rimegepant est un antagoniste hautement sélectif du récepteur du CGRP, avec une affinité privilégiée pour les récepteurs retrouvés chez l'être humain et le primate par rapport aux autres espèces animales. C'est une substance qui ne semble avoir aucune action vasoconstrictrice. Dans une expérience de 9 mois chez le singe, la prise chaque jour d'environ 20 fois la dose thérapeutique recommandée de rimegepant n'a montré aucun changement des paramètres cardiovasculaires[89].

Le rimegepant est métabolisé majoritairement par le cytochrome P450 3A4 et principalement éliminé sous forme inchangée (77 %). L'association avec des inhibiteurs ou des inducteurs du cytochrome P450 3A4 est à éviter.

La figure n°18[90] représente la structure chimique du rimegepant.

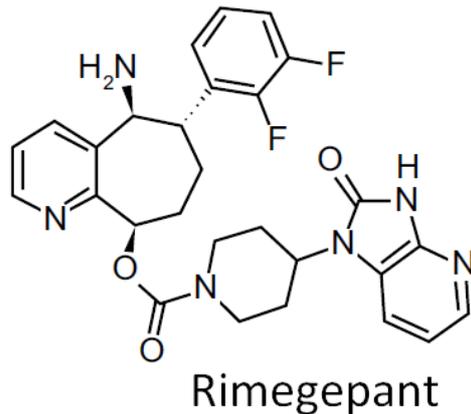


Figure n°18

→ **Étude clinique menée par Croop et al.**[91]

L'étude clinique de phase III multicentrique (69 centres), randomisée, contrôlée et en double aveugle menée par Croop et al.[91] entre février et août 2018 avait pour but de déterminer l'efficacité, la sécurité et la tolérance du rimegepant dans le traitement de la crise de migraine, avec une attention particulière sur le profil temporel de la réponse clinique.

Le rimegepant était sous forme de comprimé orodispersible, cette formulation ayant été privilégiée pour améliorer le confort du patient (notamment en cas de nausées et vomissements) et la rapidité d'action.

Les patients se sont vu remettre aléatoirement un comprimé orodispersible de 75 mg de rimegepant ou un placebo. Ils ont reçu pour consigne de prendre le comprimé sous la langue dès lors qu'une crise de migraine d'intensité modérée à sévère se déclenchait, dans une période de 45 jours.

Dès le début de la crise, puis à certains intervalles de temps et ce jusqu'à 48 heures après la prise, les participants ont dû remplir un carnet de bord électronique pour évaluer de nombreux critères. Les critères principaux d'évaluation de l'étude étaient la disparition

totale de la céphalée et du symptôme associé le plus invalidant (nausées, photophobie ou phonophobie) 2 heures après la prise.

L'intensité de la céphalée était à évaluer sur une échelle de 0 à 3 (0 = pas de douleur ; 1 = douleur légère ; 2 = douleur modérée ; 3 = douleur sévère). Les symptômes associés les plus invalidants étaient à évaluer entre 0 et 1 (0 = absence de tous les symptômes ; 1 = présence d'au moins un des symptômes). Le handicap fonctionnel devait être évalué entre 0 (pas de handicap) et 3 (repos au lit nécessaire). La prise d'autres médicaments de crise comme des AINS, l'aspirine ou le paracétamol étaient autorisés 2 heures après la prise.

Au final, sur 1375 patients, 682 patients ont pris un comprimé de 75 mg de rimegepant et 693 patients un placebo.

Concernant les critères principaux d'évaluation de l'étude, les résultats représentés dans la figure n°19 montrent que 2 heures après la prise, le rimegepant a donné significativement de meilleurs résultats que le placebo dans la disparition totale de la céphalée (21 % des patients contre 11 %) et du symptôme associé le plus invalidant (35 % contre 27 %).

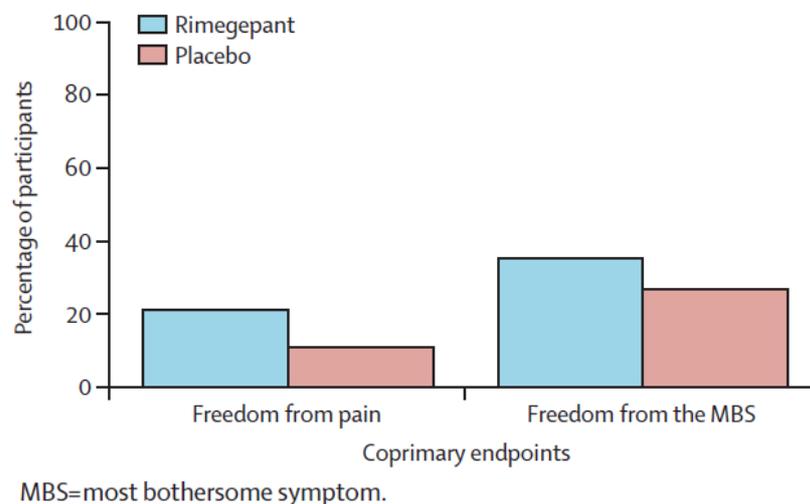


Figure n°19 : Efficacité du rimegepant versus placebo dans la disparition totale de la céphalée et du symptôme associé le plus invalidant, 2 heures après la prise[91].

Sur les 21 autres critères évalués, le rimegepant a également eu de meilleurs résultats par rapport au placebo, notamment le soulagement de la céphalée 2 heures après

la prise (59,3 % des patients contre 43,3 %), la prise de médicaments de secours dans les 24 heures, et la durabilité du soulagement de la céphalée jusqu'à 48 heures ; à l'exception de la disparition des nausées 2 heures après la prise et de l'absence de récurrence de céphalée entre 2 et 48 heures.

L'évaluation de la sécurité a été assurée entre autres par des analyses sanguines, le contrôle des signes vitaux et des ECG, sans événement particulier à signaler. Hormis de très rares nausées et infections urinaires, aucun effet indésirable notable n'est apparu, ni aucun signe d'hépatotoxicité.

Les points forts de l'étude sont le large échantillonnage de patients inclus dans l'étude ainsi que le grand nombre de critères secondaires évalués qui permettent d'établir un profil d'efficacité du rimegepant.

Néanmoins, l'absence de comparaison avec un traitement de référence ne permet pas de statuer sur une meilleure efficacité du rimegepant, d'autant que, d'après les études disponibles actuellement, celle-ci serait a priori inférieure à celle des gepants de première génération et des triptans[92]. De plus, ce schéma d'étude comprenant une unique prise ne permet pas d'évaluer la régularité de l'efficacité sur plusieurs crises de migraine. Enfin, la sécurité à long terme reste à étudier.

En février 2020, la FDA a octroyé une AMM pour le rimegepant sous forme de comprimé orodispersible dans le traitement de la crise de migraine, sous le nom de NURTEC ODT® (Titulaire : Biohaven). La posologie recommandée est de 75 mg, à ne pas dépasser dans les 24 heures. Sous forme orodispersible, le rimegepant a une action précoce (pic plasmatique en 1h30) et prolongée (demi-vie de 11 heures).

(3) Atogepant

L'atogepant arrive également à la fin des études cliniques, cependant, contrairement à tous les autres gepants, il est le premier à avoir été développé dans le traitement de fond de la migraine, sa puissance et sa longue demi-vie plasmatique (10 à 12 heures) permettant de l'utiliser dans cette indication.

La figure n°20[93] représente la structure chimique de l'atogepant.

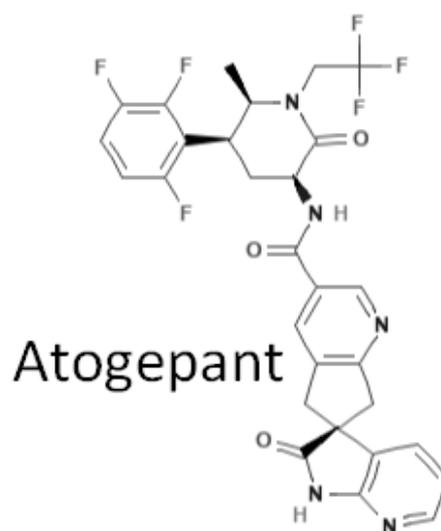


Figure n°20

Fin juillet 2020, le laboratoire Abbvie annonce que, lors de leur étude clinique de phase III ADVANCE, l'atogepant a rempli le critère principal d'évaluation dans la réduction significative du nombre mensuel de jours de migraine, sur une période de traitement de 12 semaines, pour les trois doses testées (10, 30 ou 60 mg à prendre une fois par jour), avec une bonne tolérance. Les groupes atogepant 10 mg, 30 mg et 60 mg ont montré respectivement une réduction de 3,69, 3,86 et 4,2 jours, contre 2,48 jours pour le groupe placebo[94].

En s'appuyant sur ces nouvelles données et sur celles d'une précédente étude de phase II/III concluante[95], Abbvie compte déposer prochainement des demandes d'AMM aux États-Unis et dans d'autres pays.

Par ailleurs, en juin 2019, le rachat pour 63 milliards de dollars de son concurrent Allergan, détenteur à l'époque du désormais nommé UBRELVY® (ubrogepant) et du BOTOX® (toxine botulique), tous deux autorisés aux États-Unis dans le traitement de la migraine, a montré l'ambition incontestable d'Abbvie de devenir l'un des leaders mondiaux dans le domaine de la migraine[96].

Au regard de leur absence d'hépatotoxicité et de leur bonne tolérance, les gepants de deuxième génération semblent être des traitements prometteurs dans l'indication

migraineuse. 2 heures après la prise, les gepants du traitement de crise (ubrogepant et rimegepant) sont efficaces dans la disparition de la céphalée chez 20 à 25 % des patients, dans la disparition du symptôme associé le plus invalidant chez 35 à 40 % des patients et dans le soulagement de la céphalée chez 60 à 70 % des patients.

Par ailleurs, l'ubrogepant et l'atogepant ont une plus forte affinité pour les récepteurs du CGRP situés sur les artères méningées que pour ceux situés sur les artères coronaires, ce qui est une caractéristique rassurante dans la prévention de certains effets indésirables cardiovasculaires dus au blocage de la vasodilatation induite par l'action du CGRP[97].

La principale limite des gepants du traitement de crise semblerait être leur efficacité toute relative comparée à celle des triptans, néanmoins des études cliniques appropriées comparant directement un gepant de deuxième génération et un triptan sont toujours attendues pour tirer des conclusions sur l'avantage d'une classe sur l'autre[68]. En effet, une autre limite des études cliniques actuellement à disposition est qu'elles ont été menées dans un but réglementaire, à savoir obtenir une autorisation de commercialisation, et non dans un but clinique.

3. Les anticorps monoclonaux : ciblage du CGRP ou de son récepteur

a) *Les anticorps monoclonaux*

Avec les vaccins et les protéines thérapeutiques (facteurs de croissance, hormones...), les anticorps monoclonaux (mAb) font partie des biomédicaments (ou médicaments biologiques), qui sont des médicaments dont la substance active est une macromolécule fabriquée à partir d'une source biologique à l'aide des outils mis à disposition par le génie génétique.

Ces anticorps sont dits « monoclonaux » car ils sont produits à partir des clones d'une seule et même cellule. Ils sont obtenus grâce à la technique des hybridomes, qui a été élaborée par Milstein et Köhler en 1975. On injecte l'antigène (ou protéine cible) à une souris, puis une fois qu'elle est immunisée, on prélève sa rate pour isoler les lymphocytes B (ou cellules B). En fusionnant ces cellules B avec des cellules B myélomateuses tumorales, on obtient des hybridomes, des cellules hybrides qui combinent les propriétés des cellules avant fusion, à savoir la capacité de sécréter des anticorps dirigés contre un antigène donné tout en se multipliant à l'infini. Les hybridomes sont testés pour déterminer celui qui sécrète

les mAb capables de lier au mieux l'épitope visé. L'hybridome élu est ensuite isolé, cloné puis multiplié, assurant la production illimitée du meilleur anticorps possible. Les mAb dérivant d'un même hybridome sont donc tous absolument identiques[98]. La sélectivité des mAb permet de neutraliser une protéine sans en affecter d'autres.

La structure d'un mAb est présentée dans la figure n°21.

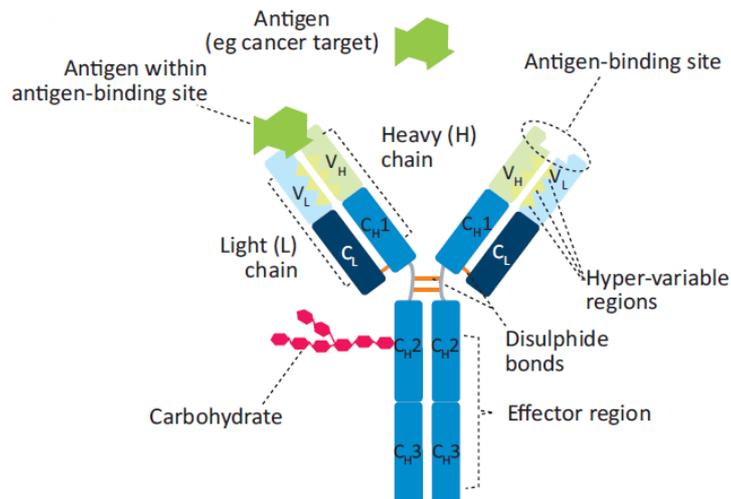


Figure n°21 : Structure d'un anticorps monoclonal, comprenant une chaîne lourde et une chaîne légère sur laquelle se situe le site de liaison de l'antigène[99].

Les anticorps monoclonaux sont des molécules de très grande taille, d'un poids moléculaire d'environ 150 kDa (1500 fois plus grandes que les гепants), ce qui les empêche de traverser la barrière hémato-encéphalique (qui ne laisse passer que les molécules lipophiles d'un poids moléculaire inférieur à 400 Da)[100].

Contrairement aux гепants, les anticorps ne sont pas métabolisés par le foie, ce qui permet d'éviter l'hépatotoxicité ainsi que les interactions avec d'autres molécules au niveau de cet organe[83]. Néanmoins, étant donné que leur structure protéique est vulnérable aux sucs gastriques et qu'ils mettent du temps à atteindre leur concentration plasmatique maximale, leur administration se fait exclusivement par voie parentérale.

Leur longue demi-vie plasmatique (plusieurs dizaines de jours en moyenne) rend possible des administrations espacées sur plusieurs semaines voire mois, et les rend utiles dans le traitement prophylactique.

Les anticorps monoclonaux sont utilisés depuis quelques années dans des domaines thérapeutiques divers et variés comme par exemple :

- l'oncologie : ils vont soit neutraliser des facteurs de croissance, soit bloquer la prolifération des cellules cancéreuses et induire leur apoptose en se fixant sur des récepteurs membranaires, soit inhiber la vascularisation de la tumeur.
- les maladies auto-immunes, dont les maladies inflammatoires chroniques : ils vont cibler et neutraliser des protéines impliquées dans le phénomène de réaction immunitaire anormale.
- la cardiologie : par exemple, par fixation à certains récepteurs présents sur les plaquettes, l'abciximab inhibe l'agrégation plaquettaire et prévient les thromboses.

Dans la migraine, les anticorps monoclonaux ciblent soit le CGRP lui-même, soit son récepteur. Ils ont été développés dans la prévention des crises, plus précisément dans le but de réduire au maximum le nombre mensuel de jours de crise. Les études cliniques de phase III sont désormais achevées et ces molécules commencent à envahir le marché du traitement antimigraineux aux Etats-Unis, mais pas encore en France. Nous allons passer en revue leur efficacité et leur profil de sécurité à partir des données relativement récentes actuellement à notre disposition.

b) Anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du CGRP : erenumab (AIMOVIG®)

L'erenumab est un anticorps monoclonal de type IgG2 entièrement humain, ciblant le récepteur du CGRP, avec une affinité pour le récepteur du CGRP 5000 fois supérieure à celle pour les autres récepteurs de la calcitonine. Il a été développé par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois (tout comme le fremanezumab et le galcanezumab). Après injection sous-cutanée, son pic de concentration plasmatique est atteint entre 4 et 6 jours et son temps de demi-vie est d'environ 28 jours avant élimination complète.

Comme montré dans les figures n°22 et 23, en se fixant sur les récepteurs du CGRP situés sur les vaisseaux sanguins cérébraux, l'erenumab empêche le CGRP d'agir et permet en théorie de réduire le nombre de crises de migraine mensuelles.

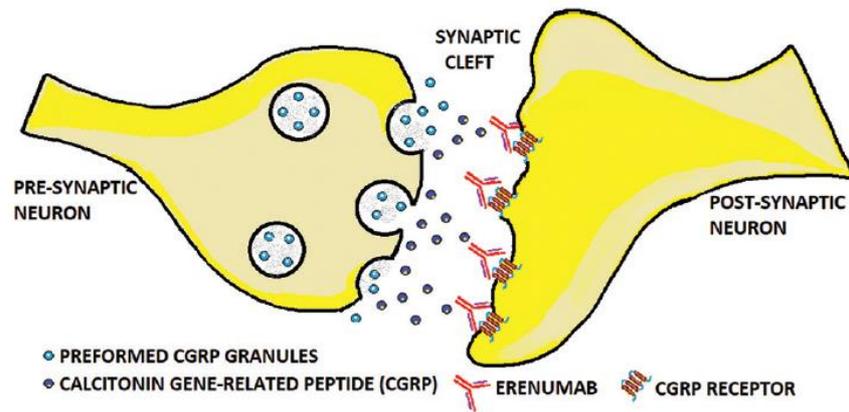


Figure n°22 : Mécanisme d'action de l'erenumab[101].

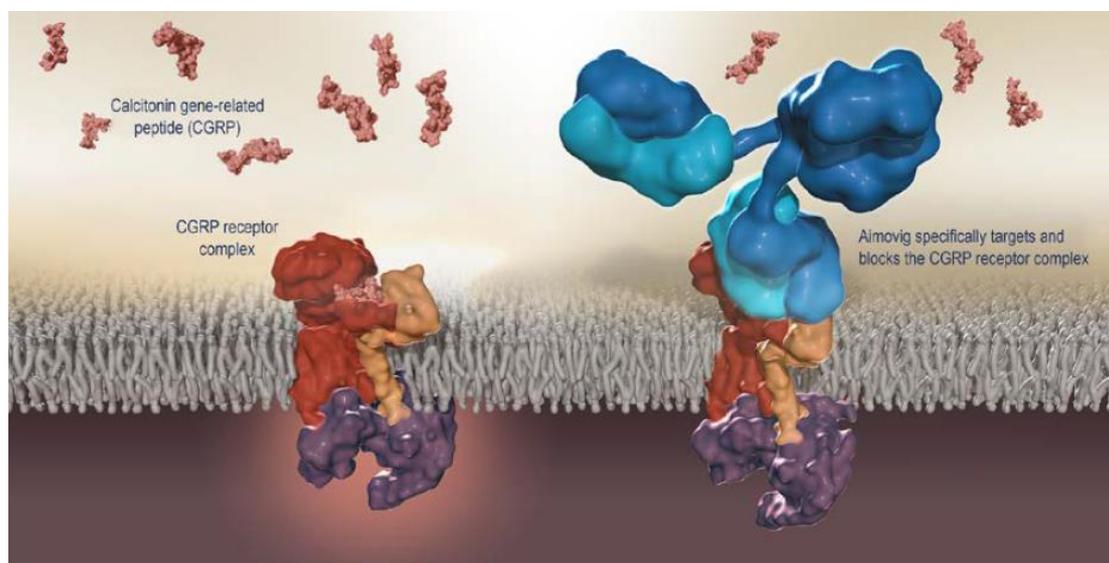


Figure n°23 : Blocage du récepteur du CGRP par l'AIMOVIG® (erenumab)[102].

➔ Étude clinique menée par Goadsby et al.[103]

L'étude clinique de phase III STRIVE multicentrique (121 sites), randomisée, contrôlée et en double aveugle menée par Goadsby et al.[103] entre juin 2015 et septembre 2016 avait pour but de déterminer l'efficacité et la tolérance de l'erenumab en injection mensuelle dans la prophylaxie de la migraine épisodique (moins de 15 jours de crises par mois) chez des patients ayant un historique d'au moins un an de migraine avec ou sans aura.

La fréquence mensuelle habituelle des jours de crise (fréquence de base) a été déterminée durant une phase de référence qui s'est déroulée les 4 semaines précédant la phase de traitement en double aveugle de 24 semaines.

Les patients devaient remplir un carnet de bord électronique à chaque fois qu'une crise se déclenchait en ajoutant des informations sur sa durée, les symptômes associés, l'usage de traitements de crise...

Le critère principal d'évaluation de l'étude était de comparer l'erenumab et le placebo dans l'évolution du nombre mensuel de jours de crise de migraine par rapport à la fréquence de base, entre les semaines 12 et 24.

Les critères secondaires comprenaient entre autres le taux de patients répondeurs d'au moins 50 % (pourcentage de patients avec une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de crise) et la réduction du nombre mensuel de jours de prise de médicaments de crise spécifiques.

Au total, 312 patients ont reçu au moins une injection d'erenumab 70 mg, 318 une injection de 140 mg et 316 de placebo.

De base, le nombre mensuel de jours de crise de migraine était en moyenne de 8,3 jours par mois. Entre les semaines 12 à 24, l'erenumab aux doses de 70 et 140 mg a montré respectivement une différence significative de -1,4 et -1,9 jour par rapport au placebo (réduction de 1,8 jour). On peut observer cette différence sur la figure n°24.

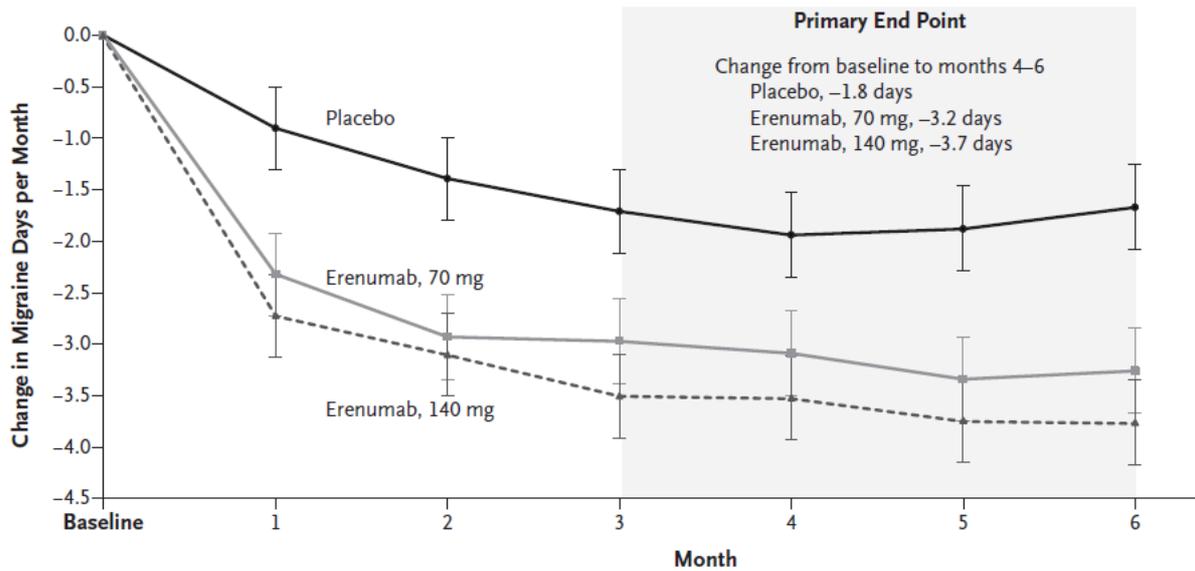


Figure n°24 : Réduction du nombre mensuel de jours de crise par rapport à la fréquence de base[103].

En moyenne sur les 6 mois, le taux de patients répondeurs d'au moins 50 % était respectivement de 43,3 % et 50,0 % pour les patients des groupes erenumab 70 et 140 mg contre 26,6 % du groupe placebo ; la réduction du nombre mensuel de jours de prise de médicaments de crise spécifiques était respectivement de -1,1 et -1,6 jour contre -0,2 jour.

Sur la durée couverte par l'étude, l'erenumab a montré une tolérance et un profil de sécurité similaire à celui du placebo. Les principaux effets indésirables étaient une rhinopharyngite, une infection des voies respiratoires et une sinusite. Les résultats présument une innocuité de l'erenumab au niveau hépatique et cardiaque.

De rares anticorps anti-erenumab sont apparus (chez respectivement 8 % et 3,2 % des patients des groupes 70 et 140 mg), ce qui sous-tend un pouvoir immunogène faible de l'erenumab.

Les résultats de cette étude montrent une supériorité de l'erenumab sur le placebo avec une réduction du nombre mensuel de jours de crise. Une étude de phase III menée en parallèle a eu des résultats similaires, avec une différence de -1,1 jour avec l'erenumab 70 mg par rapport au placebo pour ce même critère[104].

En revanche, les patients en échec thérapeutique de plus de deux classes de traitements de fond oraux étaient exclus de ces études, c'est pourquoi ces résultats ne sont pas extrapolables à cette population. L'étude ci-dessous a été menée dans le but de pallier ce manque de données.

→ **Étude clinique menée par Reuter et al.**[105]

L'étude clinique de phase IIIb LIBERTY, randomisée, contrôlée et en double aveugle menée par Reuter et al.[105] entre mars et octobre 2017 avait pour but de déterminer l'efficacité et la tolérance de l'erenumab 140 mg en injection mensuelle dans la prophylaxie de la migraine épisodique chez des patients en échec de 2 à 4 traitements de fond.

Pour participer à cette étude de 12 semaines, les patients devaient historiquement avoir été traités sans succès, c'est-à-dire inefficacement (absence de réduction significative de la fréquence mensuelle des crises après 2 à 3 mois de traitement de fond) ou avec une mauvaise tolérance, par 2 à 4 traitements de fond parmi lesquels le propranolol, le topiramate ou encore des traitements spécifiques à la France comme l'indoramine ou l'oxétorone. Les patients devaient renseigner un carnet de bord électronique à chaque fois qu'une crise se déclenchait.

Au total, les effectifs étaient répartis entre 121 patients pour le groupe erenumab et 125 pour le groupe placebo.

Chez les participants inclus dans les statistiques, le topiramate était le traitement de fond le plus essayé (85 % des cas), puis venait l'amitriptyline (46 %) et enfin le propranolol (45 %). Pour la plupart des traitements, la principale cause d'échec thérapeutique était l'inefficacité, sauf pour le topiramate, pour lequel c'était la mauvaise tolérance.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était le taux de patients répondeurs d'au moins 50 % entre la 9^{ème} et la 12^{ème} semaine. Comme visible dans la figure n°25, ce taux était de 30 % dans le groupe erenumab contre 14 % dans le groupe placebo.

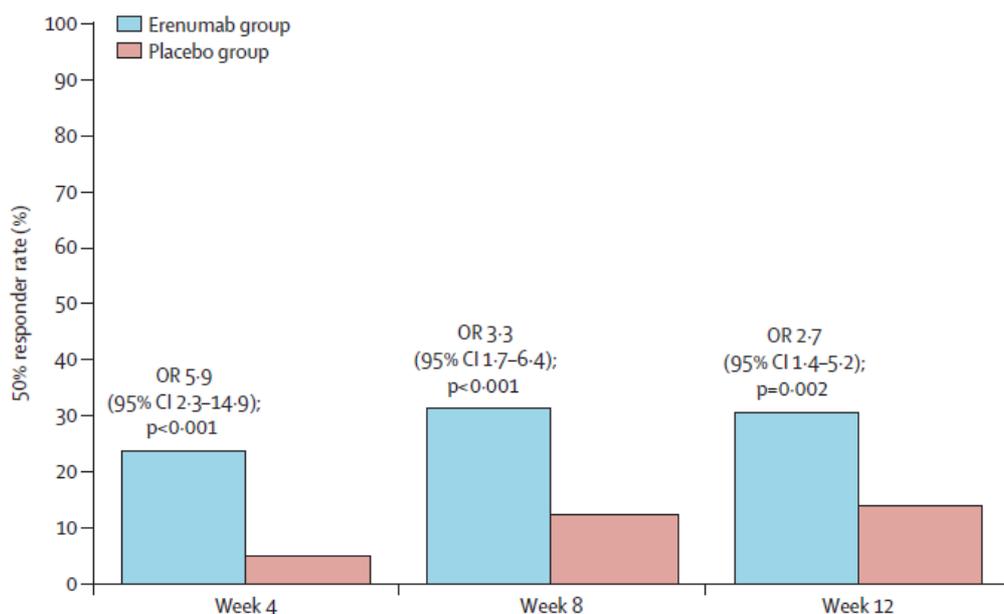


Figure n°25 : Taux de patients répondeurs d’au moins 50 % dans les groupes erenumab et placebo[105].

De plus, entre la 9^{ème} et la 12^{ème} semaine, le taux de patients répondeurs d’au moins 75 % était de 12 % des patients du groupe erenumab contre 4 % du groupe placebo.

Sur la période de 3 mois, tous les critères secondaires ont également été à l’avantage de l’erenumab de manière significative, comme la réduction du nombre mensuel de jours de crise (différence moyenne de -1,9 jour par rapport au placebo) ou la réduction du nombre mensuel de jours de prise de médicaments de crise spécifiques (différence moyenne de -1,7 jour par rapport au placebo).

Sur la durée couverte par l’étude, l’erenumab a montré une tolérance et un profil de sécurité similaire à celui du placebo. L’effet indésirable le plus courant était la douleur au point d’injection (6 % dans chaque groupe), puis venait la rhinopharyngite et le mal de dos. Aucun marqueur n’a révélé d’atteinte hépatique, rénale ou cardiaque.

Il est à noter qu’aucun patient du groupe erenumab n’a développé d’anticorps anti-erenumab (événement déjà très rare lors des précédentes études), ce qui tend à prouver l’innocuité de l’erenumab quant à son pouvoir immunogène. En effet, l’immunogénicité est un problème souvent rencontré par les industriels qui développent des protéines thérapeutiques. En règle générale, l’humanisation des séquences d’ADN utilisées semblerait

diminuer les risques d'induire une réaction immunitaire contre le traitement, et l'erenumab corrobore cette hypothèse.

Il est intéressant de souligner que dans cette étude l'efficacité du placebo était globalement inférieure à celle d'autres études sur l'erenumab. La variabilité inter-études de la réponse au placebo est un point qui est difficile à expliciter au vu des nombreux facteurs impliqués dans la méthodologie d'une étude. Dans le cas présent, la faible réponse au placebo pourrait trouver des éléments d'explication dans le fait que les attentes des patients en échec thérapeutique récalcitrant aient diminué au fil du temps.

L'étude LIBERTY est la première à montrer qu'un traitement anti-CGRP peut avoir un effet préventif sur la migraine épisodique non soulagée malgré de multiples autres traitements. Néanmoins, 12 semaines ne permettent pas d'établir une observance prolongée au traitement. De plus, le faible échantillon de participants doit appeler à la prudence quant à la généralisation des résultats, notamment des critères secondaires.

→ **Étude clinique menée par Ashina et al.**[106]

L'efficacité prolongée et la sécurité à long terme de l'erenumab peuvent d'ores et déjà être estimées grâce aux résultats intermédiaires à 4 ans et demi (dévoilés en septembre 2019) d'une étude de prolongation ouverte d'une durée prévue de 5 ans menée par Ashina et al.[106]. 383 patients sortant d'une étude de phase II[107] durant laquelle ils avaient reçu soit un placebo, soit de l'erenumab (7, 21 ou 70 mg) ont été inclus dans la présente étude et ont reçu mensuellement une dose de 70 mg d'erenumab pendant les deux premières années ; puis les patients restants ont reçu mensuellement 140 mg pendant les trois dernières années. La fréquence mensuelle habituelle (ou fréquence de base) des différents paramètres mesurés a été déterminée durant une phase de référence de 4 semaines précédant la phase de traitement de l'étude de phase II initiale.

Au bout de 4 ans et demi d'étude, on observe une réduction phénoménale de 5,8 jours du nombre mensuel de jours de crise par rapport à la fréquence de base, la moyenne

passant de 8,7 à 2,9 jours de crises par mois. Cette amélioration est visible dans la figure n°26.

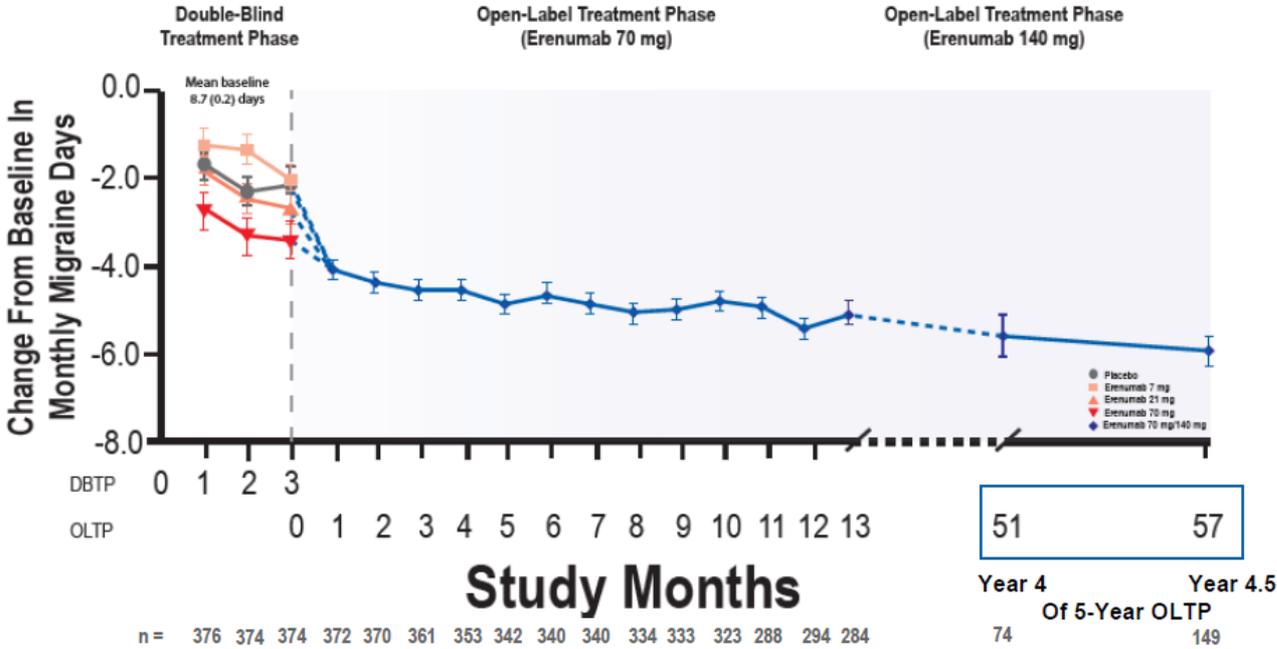


Figure n°26 : Réduction du nombre mensuel de jours de crise par rapport à la fréquence de base[106].

En outre, plus des trois-quarts des participants (76,5 %) ont vu leur nombre de crises de migraine mensuelles réduites d’au moins 50 %. L’évolution de cette proportion au fil des années est observable dans la figure n°27.

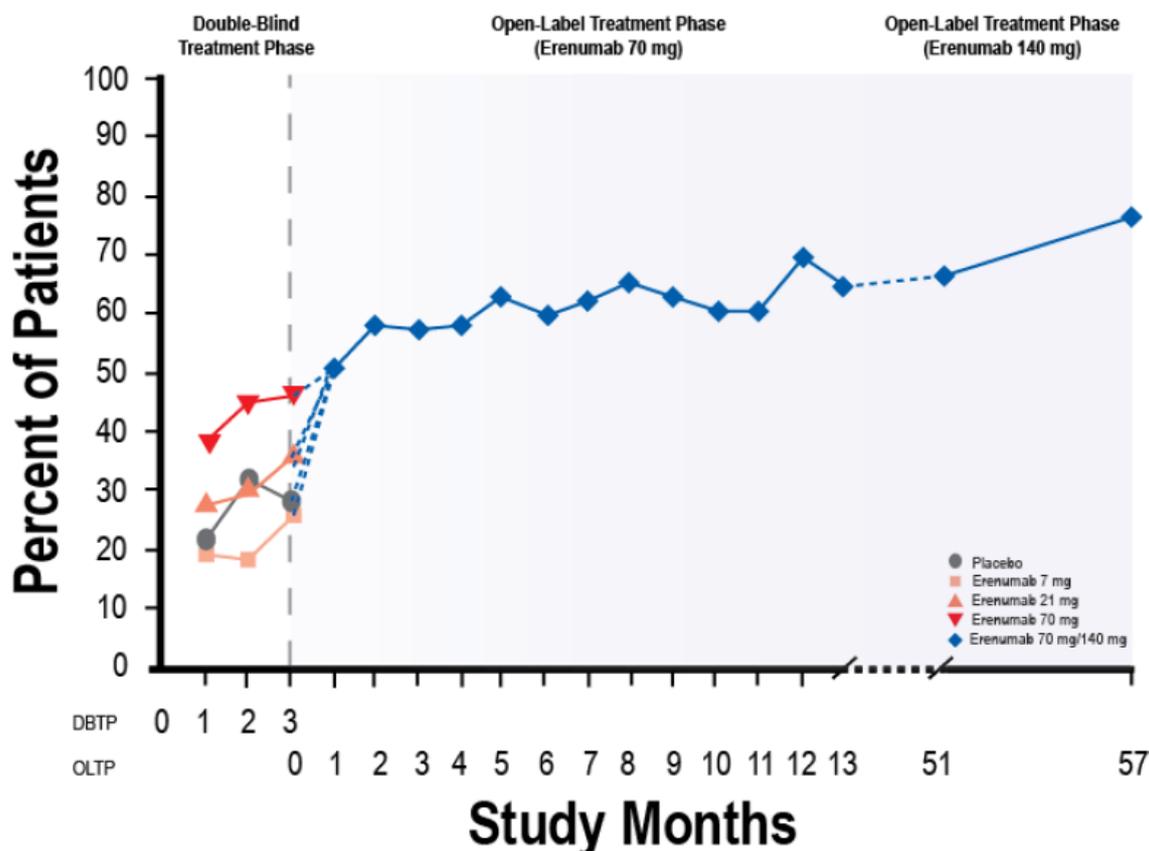


Figure n°27 : Taux de patients répondeurs d’au moins 50 % [106].

Plus de la moitié des patients (56,4 %) ont vu leurs crises mensuelles réduites de 75 %.

Pour quasiment un tiers d’entre eux (32,9 %), elles ont complètement disparu.

Par ailleurs, le nombre mensuel de jours de prise de médicaments spécifiques de la crise a diminué de 4,6 jours en moyenne, passant de 6,2 à 1,6 jour de prise par mois.

Concernant la sécurité à long terme, les effets indésirables les plus fréquents durant l’étude de prolongation sont les suivants : rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, grippe, sinusite, mal de dos, infection urinaire et douleurs articulaires. Par rapport à l’étude de phase II initiale, le taux d’incidence des effets indésirables ajusté en fonction de l’exposition au traitement est similaire ou inférieur, sans relation avec la dose administrée et aucun nouvel effet indésirable n’est apparu. L’arrêt du traitement et donc la sortie de l’étude dus à une inefficacité ou des effets indésirables ne se chiffrent qu’à 18 participants (4,7 %) dans la période des 4 ans et demi.

À 3 ans d'étude de prolongation, sur les 400 participants (dont ceux de l'étude de phase II) ayant reçu au moins une fois de l'erenumab, 38 (9,5 %) ont développé des anticorps liants (donc non neutralisants), transitoires pour 29 d'entre eux ; et 3 (0,8 %) ont développé des anticorps neutralisants, transitoires pour 2 d'entre eux. Le développement d'anticorps anti-erenumab n'a eu aucun effet clinique notable ou d'impact sur la sécurité des patients.

L'erenumab n'a pas augmenté non plus le risque d'événements cardiovasculaires ou cérébrovasculaires.

L'élévation des taux de transaminases était modérée (plus de 3 fois la normale mais toujours moins de 5 fois) et rare, confortant le fait qu'à long terme le traitement par erenumab n'a pas d'impact sur la fonction hépatique[108].

Au fil de nombreuses études cliniques, l'erenumab a montré de bons résultats dans la réduction du nombre mensuel de jours de crise et la réduction de la prise des médicaments de crise (dépendamment du mois suivant le début du traitement, environ 1 à 2 jours de différence par rapport au placebo), même chez les patients en échec thérapeutique d'au moins deux traitements de fond oraux et également dans la migraine chronique[109]. Les résultats à 4 ans et demi de l'étude menée par Ashina et al.[106] sont par ailleurs spectaculaires, avec une réduction de quasiment 6 jours de crise par mois en moyenne. L'injection mensuelle est un atout pour l'observance des patients qui peuvent en outre l'auto-administrer. S'il venait un jour à être commercialisé en France, son utilisation resterait limitée au vu de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son prix élevé.

Le rare développement d'anticorps anti-erenumab ne semble pas avoir d'impact sur la tolérance du traitement. Néanmoins, de récentes études suggèrent que le CGRP pourrait également agir sur le récepteur de l'amyline CTR/RAMP1 (AMY1), ce qui pourrait permettre au neuromédiateur d'exercer partiellement son effet puisque l'erenumab ne fixe pas AMY1[110]. Ce qui signifierait que des protéines qui seraient capables de lier les récepteurs du CGRP et de l'amyline, ou le ligand (CGRP), pourraient avoir une meilleure efficacité que l'erenumab.

Développé par Novartis et Amgen, AIMOVIG® est le premier traitement développé spécifiquement dans la prophylaxie de la migraine à avoir obtenu une AMM. C'est d'abord la FDA qui a autorisé sa commercialisation en mai 2018, puis l'EMA (European Medicines Agency) en juillet de la même année pour le territoire européen. AIMOVIG® est indiqué chez l'adulte ayant 4 jours ou plus de migraine tous les mois. La dose recommandée est de 70 mg d'erenumab une fois par mois, pouvant aller jusqu'à 140 mg en cas d'échec. Il existe aux dosages 70 et 140 mg, sous forme de solution injectable en seringue préremplie ou stylo prérempli (visible en figure n°28), utilisé en voie sous-cutanée et peut donc être administré par une tierce personne ou auto-administré (après une formation appropriée). Les sites d'injection à privilégier sont la cuisse, le ventre (au niveau de l'abdomen) et la région externe du bras (si l'injection est faite par une tierce personne). Le médicament ne peut être prescrit que par un médecin neurologue.

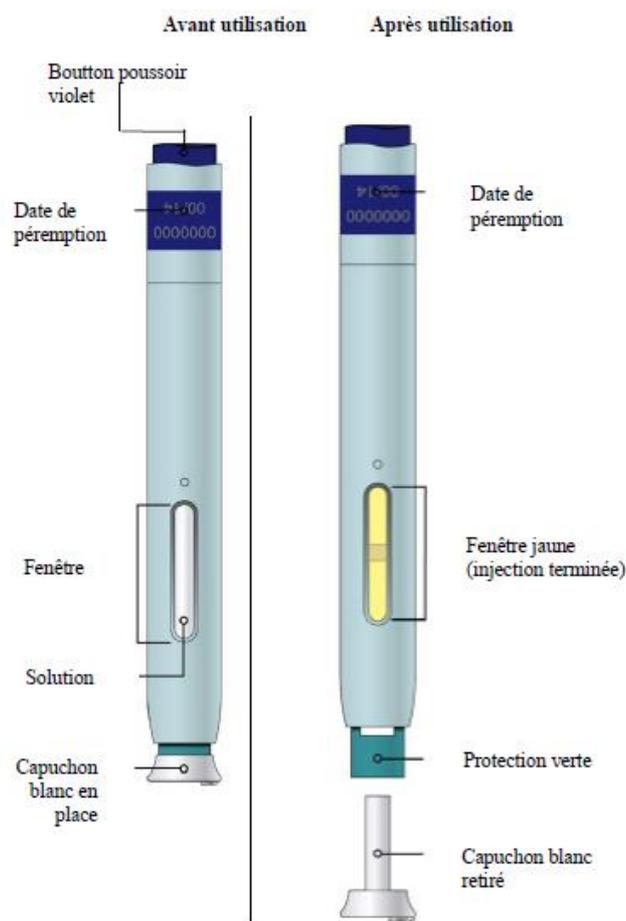


Figure n°28 : Présentation du stylo prérempli d'AIMOVIG®[111].

Actuellement, AIMOVIG® n'est pas commercialisé en France. La commission de la transparence de la HAS a rendu un avis sur le médicament en février 2019, jugeant son intérêt modéré dans la stratégie thérapeutique de la migraine et uniquement chez des patients avec au minimum 8 jours de crise par mois, après échec de deux traitements de fond et sans antécédent cardiovasculaire. En France, il ne pourrait donc être remboursé que chez les patients remplissant ces critères[112].

Quant à son coût, il sera certainement élevé si l'on se réfère aux autres pays où le produit est déjà en circulation : en Suisse, où les ventes d'AIMOVIG® vont bon train et représentent 18 % des ventes des médicaments de la migraine en 2019, une injection mensuelle d'AIMOVIG® coûte 616 francs suisses, soit environ 570 euros[113] ; aux États-Unis, elle coûte 575 dollars, soit environ 484 euros[114].

c) Anticorps dirigés contre le ligand (CGRP) : eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab

L'eptinezumab, le fremanezumab et le galcanezumab sont trois anticorps monoclonaux humanisés. Pour rappel, le suffixe –zumab désigne les anticorps humanisés, c'est-à-dire des anticorps d'origine humaine sauf au niveau de leurs régions hypervariables (site de fixation de l'antigène), qui sont d'origine animale. Les anticorps humanisés ne sont donc pas totalement humains, contrairement à ceux portant le suffixe –umab (ex : erenumab).

Ces anticorps sont dirigés contre le ligand (en l'occurrence, le CGRP), ils vont donc s'y fixer et l'empêcher d'activer son récepteur. Leur mécanisme d'action est schématisé dans la figure n°29.

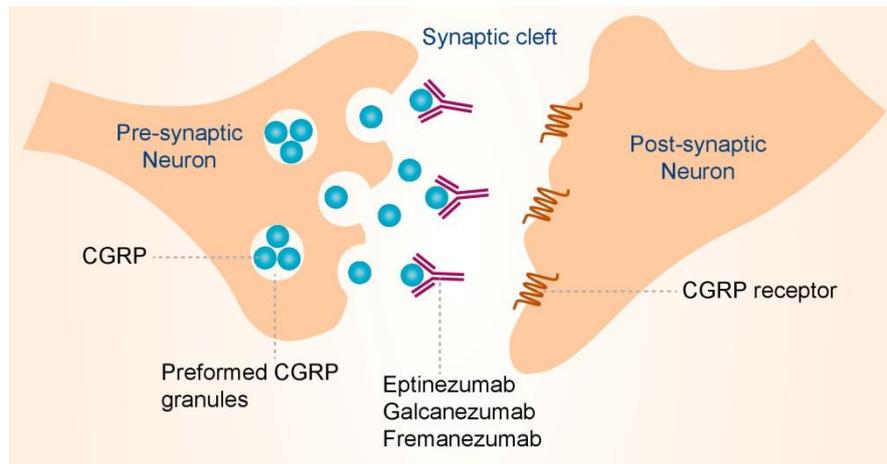


Figure n°29 : Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux dirigés contre le CGRP[115].

Bien qu'ils visent le même ligand, le taux d'association/dissociation du complexe mAb/ligand varie selon l'anticorps employé, ce qui peut avoir un impact sur l'activité thérapeutique de ce dernier.

(1) Eptinezumab

L'éptinezumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 qui, contrairement au fremanezumab et au galcanezumab, possède des régions hypervariables tirées du lapin[116].

De plus, contrairement aux 3 autres mAb développés dans la migraine, il a été développé dans des cellules de levure *Pichia pastoris* par la technologie de l'ADN recombinant et il est le seul à devoir être administré en intraveineux, ce qui est un inconvénient car le patient ne peut pas se l'injecter lui-même.

L'éptinezumab se lie de manière sélective aux isoformes α et β du CGRP et les empêche d'activer leurs récepteurs. Il agit rapidement et de façon prolongée, ce qui peut être expliqué par une liaison et donc une inactivation rapide du CGRP, puis une dissociation lente du complexe[77].

Son pic de concentration plasmatique est atteint rapidement, à la fin de la perfusion de 30 minutes ou d'une heure.

Son temps de demi-vie est d'environ 27 jours.

→ **Étude clinique menée par Ashina et al.[117]**

L'étude clinique de phase III PROMISE-1 randomisée, contrôlée et en double aveugle menée par Ashina et al.[117] entre septembre 2015 et décembre 2017 avait pour but de déterminer l'efficacité et la sécurité de l'éptinezumab dans la prophylaxie de la migraine épisodique. Pour être inclus dans cette étude multicentrique (84 sites), les participants ont dû arrêter de prendre leurs traitements de fond habituels.

Les patients éligibles se sont vu assigner aléatoirement un traitement parmi l'éptinezumab 30 mg, 100 mg, 300 mg ou un placebo.

La phase de traitement a duré 56 semaines, divisées en deux périodes : la période d'efficacité et de sécurité primaires jusqu'à la semaine 24, puis la période de sécurité à long terme. Le traitement a été injecté en perfusion IV trimestriellement, à savoir : au jour 0, puis aux semaines 12, 24 et 36.

Tous les jours, les patients ont dû renseigner un carnet de bord électronique (qu'ils aient ou non des céphalées ou des crises de migraine) jusqu'à la semaine 48. Ils avaient le droit de prendre des traitements de crise comme par exemple des triptans ou des dérivés de l'ergot du seigle.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était l'évolution du nombre mensuel de jours de crise de migraine par rapport à la fréquence de base, entre les semaines 1 et 12.

Les critères secondaires comprenaient le taux de patients répondeurs d'au moins 75 % entre les semaines 1 et 4, puis entre les semaines 1 et 12 ; le taux de patients répondeurs d'au moins 50 % entre les semaines 1 et 12 ; le pourcentage de patients ayant une crise le lendemain de la première injection.

Au total, 223 patients ont reçu au moins une injection d'éptinezumab 30 mg, 221 une injection de 100 mg, 222 une injection de 300 mg et 222 de placebo.

De base, le nombre mensuel de jours de crise de migraine était en moyenne de 8,7 jours par mois. Entre les semaines 1 à 12, l'éptinezumab aux doses de 100 et 300 mg a montré respectivement une différence significative de -0,69 et -1,11 jour par rapport au placebo (réduction de 3,2 jours).

Pour les dosages 30, 100, 300 mg d'eptinezumab et pour le placebo :

- Le taux de patients répondeurs d'au moins 75 % entre les semaines 1 et 4 était respectivement de 30,0 %, 30,8 %, 31,5 % contre 20,3 %.
- Le taux de patients répondeurs d'au moins 75 % entre les semaines 1 et 12 était respectivement de 24,7 %, 22,2 %, 29,7 % contre 16,2 %.
- Le taux de patients répondeurs d'au moins 50 % entre les semaines 1 et 12 était respectivement de 50,2 %, 49,8 %, 56,3 % contre 37,4 %.

Quels que soient les semaines d'évaluation et le dosage, le traitement par eptinezumab a donné significativement de meilleurs taux de patients répondeurs que le placebo.

On constate un effet préventif important de l'eptinezumab dans les premières semaines suivant la première injection, qui se normalise par la suite. Cela est reflété par le taux de crises apparaissant le lendemain de la première injection. De base, en prenant en compte tous les patients, la moyenne quotidienne était de 30,7 % de patients ayant une crise. Le lendemain de la première injection, on constate un effet préventif de l'eptinezumab, avec une moyenne de 17,3 % pour le groupe 30 mg, 14,8 % pour le groupe 100 mg et 13,9 % pour le groupe 300 mg contre 22,5 % pour le groupe placebo.

59,7 % de patients ont eu au moins un effet indésirable apparu suite à l'introduction du traitement, avec une répartition relativement équitable entre les groupes et sans influence de la dose injectée. Les plus fréquents étaient l'infection des voies respiratoires (apparus en moyenne chez 9,7 % des patients), une rhinopharyngite (6,4 %) et une sinusite (4,3 %). Les effets indésirables directement liés au traitement sont apparus chez 12,6 % des patients des groupes eptinezumab et 8,6 % du groupe placebo, les plus fréquents étant des nausées (1,6 % des patients) et de la fatigue (1,4 %). Les effets indésirables graves se sont chiffrés à 1,9 % des patients, sans qu'ils soient attribuables au traitement.

L'incidence d'anticorps anti-eptinezumab était maximale à la 24ème semaine (surtout dans les groupes eptinezumab 100 et 300 mg, avec une moyenne de 18 % de patients), puis a diminué jusqu'à la 56ème semaine avec entre 4 et 7 % dans chaque groupe.

Neutralisants ou pas, ils n'ont pas eu d'incidence sur le profil de sécurité ou l'efficacité de l'eptinezumab.

Globalement, et c'est une des limites de cette étude, le placebo a eu des bons taux de réponse, ce qui peut être expliqué entre autres par l'effet de nouveauté de ce type de traitement et le nombre de bras eptinezumab qui augmente les espérances du patient en raison des plus grandes chances d'être traité par la molécule d'essai.

Au final, l'eptinezumab aux doses de 100 et 300 mg a montré respectivement une différence significative de -0,69 et -1,11 jour par rapport au placebo dans la réduction du nombre mensuel de jours de crise. Les taux de patients répondeurs d'au moins 75 % et 50 % à 12 semaines sont cohérents avec ceux obtenus dans l'étude de phase II précédant cette étude[118]. L'eptinezumab a un effet préventif significatif qui se manifeste dès le début de l'injection et qui se poursuit dans une moindre mesure durant les 3 mois couverts par l'injection. Le bon profil de tolérance et l'injection trimestrielle sont des éléments qui pourraient favoriser l'observance du traitement par eptinezumab.

L'étude clinique de phase III PROMISE-2 randomisée, contrôlée et en double aveugle menée par Lipton et al.[119] entre novembre 2016 et avril 2018 a quant à elle évalué l'efficacité et la sécurité de l'eptinezumab dans la prophylaxie de la migraine chronique. Pour des critères d'évaluation similaires à ceux de PROMISE-1, les dosages 100 mg et 300 mg d'eptinezumab ont également montré une supériorité significative (différence respective de -2,1 et -2,6 jours par rapport au placebo), avec une tolérance satisfaisante. Néanmoins, les personnes présentant une maladie cardiovasculaire ou toute autre pathologie jugée comme non négligeable ont été exclues de la participation à l'étude, ce qui signifie que les résultats ne peuvent être extrapolés aux patients présentant certaines comorbidités.

En juin 2020, dans une analyse en sous-groupes post-hoc chez les participants de PROMISE-2 combinant une migraine chronique et des céphalées par abus médicamenteux (431 patients sur 1072), sur une période de 6 mois, pour la moitié des patients le traitement par eptinezumab a réduit l'utilisation des traitements de crise en dessous du seuil de l'abus et a résolu complètement les céphalées par abus médicamenteux[120].

L'éptinezumab aux doses 100 et 300 mg a ainsi donné des résultats significatifs dans la migraine épisodique et chronique, avec une réduction du nombre mensuel de jours de crise, une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de crise chez la moitié des patients, un effet préventif rapide grâce à l'injection IV, prolongé et un bon profil de sécurité. Son administration se limitant à 4 injections par an est un avantage conséquent dans l'observance du traitement.

En février 2020, sur la base des données recueillies par les études PROMISE, la FDA a octroyé une AMM à VYEPTI® (Titulaire : Lundbeck, qui a acquis Alder BioPharmaceuticals en octobre 2019, à l'origine du développement du médicament) dans le traitement préventif de la migraine, en recommandant une dose trimestrielle de 100 mg (ou 300 mg si besoin) par perfusion IV.

(2) Fremanezumab

Le fremanezumab est un anticorps monoclonal de type IgG2 humanisé dérivé d'un précurseur murin, qui se lie de manière sélective aux isoformes α et β du CGRP. Après injection sous-cutanée, la concentration maximale sanguine est atteinte en 5 à 7 jours. Sa demi-vie d'environ 31 jours est la plus longue comparée à celle des autres mAb.

→ **Étude clinique menée par Dodick et al.**[121]

L'étude clinique de phase III multicentrique (123 sites), randomisée, contrôlée et en double aveugle menée par Dodick et al.[121] entre février 2016 et janvier 2017 avait pour but de déterminer l'efficacité et la sécurité du fremanezumab dans la prophylaxie de la migraine épisodique. Pendant la période de traitement de 12 semaines, parmi les participants qui ont complété l'étude : 287 ont reçu 225 mg de fremanezumab une fois par mois, 288 ont reçu 675 mg de fremanezumab une fois en début d'étude et 290 un placebo une fois par mois.

Le fremanezumab a rempli le critère principal d'évaluation de l'étude. De base, le nombre mensuel de jours de crise de migraine était en moyenne de 9,1 jours par mois. Entre les semaines 1 à 12, le fremanezumab aux doses de 225 mg une fois par mois et 675 mg en

une fois a montré respectivement une différence significative de -1,5 et -1,3 jour par rapport au placebo (réduction de 2,2 jours). Entre les semaines 1 à 4, cette différence était respectivement de -1,8 et -1,6 jour. On peut donc constater un effet préventif rapide du fremanezumab, qui se normalise néanmoins les semaines suivantes. La figure n°30 illustre ces différences.

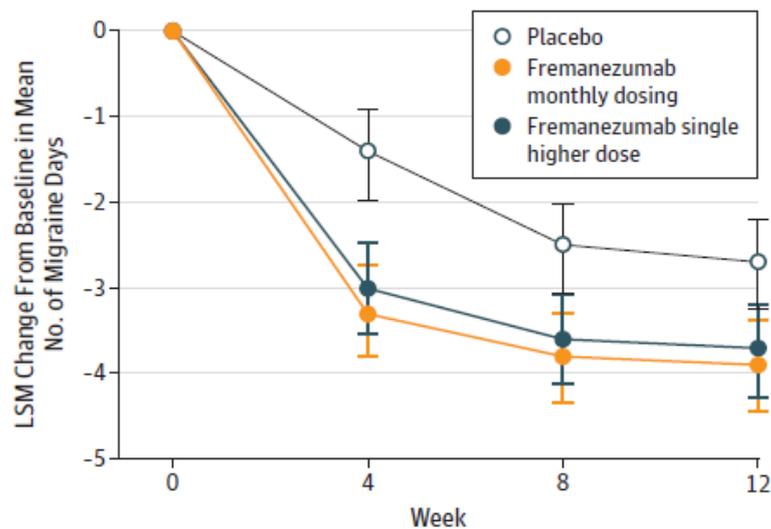


Figure n°30 : Réduction du nombre mensuel de jours de crise par rapport à la fréquence de base[121].

Entre les semaines 1 à 12, 47,7 % des patients du groupe 225 mg et 44,4 % des patients du groupe 675 mg (dose unique) ont vu leur nombre mensuel de jours de crise réduits d'au moins 50 %, contre 27,9 % du groupe placebo.

Concernant la réduction de l'utilisation des traitements de crise (en moyenne 7,8 jours par mois au départ), le fremanezumab aux dosages 225 mg et 675 mg (dose unique) a montré respectivement une différence significative de -1,4 et -1,3 jour par rapport au placebo (réduction de 1,6 jour).

66 % des patients des groupes fremanezumab contre 58 % du groupe placebo ont eu au moins un effet indésirable. Les réactions au point d'injection, parmi lesquelles les plus fréquentes étaient des douleurs, érythèmes, indurations ou ecchymoses. L'examen des signes vitaux n'a rien montré de particulier, et seulement 4 patients du groupe fremanezumab 225 mg ont développé des anticorps anti-fremanezumab, sans conséquence.

Parmi les avantages de cette étude, on peut citer l'inclusion d'une dose trimestrielle sous-cutanée (675 mg), utile pour améliorer l'observance. De plus, certains patients ont continué à prendre leur traitement de fond habituel en parallèle, et aucune interaction médicamenteuse n'a été remarquée.

Néanmoins, de nombreuses limites jalonnent cette étude, comme l'exclusion des patients en échec thérapeutique avec plus de deux traitements de fond, de ceux ayant des céphalées chroniques quotidiennes ou certaines comorbidités (comme un syndrome coronarien aigu) ; la migraine avec aura n'a pas été évaluée par ailleurs.

Au final, le fremanezumab aux dosages 225 mg une fois par mois et 675 mg en une fois a montré une différence significative de -1,5 et -1,3 jour par rapport au placebo dans la réduction du nombre mensuel de jours de crise, avec une tolérance satisfaisante. De bons résultats ont également été obtenus sur 12 semaines dans la migraine chronique grâce à l'étude de Silberstein et al.[122], avec respectivement pour l'injection mensuelle (675 mg au départ puis 225 mg aux semaines 4 et 8) et l'injection trimestrielle (une seule dose de 675 mg) une différence de -2,1 et -1,8 jours par rapport au placebo.

→ **Étude clinique menée par Ferrari et al.**[123]

L'étude clinique de phase IIIb FOCUS, randomisée, contrôlée et en double aveugle menée par Ferrari et al.[123] entre novembre 2017 et juillet 2018 avait pour but de déterminer sur 12 semaines l'efficacité et la tolérance du fremanezumab dans la prophylaxie de la migraine (épisode et chronique) chez des patients en échec de 2 à 4 traitements de fond.

Sur les 838 participants, 283 ont reçu au moins une dose mensuelle de fremanezumab (un patient migraineux chronique recevait 675 mg au départ puis 225 mg aux semaines 4 et 8 ; un patient migraineux épisodique recevait 225 mg à chaque début de mois), 276 ont reçu au moins une dose trimestrielle (675 mg au départ puis un placebo aux semaines 4 et 8) et 279 au moins un placebo (donné à chaque début de mois).

Sur 12 semaines, le fremanezumab aux doses mensuelle et trimestrielle a montré une différence significative de respectivement -3,5 et -3,1 jours par rapport au placebo (réduction de 0,6 jour par mois) dans la réduction du nombre mensuel de jours de crise. Cet écart est grandement supérieur à ceux trouvés dans les autres études sur les mAb. Le faible résultat du placebo peut éventuellement s'expliquer par la sévérité de la maladie des participants. Dans un sous-groupe de patients ayant pris sans succès du topiramate, le fremanezumab a montré sa supériorité au médicament antiépileptique alors que ce dernier est reconnu dans le traitement de fond de la migraine. L'efficacité était similaire entre les patients migraineux chroniques et épisodiques.

Après la FDA en septembre 2018, l'EMA a autorisé en mars 2019 la commercialisation de l'AJOVY® (Titulaire : Teva) au dosage de 225 mg sous forme de solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, dans la prévention de la migraine chez l'adulte présentant au minimum 4 jours de crise par mois. L'injection sous-cutanée peut être mensuelle ou bien trimestrielle (dose de 675 mg dans ce cas).

(3) Galcanezumab

Le galcanezumab est un anticorps monoclonal de type IgG4 humanisé qui se lie au CGRP avec une forte affinité et une grande sélectivité. Après injection sous-cutanée, il atteint sa concentration plasmatique maximale en 5 jours et sa demi-vie est d'environ 27 jours.

→ **Étude clinique menée par Stauffer et al.**[124]

L'étude clinique EVOLVE-1 de phase III multicentrique (90 sites), randomisée, contrôlée et en double aveugle menée par Stauffer et al.[124] entre janvier 2016 et mars 2017 avait pour but de déterminer la supériorité du galcanezumab sur le placebo dans la prophylaxie de la migraine épisodique avec ou sans aura. La période de traitement a duré 6 mois et les patients ont été suivis jusqu'à 5 mois après leur dernière injection.

Parmi les 703 participants ayant complété l'étude, une fois par mois et par voie sous-cutanée : 177 ont reçu 120 mg de galcanezumab (excepté le premier mois avec une dose de charge de 240 mg), 175 ont reçu 240 mg de galcanezumab et 351 ont reçu un placebo.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était de vérifier si au moins une injection de galcanezumab était supérieure au placebo dans la réduction du nombre mensuel de jours de crise. Sur 6 mois, le galcanezumab aux doses 120 et 240 mg a obtenu respectivement une différence moyenne de -1,9 et -1,8 jour par rapport au placebo (réduction de 2,8 jours). Son effet s'est mis en place dès le 1er mois.

Concernant la réduction du nombre mensuel de jours d'utilisation des traitements de crise, le galcanezumab aux doses 120 et 240 mg a montré respectivement une différence significative de -1,8 et -1,6 jour par rapport au placebo (réduction de 2,2 jours).

Sur la durée des 6 mois, 20,5 % des patients du groupe 120 mg et 19,2 % du groupe 240 mg contre 8,9 % du groupe placebo ont obtenu chaque mois une réduction d'au moins 50 % de leur nombre mensuel personnel de jours de crise.

Suite à l'instauration du traitement, les réactions au point d'injection étaient les effets indésirables les plus fréquents. À la fin de la phase de traitement, une infection des voies respiratoires supérieures a émergé chez 3 % des participants (taux similaire dans tous les groupes). L'examen des signes vitaux était normal, si ce n'est la pression artérielle diastolique du groupe 240 mg qui était basse au 6^{ème} mois comparé au placebo, sans conséquence clinique. Les rares anticorps anti-galcanezumab développés n'ont pas diminué l'activité thérapeutique du médicament d'étude.

La durée de traitement de 6 mois est un des avantages de cette étude, permettant une meilleure évaluation de la durabilité de la réponse au traitement.

En parallèle, l'étude EVOLVE-2 menée par Skljarevski et al.[125] également dans la migraine épisodique a confirmé ces résultats, avec une différence respective de -2 et -1,9 jours du galcanezumab aux doses mensuelles de 120 et 240 mg par rapport au placebo (réduction de 2,3 jours du nombre mensuel de jours de crise).

Dans une analyse ultérieure de sous-groupes des études EVOLVE, il a été montré un plus grand écart entre l'efficacité du galcanezumab et celle du placebo chez les patients qui avaient un historique d'échec thérapeutique avec un ou plusieurs traitements de fond oraux[126].

Après un an de traitement, le galcanezumab a montré un profil de sécurité et de tolérance favorable dans la migraine épisodique et chronique, même chez les patients à risque cardiovasculaire[127].

Après la FDA en septembre de la même année, l'EMA a autorisé en novembre 2018 la commercialisation d'EMGALITY® (Titulaire : Eli Lilly) dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours mensuels de crise, sous la forme de solution injectable en stylo prérempli et seringue préremplie (visible en figure n°31) contenant 120 mg de galcanezumab, à injecter par voie sous-cutanée. La posologie recommandée est de 240 mg le premier mois, puis 120 mg les suivants. Il ne peut être prescrit que par un neurologue.

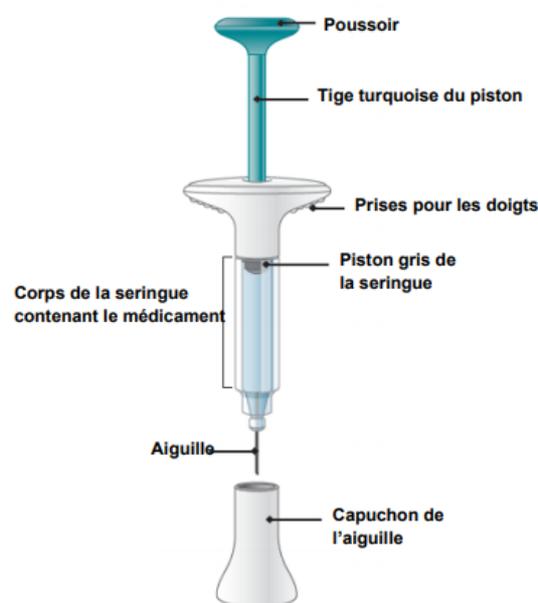


Figure n°31 : Éléments de la seringue préremplie EMGALITY®[128].

En juin 2020, la commission de la transparence de la HAS a rendu un avis sur EMGALITY®, jugeant qu'il n'apportait pas de progrès dans la prise en charge de la migraine.

Sa place dans la stratégie thérapeutique de la migraine se situerait dans la migraine sévère, uniquement chez des patients avec au minimum 8 jours de crise par mois, après échec de deux traitements de fond et sans antécédent cardiovasculaire. En France, il ne pourrait donc être remboursé que chez les patients remplissant ces critères[129].

L'étude REBUILD, dont les résultats sont attendus pour 2023, est actuellement menée pour évaluer l'efficacité du galcanezumab dans la migraine épisodique chez les enfants et adolescents de 7 à 17 ans[130].

Les trois anticorps monoclonaux dirigés contre le ligand (CGRP) ont montré des résultats encourageants et similaires, ainsi qu'une efficacité rapide qui se poursuit sur plusieurs semaines. Par le biais de la voie IV, l'effet de l'éptinezumab est même visible dès le lendemain de l'injection. Étant donné que le CGRP est ubiquitaire, les conséquences de son blocage à long terme restent encore à étudier sérieusement, notamment sur les fonctions cardiovasculaire, gastro-intestinale et osseuse. Néanmoins, l'inactivation du CGRP et non de son récepteur laisse libre court aux hormones que sont l'adrénomédulline et l'amyline pour exprimer leurs fonctions grâce à l'activation du récepteur du CGRP, ce qui pourrait entre autres avoir un effet positif sur l'hypertension artérielle[131].

Les anticorps monoclonaux dirigés contre le CGRP ou son récepteur sont sans conteste une avancée majeure dans la prophylaxie de la migraine épisodique et chronique. Globalement, aucun n'a montré de résultats d'efficacité ou de sécurité supérieurs aux autres[82]. Sur 3 mois, ils réduisent en moyenne le nombre mensuel de jours de migraine d'environ 1 à 2 jours de plus que le placebo (voire 3 à 4 jours pour les patients en échec thérapeutique) et d'également 1 à 2 jours la prise de médicaments de crise. Le score MIDAS est amélioré pour chacune des molécules.

Les premiers résultats à long terme semblent montrer un effet thérapeutique qui se maintient au fil des mois, avec une amélioration de la qualité de vie des patients, sans nouvelles données inquiétantes de tolérance, notamment du côté des risques

cardiovasculaires[132]. L'erenumab sur 4 ans et demi a même montré des résultats spectaculaires avec un tiers des patients qui n'ont plus de crises de migraine.

L'efficacité des mAb après l'arrêt du traitement a été peu évaluée. 12 semaines après la sortie de leurs études respectives, des patients ayant reçu auparavant de l'erenumab ou du galcanezumab contre la migraine chronique voyaient encore leur nombre mensuel de jours de crise globalement réduit[133].

La haute sélectivité des mAb joue certainement un rôle dans leur bonne tolérance globale. Leur immunogénicité relative ne semble pas avoir d'impact sur leur efficacité ni leur sécurité.

Dans la stratégie thérapeutique actuelle du traitement de fond de la migraine, le recours à la prise quotidienne et l'apparition d'effets indésirables sont des freins à l'observance du patient et automatiquement à l'efficacité réelle des médicaments oraux. En effet, environ 80 % des patients arrêtent de prendre les médicaments classiques à cause d'une mauvaise tolérance, et même chez ceux avec une tolérance acceptable, seulement 1 patient sur 5 est totalement observant sur une année complète[77]. Non seulement la longue demi-vie des mAb permet une administration mensuelle ou trimestrielle et donc une meilleure observance, mais ils ne requièrent également quasiment aucune adaptation de la dose et ont un effet plus rapide.

Néanmoins, les résultats des études cliniques suggèrent qu'environ 40 à 50 % des patients ne sont pas répondeurs au mAb[134]. De plus, leur incapacité à traverser la barrière hémato-encéphalique semble être un frein au soulagement des symptômes d'aura[82], et leur efficacité à long terme sur des patients ayant des comorbidités reste à évaluer plus sérieusement. Sans étude à l'appui, leur usage chez l'enfant, l'adolescent et la femme enceinte doit être évité dans la mesure du possible.

Enfin, la comparaison avec les traitements de fond existants est difficile étant donné que les études cliniques sur les mAb ont été menées dans un but réglementaire. Une étude comparative avec les traitements actuels, qui sont oraux, ne permettrait pas de mener une étude à l'aveugle. Ainsi, les résultats des études menées sur les mAb après échec de multiples autres traitements de fond sembleraient être les plus informatifs cliniquement. Cela explique sans doute pourquoi les directives de l'European headache federation et de l'American Headache Society recommandent, parmi d'autres critères, d'entamer un traitement par anticorps monoclonal uniquement après échec (inefficacité ou mauvaise

tolérance) de deux traitements de fond oraux[135,136]. Si l'on se fie par ailleurs aux recommandations similaires de la HAS sur l'erenumab et le galcanezumab, au vu de leur coût élevé, de leur efficacité relative et de la haute prévalence de la migraine, en France la prescription des anticorps monoclonaux ciblant le CGRP ou son récepteur sera probablement réservée aux neurologues et uniquement après échec de deux autres traitements de fond.

D. Autres pistes de traitement médicamenteux

1. Anticorps ciblant le PACAP ou son récepteur

Le PACAP (Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) est un neuropeptide appartenant à une superfamille qui comprend entre autres le glucagon, la sécrétine et le peptide vasoactif intestinal (VIP), avec lequel il partage des similitudes structurelles. Il existe sous deux isoformes, le PACAP38 (formé de 38 acides aminés) qui est prévalent (90 % du PACAP dans les tissus de mammifères) et le PACAP27 (27 acides aminés). Le PACAP est pléiotropique, présent dans le système respiratoire, intestinal, urinaire et il est impliqué dans une pléthore de processus par l'intermédiaire du système nerveux central et périphérique, comme le contrôle des rythmes circadiens, l'apprentissage et la mémoire, la reproduction ou encore le stress. Il a aussi des effets anti-apoptotiques, neurotrophiques et est impliqué dans le développement cérébral. Enfin, c'est un agent vasodilatateur puissant[137]. Le PACAP provoque ses effets en se fixant sur 3 récepteurs couplés aux protéines G : PAC₁, VPAC₁ et VPAC₂. Leur activation stimule une adénylate cyclase et mène à la production d'une grande quantité d'AMPc.

Le rôle du PACAP dans la physiopathologie de la migraine est encore imprécis. Présent dans le système trigémino-vasculaire (noyau caudal, ganglion trigéminal...) mais également dans l'hypothalamus et la vascularisation des méninges, il jouerait un rôle dans l'inflammation neurogène, la modulation des neurones nociceptifs et la sensibilisation centrale migraineuse[137]. Il pourrait également provoquer la dégranulation mastocytaire au niveau de la dure-mère et donc la libération de médiateurs pro-inflammatoires, ce qui entretiendrait l'inflammation neurogène et exacerberait la migraine. En outre, son taux plasmatique est élevé lors de la phase de céphalée et diminue lors de sa résolution.[138] Ses 3 récepteurs sont par ailleurs exprimés dans des zones-clés telles que le ganglion trigéminal

ou les vaisseaux sanguins de la dure-mère. Il est à noter que le PACAP et le VIP ont tous deux une affinité pour les récepteurs VPAC₁ et VPAC₂, mais que seul le PACAP active le récepteur PAC₁. Et comme il a été montré que l'injection de PACAP38 provoque des crises de céphalées semblables à celles de la migraine, mais pas l'injection de VIP, les recherches sur la migraine se sont naturellement portées sur le PACAP et le récepteur PAC₁[139].

Actuellement, deux anticorps monoclonaux sont en développement : ALD1910, qui cible le ligand (PACAP), et AMG-301, qui cible le récepteur PAC₁. Leur mécanisme d'action est schématisé sur la figure n°32.

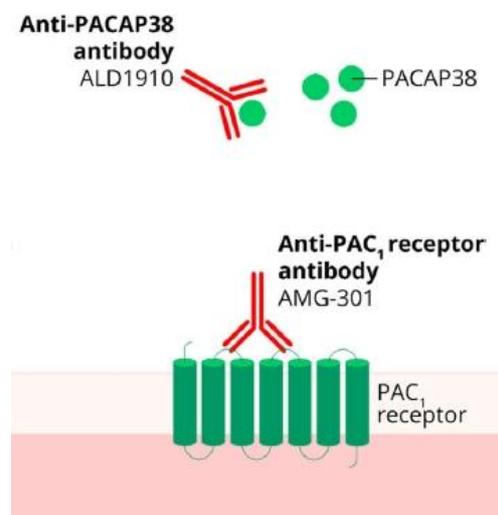


Figure n°32 : Anticorps dirigés contre le PACAP38 et son récepteur PAC₁[134].

ALD1910 a été développé dans la prophylaxie de la migraine et a passé les études précliniques. En fixant le PACAP38, il le neutralise et l'empêche de se lier à ses trois récepteurs (un quelconque rôle additionnel des récepteurs VPAC₁ et VPAC₂ n'est pas exclu), inhibant ses voies de signalisation intracellulaire[140].

Fin 2019, le laboratoire Alder BioPharmaceuticals (racheté depuis par Lundbeck) a commencé les études de phase I sur ALD1910 dans la prévention de la migraine, dont les résultats sont attendus avant la fin de l'année 2020[141].

Lors d'une étude préclinique, un anticorps dirigé contre le récepteur PAC₁ a montré chez le rat une inhibition de l'activité neuronale au niveau trigéminal comparable à celle

obtenue avec les triptans[142]. Actuellement, AMG-301 est évalué en étude clinique de phase II dans la prophylaxie de la migraine et les résultats préliminaires tardent à être révélés par Amgen[143].

Il n'est aujourd'hui pas établi si l'inhibition du PACAP38 a un effet synergétique ou bien seulement complémentaire de celui de l'inhibition du CGRP. Par ailleurs, les éventuels effets néfastes d'un blocage à long terme des voies de signalisation du PACAP restent à étudier.

2. Inhibiteurs de la NO-synthase

Le monoxyde d'azote (NO) est une molécule gazeuse endogène de signalisation impliquée dans de nombreux processus physiologiques, notamment le tonus vasculaire, la neurotransmission ou encore les mécanismes de défense immunitaire[144]. Synthétisé entre autres dans l'endothélium et dans les neurones, il a un rôle vasodilatateur et peut moduler le signal nociceptif, ce qui sous-tend son implication dans la physiopathologie de la migraine[145]. La NO-synthase (NOS) est l'enzyme responsable de la synthèse du NO, elle est présente dans l'organisme sous trois isoformes : NOS neuronale (nNOS), NOS endothéliale (eNOS) et NOS inductible (iNOS).

Depuis les années 2000, le ciblage du NO par l'intermédiaire d'inhibiteurs de la NO-synthase a été largement exploré. Des inhibiteurs non sélectifs des NOS ont montré des résultats dans le soulagement des céphalées supérieures à ceux du placebo, mais ils étaient accompagnés d'effets indésirables cardiovasculaires dont une augmentation de la pression artérielle, certainement dus à l'interférence avec le rôle primordial de l'eNOS dans la régulation cardiovasculaire. Dans des études préliminaires, le ciblage sélectif du nNOS par un inhibiteur seul ou en association avec un triptan suggère une efficacité dans le traitement de la crise de migraine avec et sans aura[146].

Par ailleurs, le NO est un activateur direct du récepteur-canal TRPA1 (Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1), protéine qui est une cible potentielle d'antagonistes étant donné qu'elle peut être activée par de nombreuses molécules au pouvoir déclencheur de céphalées[147].

De nombreuses cibles potentielles émergent régulièrement dans le vaste domaine de recherche qu'offre la migraine. Parfois leur développement est couronné de succès, parfois non. Quelques pistes ont été abandonnées suite à un manque de preuve de leur efficacité lors des études cliniques, comme le ciblage du canal TRPV1 (Transient receptor potential vanilloïde 1), de la substance P ou de l'orexine. Parmi les autres pistes médicamenteuses toujours à l'étude, on pourra citer les antagonistes des récepteurs du glutamate, les inhibiteurs de la FAAH (Fatty acid amide hydrolase) ou encore les inhibiteurs des canaux potassiques ATP-dépendants, pistes qui n'ont pas été traitées ici par manque de travaux de recherche sur ces sujets.

CONCLUSION

La migraine est une maladie extrêmement complexe, multifactorielle et sa physiopathologie reste aujourd'hui largement à explorer pour déchiffrer complètement les mécanismes qui régissent cette pathologie.

Depuis ces vingt dernières années, le développement combiné des gepants, des ditans et surtout des anticorps monoclonaux anti-CGRP est une des plus grandes avancées dans le domaine du traitement de la migraine. Ces molécules variées ont prouvé leur efficacité, les unes dans le traitement de la crise, les autres dans le traitement de fond. Elles vont permettre d'étoffer l'arsenal thérapeutique à la disposition des prescripteurs dans une maladie particulièrement répandue, invalidante et aux traitements à l'efficacité très hétérogène en fonction des patients.

Lorsqu'ils seront inefficaces ou contre-indiqués en raison de facteurs cardiovasculaires, les triptans, auparavant unique classe médicamenteuse spécifique de la crise, seront désormais épaulés par le lasmiditan, l'ubrogepant et le rimegepant.

Quant aux anticorps monoclonaux dirigés contre le CGRP ou son récepteur développés dans la prévention de la migraine, ils ne sont certes pas la panacée tant espérée, mais ils ont obtenu des résultats corrects dans la réduction du nombre mensuel de jours de crise avec un profil de sécurité favorable. De plus, leur fréquence d'administration, mensuelle voire trimestrielle, est un atout majeur pour améliorer considérablement l'observance des patients, souvent très faible avec les traitements oraux. Malheureusement, leur coût élevé et leur efficacité relative les placent assez bas dans la stratégie thérapeutique, la HAS n'ayant recommandé l'usage de l'erenumab et du galcanezumab qu'après échec d'au moins deux traitements de fond oraux.

Au vu des résultats des études cliniques, environ 40 à 50 % des patients ne répondent pas aux anticorps monoclonaux, c'est pourquoi il serait intéressant d'identifier des biomarqueurs, aujourd'hui encore inconnus, qui pourraient potentiellement aider à prédire la sensibilité à ces molécules.

De plus, étant donné que les traitements ciblant le CGRP agissent préférentiellement au niveau du système nerveux périphérique, il n'est pas exclu que l'identification de récepteurs du CGRP au niveau central permette d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202
2. G. Leiba et al. Socio-economic impact of severe migraine in France: study in patients with at least 8 days of headache per month. Abstracts 4th EAN Congress Lisbon 2018: EPO1050.
3. Aly S, Emery C, Fagnani F, Gourmelen J, Mahieu N, Leiba G, et al. Fardeau et coût de la migraine en France : une analyse de la base de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2018;66:S206-7. DOI: 10.1016/j.respe.2018.04.037
4. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1211-59. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
5. [En ligne]. La migraine | Fédération Française de Neurologie [cité le 28 mars 2020]. Disponible: <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/la-migraine>
6. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lantéri-Minet M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology*. 2002;59(2):232-7. DOI: 10.1212/WNL.59.2.232
7. Lanteri-Minet M, Valade D, Géraud G, Lucas C, Donnet A. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. *Revue Neurologique*. 2013;169(1):14-29. DOI: 10.1016/j.neurol.2012.07.022
8. [En ligne]. Migraine | Inserm - La science pour la santé [cité le 5 avril 2020]. Disponible: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine>
9. Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Chautard M, Lucas C. Migraine and Probable Migraine — Results of FRAMIG 3, a French Nationwide Survey Carried out According to the 2004 IHS Classification. *Cephalalgia*. 2005;25(12):1146-58. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2005.00977.x
10. Donnet A, Demarquay G, Ducros A, Geraud G, Giraud P, Guegan-Massardier E, et al. Recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'algie vasculaire de la face. *Revue Neurologique*. 2014;170(11):653-70. DOI: 10.1016/j.neurol.2014.03.016
11. Ducros A. Migraine et céphalée de tension : ce que doit connaître le rhumatologue. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2013;80(1):38-43. DOI: 10.1016/j.monrhu.2012.08.001
12. Lantéri-Minet M, Demarquay G, Alchaar H, Bonnin J, Cornet P, Douay X, et al. 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 : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. 2014;15(5):216-31. DOI: 10.1016/j.douler.2014.06.008
13. [En ligne]. Les phases de la migraine - Le prodrome et l'aura — Migraine Buddy [cité le 8 mai 2020]. Disponible: <https://migrainebuddy.com/fr/migrainenews/2018/12/5/les-phases-de-la-migraine-le-prodrome-et-laura>
14. Bray NN, Heath A, Militello J. Migraine: Burden of disease, treatment, and prevention. *Osteopathic Family Physician*. 2013;5(3):116-22. DOI: 10.1016/j.osfp.2013.01.004
15. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *The Lancet Neurology*. 2018;17(2):174-82. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30435-0
16. Dodick DW. Migraine. *The Lancet*. 2018;391(10127):1315-30. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30478-1
17. Ducros A. Migraine. *EMC - Neurologie*. 2006;3(1):1-15. DOI: 10.1016/S0246-0378(06)39459-6
18. Qubty W, Patniyot I. Migraine Pathophysiology. *Pediatric Neurology*. 2020;S0887899420300485. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.12.014
19. Ducros A. Génétique de la migraine. *Revue Neurologique*. 2013;169(5):360-71. DOI: 10.1016/j.neurol.2012.11.010

20. Todd C, Lagman-Bartolome AM, Lay C. Women and Migraine: the Role of Hormones. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(7):42. DOI: 10.1007/s11910-018-0845-3
21. Wells RE, Turner DP, Lee M, Bishop L, Strauss L. Managing Migraine During Pregnancy and Lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(4):40. DOI: 10.1007/s11910-016-0634-9
22. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain.* 2014;15(1):2. DOI: 10.1186/1129-2377-15-2
23. Cappy H, Lucas C, Catteau-Jonard S, Robin G. Migraine et contraception. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2015;43(3):234-41. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2015.01.006
24. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol.* 1990;28(6):791-8. DOI: 10.1002/ana.410280610
25. Léger S. [En ligne]. Nerf trijumeau, figure 5.1 | Le monde en images [cité le 6 juin 2020]. Disponible: <http://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=91658>
26. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain.* 2016;139(7):1987-93. DOI: 10.1093/brain/aww097
27. Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *The Lancet Neurology.* 2019;18(8):795-804. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30185-1
28. Hargreaves R, Shephard S. Pathophysiology of Migraine — New Insights. *Can j neurol sci.* 1999;26(3):12-9. DOI: 10.1017/S0317167100000147
29. Pradalier A, Devars Du Mayne J-F. Migraine et troubles digestifs. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2005;29(2):156-61. DOI: 10.1016/S0399-8320(05)80720-1
30. Géraud G. Physiopathologie de la migraine. *Douleur analg.* 2010;23(3):126-32. DOI: 10.1007/s11724-010-0203-y
31. Antonova M, Wienecke T, Olesen J, Ashina M. Prostaglandins in migraine: update. *Current Opinion in Neurology.* 2013;26(3):269-75. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328360864b
32. Diener H, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The Fixed Combination of Acetylsalicylic acid, Paracetamol and Caffeine is more Effective than Single Substances and Dual Combination for the Treatment of Headache: a Multicentre, Randomized, Double-Blind, Single-Dose, Placebo-Controlled Parallel Group Study. *Cephalalgia.* 2005;25(10):776-87. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2005.00948.x
33. Biglione B, Gitin A, Gorelick PB, Hennekens C. Aspirin in the Treatment and Prevention of Migraine Headaches: Possible Additional Clinical Options for Primary Healthcare Providers. *The American Journal of Medicine.* 2020;133(4):412-6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.10.023
34. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and Safety of Acetaminophen in the Treatment of Migraine: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Population-Based Study. *Arch Intern Med.* 2000;160(22):3486. DOI: 10.1001/archinte.160.22.3486
35. [En ligne]. « Surdosage = danger », la nouvelle mention obligatoire pour les boîtes de paracétamol | LCI [cité le 4 juillet 2020]. Disponible: <https://www.lci.fr/sante/surdosage-danger-la-nouvelle-mention-obligatoire-pour-les-boites-de-paracetamol-2126507.html>
36. Décision portant modification de la liste des médicaments de médication officinale mentionnée à l'article R. 5121-202 du code de la santé publique. :2.
37. Lanteri-Minet M, Nachit-Ouinekh F, Mihout B, Slama A, El Hasnaoui A. La migraine en pharmacie d'officine : une étude multi-centrique française. *Revue Neurologique.* 2004;160(4):441-6. DOI: 10.1016/S0035-3787(04)70926-1
38. Ong JY, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics.* 2018;15(2):274-90. DOI: 10.1007/s13311-017-0592-1

39. Lipton R, Bigal M, Goadsby P. Double-Blind Clinical Trials of Oral Triptans Vs Other Classes of Acute Migraine Medication — A Review. *Cephalalgia*. 2004;24(5):321-32. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2003.00690.x
40. Diener H-C, Limmroth V. Advances in pharmacological treatment of migraine. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2001;10(10):1831-45. DOI: 10.1517/13543784.10.10.1831
41. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *The Lancet*. 2001;358(9294):1668-75. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06711-3
42. Huang P-C, Yang F-C, Chang C-M, Yang C-P. Targeting the 5-HT_{1B/1D} and 5-HT_{1F} receptors for acute migraine treatment. Dans: *Progress in Brain Research*. Elsevier; 2020. DOI: 10.1016/bs.pbr.2020.05.010
43. [En ligne]. Suspension d'AMM des médicaments par voie orale contenant : dihydroergotamine, dihydroergocristine, dihydroergocryptine-caféine, nicergoline - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [cité le 7 juillet 2020]. Disponible: <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Suspension-d-AMM-des-medicaments-par-voie-orale-contenant-dihydroergotamine-dihydroergocristine-dihydroergocryptine-cafeine-nicergoline-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
44. [En ligne]. Migraine, névralgie du trijumeau et algies de la face | Collège des Enseignants de Neurologie [cité le 4 juillet 2020]. Disponible: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/migraine-nevralgie-du-trijumeau-algies-face>
45. Danesh A, Gottschalk PCH. Beta-Blockers for Migraine Prevention: a Review Article. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(4):20. DOI: 10.1007/s11940-019-0556-3
46. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, Nickoloff S, Storch D, Jackson W, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. Kwok CS, directeur. *PLoS ONE*. 2019;14(3):e0212785. DOI: 10.1371/journal.pone.0212785
47. Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2017;57(1):165-78. DOI: 10.1111/head.12997
48. [En ligne]. Retrait de l'autorisation de mise sur le marché du Vidora 25 mg (indoramine) -Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [cité le 11 juillet 2020]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Retrait-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-du-Vidora-25-mg-indoramine-Point-d-information>
49. Berilgen M, Bulut S, Gonen M, Tekatas A, Dag E, Mungen B. Comparison of the Effects of Amitriptyline and Flunarizine on Weight Gain and Serum Leptin, C Peptide and Insulin Levels when used as Migraine Preventive Treatment. *Cephalalgia*. 2005;25(11):1048-53. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2005.00956.x
50. Sprenger T, Viana M, Tassorelli C. Current Prophylactic Medications for Migraine and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):313-23. DOI: 10.1007/s13311-018-0621-8
51. [En ligne]. Sibelium® 10 mg, comprimé sécable (flunarizine) - Réévaluation du rapport bénéfice-risque - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [cité le 11 juillet 2020]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Sibelium-R-10-mg-comprime-secable-flunarizine-Reevaluation-du-rapport-benefice-risque-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
52. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*. 2014;34(7):523-32. DOI: 10.1177/0333102413515348
53. [En ligne]. Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM - Séance du jeudi 02 février 2012 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et

- des produits de santé [cité le 11 juillet 2020]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Point-d-information-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-02-fevrier-2012-Communiqué>
54. Lopresti AL, Smith SJ, Drummond PD. Herbal treatments for migraine: A systematic review of randomised-controlled studies. *Phytotherapy Research*. 2020;ptr.6701. DOI: 10.1002/ptr.6701
 55. Diener H, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Zepelin H-HH, on behalf of the Investigators. Efficacy and Safety of 6.25 mg t.i.d. Feverfew CO₂-Extract (MIG-99) in Migraine Prevention — A Randomized, Double-Blind, Multicentre, Placebo-Controlled Study. *Cephalalgia*. 2005;25(11):1031-41. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2005.00950.x
 56. Zargaran A, Borhani-Haghighi A, Salehi-Marzijarani M, Faridi P, Daneshamouz S, Azadi A, et al. Evaluation of the effect of topical chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) oleogel as pain relief in migraine without aura: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurol Sci*. 2018;39(8):1345-53. DOI: 10.1007/s10072-018-3415-1
 57. Anderson N, Borlak J. Hepatobiliary Events in Migraine Therapy with Herbs—The Case of Petadolex, A Petasites Hybridus Extract. *JCM*. 2019;8(5):652. DOI: 10.3390/jcm8050652
 58. Poitevin B. Australian government report on the clinical effectiveness of homeopathy: Analysis and proposals. *La Revue d'Homéopathie*. 2018;9(1):e4-15. DOI: 10.1016/j.revhom.2018.01.019
 59. Derbré S, Lamassiaude-Peyramaure S. Prise en charge alternative de la migraine. *Actualités Pharmaceutiques*. 2011;50(504):46-8. DOI: 10.1016/S0515-3700(11)70913-2
 60. Gu Q, Hou J-C, Fang X-M. Mindfulness Meditation for Primary Headache Pain: A Meta-Analysis. *Chinese Medical Journal*. 2018;131(7):829-38. DOI: 10.4103/0366-6999.228242
 61. Flynn N. Systematic Review of the Effectiveness of Hypnosis for the Management of Headache. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*. 2018;66(4):343-52. DOI: 10.1080/00207144.2018.1494432
 62. Kropp P, Meyer B, Meyer W, Dresler T. An update on behavioral treatments in migraine – current knowledge and future options. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017;17(11):1059-68. DOI: 10.1080/14737175.2017.1377611
 63. Zhang X, Li X, Zhao C, Hu Y, Lin Y, Chen H, et al. An Overview of Systematic Reviews of Randomized Controlled Trials on Acupuncture Treating Migraine. *Pain Research and Management*. 2019;2019:1-12. DOI: 10.1155/2019/5930627
 64. Bruloy E, Sinna R, Grolleau J-L, Bout-Roumazeilles A, Berard E, Chaput B. Botulinum Toxin versus Placebo: A Meta-Analysis of Prophylactic Treatment for Migraine. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2019;143(1):239-50. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005111
 65. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeangette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gerard P, et al. Prevention of migraine by supraorbital transcutaneous neurostimulation using the Cefaly® device (PREMICE): a multi-centre, randomized, sham-controlled trial. *J Headache Pain*. 2013;14(S1):P184, 1129-2377-14-S1-P184. DOI: 10.1186/1129-2377-14-S1-P184
 66. Chou DE, Shnayderman Y, Yugrakh M, Winegarner D, Rowe V, Kuruvilla D, Schoenen J. Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalalgia*. 2019;39(1):3-14. DOI: 10.1177/0333102418811573
 67. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28(2):183-7. DOI: 10.1002/ana.410280213
 68. de Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacology & Therapeutics*. 2020;211:107528. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107528
 69. Clemow DB, Johnson KW, Hochstetler HM, Ossipov MH, Hake AM, Blumenfeld AM. Lasmiditan mechanism of action – review of a selective 5-HT_{1F} agonist. *J Headache Pain*. 2020;21(1):71. DOI: 10.1186/s10194-020-01132-3
 70. Usman HO, Balaban CD. Distribution of 5-HT_{1F} Receptors in Monkey Vestibular and Trigeminal Ganglion Cells. *Front Neurol*. 2016;7. DOI: 10.3389/fneur.2016.00173

71. Rubio-Beltrán E, Labastida-Ramírez A, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Is selective 5-HT_{1F} receptor agonism an entity apart from that of the triptans in antimigraine therapy? *Pharmacology & Therapeutics*. 2018;186:88-97. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.005
72. Ramadan N, Skljarevski V, Phebus L, Johnson K. 5-HT_{1F} Receptor Agonists in Acute Migraine Treatment: A Hypothesis. *Cephalalgia*. 2003;23(8):776-85. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2003.00525.x
73. Lamb YN. Lasmiditan: First Approval. *Drugs*. 2019;79(18):1989-96. DOI: 10.1007/s40265-019-01225-7
74. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, Kuca B, Case MG, Aurora SK, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain*. 2019;142(7):1894-904. DOI: 10.1093/brain/awz134
75. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB, et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology*. 2018;91(24):e2222-32. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006641
76. Lipton RB, Lombard L, Ruff DD, Krege JH, Loo LS, Buchanan A, et al. Trajectory of migraine-related disability following long-term treatment with lasmiditan: results of the GLADIATOR study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):20. DOI: 10.1186/s10194-020-01088-4
77. Pellesi L, Guerzoni S, Pini LA. Spotlight on Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: The Clinical Evidence to Date. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2017;6(6):534-47. DOI: 10.1002/cpdd.345
78. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993;33(1):48-56. DOI: 10.1002/ana.410330109
79. Villalón CM, Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacology & Therapeutics*. 2009;124(3):309-23. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.09.003
80. Banerjee S, Evanson J, Harris E, Lowe SL, Thomasson KA, Porter JE. Identification of specific calcitonin-like receptor residues important for calcitonin gene-related peptide high affinity binding. *BMC Pharmacol*. 2006;6(1):9. DOI: 10.1186/1471-2210-6-9
81. Yuan H, Spare NM, Silberstein SD. Targeting CGRP for the Prevention of Migraine and Cluster Headache: A Narrative Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2019;59(S2):20-32. DOI: 10.1111/head.13583
82. Schoenen J, Manise M, Nonis R, Gérard P, Timmermans G. Monoclonal antibodies blocking CGRP transmission: An update on their added value in migraine prevention. *Revue Neurologique*. 2020;S0035378720306093. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.04.027
83. Edvinsson L. Role of CGRP in Migraine. Dans: Brain SD, Geppetti P, directeurs. *Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Mechanisms*. Cham: Springer International Publishing; 2019. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 255). DOI: 10.1007/164_2018_201
84. Olesen J, Diener H-C, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al. Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist BIBN 4096 BS for the Acute Treatment of Migraine. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1104-10. DOI: 10.1056/NEJMoa030505
85. Scott LJ. Ubrogепant: First Approval. *Drugs*. 2020;80(3):323-8. DOI: 10.1007/s40265-020-01264-5
86. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, et al. Ubrogепant for the Treatment of Migraine. *N Engl J Med*. 2019;381(23):2230-41. DOI: 10.1056/NEJMoa1813049
87. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, et al. Effect of Ubrogепant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(19):1887. DOI: 10.1001/jama.2019.16711
88. Ailani J, Lipton RB, Hutchinson S, Knievel K, Lu K, Butler M, et al. Long-Term Safety Evaluation of Ubrogепant for the Acute Treatment of Migraine: Phase 3, Randomized, 52-Week Extension

- Trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(1):141-52. DOI: 10.1111/head.13682
89. Conway CM, Croop R, Dubowchik GM, Coric V, Lipton RB. Cardiovascular Safety of Rimegepant 75 mg in 3 Randomized Clinical Trials and Systematic Evaluations from In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo Nonclinical Assays. :1.
 90. Scott LJ. Rimegepant: First Approval. *Drugs*. 2020;80(7):741-6. DOI: 10.1007/s40265-020-01301-3
 91. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10200):737-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31606-X
 92. Tfelt-Hansen P, Loder E. The Emperor's New Gepants: Are the Effects of the New Oral CGRP Antagonists Clinically Meaningful?. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2019;59(1):113-7. DOI: 10.1111/head.13444
 93. PubChem. [En ligne]. Atogepant [cité le 1 août 2020]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/72163100>
 94. [En ligne]. AbbVie Announces Positive Phase 3 Data for Atogepant in Migraine Prevention | AbbVie News Center [cité le 1 août 2020]. Disponible: <https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvie-announces-positive-phase-3-data-for-atogepant-in-migraine-prevention.htm>
 95. plc A. [En ligne]. Allergan's Oral CGRP Receptor Antagonist Atogepant Demonstrates Robust Efficacy and Safety in Episodic Migraine Prevention in a Phase 2b/3 Clinical Trial [cité le 1 août 2020]. Disponible: <https://www.prnewswire.com/news-releases/allergans-oral-cgrp-receptor-antagonist-atogepant-demonstrates-robust-efficacy-and-safety-in-episodic-migraine-prevention-in-a-phase-2b3-clinical-trial-300663770.html>
 96. AbbVie looks beyond Humira with \$63 billion deal for Botox-maker Allergan. *Reuters* [En ligne]. 25 juin 2019 [cité le 16 août 2020]. Disponible: <https://www.reuters.com/article/us-allergan-m-a-abbvie-idUSKCN1TQ15X>
 97. Rubio-Beltran E, Chan KY, Danser AJ, MaassenVanDenBrink A, Edvinsson L. Characterisation of the calcitonin gene-related peptide receptor antagonists ubrogepant and atogepant in human isolated coronary, cerebral and middle meningeal arteries. *Cephalalgia*. 2020;40(4):357-66. DOI: 10.1177/0333102419884943
 98. Köhler G, Milstein C. Derivation of specific antibody-producing tissue culture and tumor lines by cell fusion. *Eur J Immunol*. 1976;6(7):511-9. DOI: 10.1002/eji.1830060713
 99. Shepard HM, Phillips GL, D Thanos C, Feldmann M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clin Med*. 2017;17(3):220-32. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-3-220
 100. MaassenVanDenBrink A, Meijer J, Villalón CM, Ferrari MD. Wiping Out CGRP: Potential Cardiovascular Risks. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2016;37(9):779-88. DOI: 10.1016/j.tips.2016.06.002
 101. Garg S, Vij M, Edward N, Vij B. Erenumab: A novel calcitonin gene-related peptide receptor antagonist developed specifically for migraine prevention. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2020;36(1):104. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_3_19
 102. [En ligne]. Novartis marks a new era for migraine patients with the EU approval of Aimovig®, a first-of-its-kind treatment specifically designed for migraine prevention | Novartis [cité le 3 août 2020]. Disponible: <https://novartis.gcs-web.com/Novartis-mark-a-new-era-for-migraine-patients-with-the-EU-approval-of-Aimovig-a-first-of-its-kind-treatment-specifically-designed-for-migraine-prevention>
 103. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2123-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1705848

104. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1026-37. DOI: 10.1177/0333102418759786
105. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *The Lancet*. 2018;392(10161):2280-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32534-0
106. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick DW, Chou DE, et al. Sustained Efficacy and Long-Term Safety of Erenumab in Patients With Episodic Migraine: 4+-Year Results of a 5-Year, Open-Label Treatment Period. :9.
107. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2016;15(4):382-90. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00019-3
108. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick D, Rippon GA, et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia*. 2019;39(11):1455-64. DOI: 10.1177/0333102419854082
109. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16(6):425-34. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2
110. Andreou AP, Fuccaro M, Lambru G. The role of erenumab in the treatment of migraine. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:175628642092711. DOI: 10.1177/1756286420927119
111. Anonymous. European Medicines Agency [En ligne]. 17 septembre 2018. Aimovig [cité le 10 août 2020]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aimovig>
112. Haute Autorité de Santé [En ligne]. AIMOVI [cité le 5 août 2020]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908652/fr/aimovig
113. Succès d'un traitement révolutionnaire contre la migraine. *Le Temps* [En ligne]. 17 janvier 2020 [cité le 5 août 2020]. Disponible: <https://www.letemps.ch/sciences/succes-dun-traitement-revolutionnaire-contre-migraine>
114. [En ligne]. Amgen's new migraine drug is affordably priced at only \$6,900 a year [cité le 5 août 2020]. Disponible: <https://www.cbsnews.com/news/amgens-new-migraine-drug-is-affordably-priced-at-only-6900-a-year/>
115. [En ligne]. Eptinezumab Overview - Creative Biolabs [cité le 6 août 2020]. Disponible: <https://www.creativebiolabs.net/eptinezumab-overview.htm>
116. Pervez H, Khemani L, Khan MA, Seedat AM, Roshan F. Calcitonin Gene-Related Peptide Antagonists as a Savior in Episodic and Chronic Migraine: A Review. *Cureus*. 2020; DOI: 10.7759/cureus.8711
117. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020;40(3):241-54. DOI: 10.1177/0333102420905132
118. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2014;13(11):1100-7. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70209-1
119. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020;94(13):e1365-77. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009169
120. NewsRoom [En ligne]. AHS Posters for Lundbeck's VYEPTI™ (eptinezumab-jjmr) in Migraine Prevention Evaluated Early Onset of Action and Reduction in Medication-Overuse Headache [cité le 9 août 2020]. Disponible: <https://newsroom.lundbeckus.com/news-release/2020/ahs-posters-for-lundbecks-vyepti-eptinezumab-jjmr-in-migraine>

121. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999. DOI: 10.1001/jama.2018.4853
122. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2113-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1709038
123. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet*. 2019;394(10203):1030-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4
124. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1080. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1212
125. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim B-K, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1442-54. DOI: 10.1177/0333102418779543
126. Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, Stauffer VL, Govindan S, Aurora SK, et al. Efficacy of galcanezumab in patients with episodic migraine and a history of preventive treatment failure: results from two global randomized clinical trials. *Eur J Neurol*. 2020;27(4):609-18. DOI: 10.1111/ene.14114
127. Bangs ME, Kudrow D, Wang S, Oakes TM, Terwindt GM, Magis D, et al. Safety and tolerability of monthly galcanezumab injections in patients with migraine: integrated results from migraine clinical studies. *BMC Neurol*. 2020;20(1):25. DOI: 10.1186/s12883-020-1609-7
128. Anonymous. European Medicines Agency [En ligne]. 24 septembre 2018. Emgality [cité le 10 août 2020]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality>
129. Haute Autorité de Santé [En ligne]. EMGALITY [cité le 10 août 2020]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191463/fr/emgality
130. Eli Lilly and Company. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Patients 6 to 17 Years of Age With Episodic Migraine - the REBUILD Study [En ligne]. clinicaltrials.gov; 16 mars 2020 [cité le 9 août 2020]. Rapport no NCT03432286. Disponible: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03432286>
131. Lionetto L, Curto M, Cisale GY, Capi M, Cipolla F, Guglielmetti M, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of migraine in adults. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2019;12(8):741-8. DOI: 10.1080/17512433.2019.1635452
132. 61st Annual Scientific Meeting American Headache Society[®] July 11 -14 2019 Pennsylvania Convention Center Philadelphia, PA. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2019;59:1-208. DOI: 10.1111/head.13549
133. Raffaelli B, Mussetto V, Israel H, Neeb L, Reuter U. Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination. *J Headache Pain*. 2019;20(1):66. DOI: 10.1186/s10194-019-1018-8
134. Do TP, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *J Headache Pain*. 2019;20(1):37. DOI: 10.1186/s10194-019-0974-3
135. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas D-D, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20(1):6. DOI: 10.1186/s10194-018-0955-y
136. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2018;head.13456. DOI: 10.1111/head.13456
137. Edvinsson L, Tajti J, Szalárdy L, Vécsei L. PACAP and its role in primary headaches. *The Journal of Headache and Pain*. 2018;19(1). DOI: 10.1186/s10194-018-0852-4

138. Tuka B, Helyes Z, Markovics A, Bagoly T, Szolcsányi J, Szabó N, et al. Alterations in PACAP-38-like immunoreactivity in the plasma during ictal and interictal periods of migraine patients. *Cephalalgia*. 2013;33(13):1085-95. DOI: 10.1177/0333102413483931
139. Schytz HW, Birk S, Wienecke T, Kruuse C, Olesen J, Ashina M. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain*. 2009;132(1):16-25. DOI: 10.1093/brain/awn307
140. Moldovan Loomis C, Dutzar B, Ojala EW, Hendrix L, Karasek C, Scalley-Kim M, et al. Pharmacologic Characterization of ALD1910, a Potent Humanized Monoclonal Antibody against the Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;369(1):26-36. DOI: 10.1124/jpet.118.253443
141. [En ligne]. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ALD1910 in Healthy Men and Woman - Full Text View - ClinicalTrials.gov [cité le 13 août 2020]. Disponible: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04197349>
142. Hoffmann J, Miller S, Martins-Oliveira M, Akerman S, Suprongsinchai W, Sun H, et al. PAC1 receptor blockade reduces central nociceptive activity: new approach for primary headache? *Pain*. 2020;161(7):1670-81. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001858
143. Amgen. A Phase 2a Randomized Double-blind Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 301 in Migraine Prevention [En ligne]. *clinicaltrials.gov*; 24 janvier 2020 [cité le 12 août 2020]. Rapport no NCT03238781. Disponible: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03238781>
144. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology: The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *British Journal of Pharmacology*. 2009;147(S1):S193-201. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706458
145. Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacology & Therapeutics*. 2008;120(2):157-71. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.08.003
146. Pradhan AA, Bertels Z, Akerman S. Targeted Nitric Oxide Synthase Inhibitors for Migraine. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):391-401. DOI: 10.1007/s13311-018-0614-7
147. Benemei S, Dussor G. TRP Channels and Migraine: Recent Developments and New Therapeutic Opportunities. *Pharmaceuticals*. 2019;12(2):54. DOI: 10.3390/ph12020054

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Titre : Les nouveaux traitements antimigraineux

Résumé : La migraine est la deuxième cause d'invalidité dans le monde et la première chez les personnes âgées de moins de 50 ans. En France, 20 % de la population est touchée par ce fléau et les traitements disponibles ont une efficacité variable, parmi lesquels les triptans, seuls traitements spécifiques de la migraine à ce jour.

Les ditans, agonistes du récepteur 5-HT_{1F} inspirés des triptans, sont des traitements de crise qui ont les avantages de leurs prédécesseurs sans leurs contre-indications au niveau cardiovasculaire.

Le CGRP (peptide lié au gène de la calcitonine) est la cible privilégiée des derniers traitements développés dans le traitement de fond étant donné son implication dans la physiopathologie de la migraine.

Les gepants, antagonistes du récepteur du CGRP, semblent être efficaces dans le soulagement des céphalées sans donner de toxicité hépatique ni d'effets indésirables cardiovasculaires.

Les anticorps monoclonaux ciblant le CGRP ou son récepteur peuvent réduire significativement le nombre mensuel de jours de crise. De plus, grâce à leur injection mensuelle ou trimestrielle, ils favorisent l'observance des patients. Néanmoins ils ne fonctionnent pas sur la moitié d'entre eux et sont coûteux, c'est pourquoi la HAS ne recommande leur prescription qu'après échec d'au moins deux traitements de fond oraux.

Les résultats retrouvés dans les études présentées sont à la faveur des nouveaux traitements, mais étant donné que celles-ci ont été menées dans un but réglementaire, il n'est pas évident de statuer sur une meilleure efficacité par rapport aux traitements préexistants. On peut toutefois d'ores et déjà leur reconnaître une meilleure tolérance.

Les traitements ciblant le CGRP agissant surtout au niveau du système nerveux périphérique, l'identification de récepteurs du CGRP au niveau central pourrait permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Mots clés : migraine, traitement, système trigémino-vasculaire, gepants, CGRP, anticorps monoclonaux, ditans, douleur.