



HAL
open science

Une nouvelle avancée dans le traitement de la migraine: les anti-CGRP

Xavier Ducasse

► **To cite this version:**

Xavier Ducasse. Une nouvelle avancée dans le traitement de la migraine: les anti-CGRP. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03454351

HAL Id: dumas-03454351

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03454351>

Submitted on 29 Nov 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 2022

Thèse n°12

THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par DUCASSE Xavier

Né le 22 juin 1997 à Agen

Le 19 novembre 2021

Une nouvelle avancée dans le traitement de la migraine :

Les anti-CGRP

Sous la direction de : Isabelle FORFAR

Membres du jury :

Mme DUFOURCQ Pascale

Président

Mme FORFAR Isabelle

Directeur

M. CLAVE Jean-François

Examineur

REMERCIEMENTS

- Je tiens à remercier dans un premier temps Madame Forfar, qui a accepté d'être ma directrice de thèse, mais surtout pour toute l'implication et le travail fournis pour la réalisation de cette thèse.
- Je remercie Madame Dufourcq et Monsieur Clave d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.
- Je tiens aussi à remercier ma compagne Mélanie, qui a été d'un soutien sans faille durant (pour) toutes ces années de Pharmacie.
- Je souhaite également remercier mes parents, mon frère et ma sœur ainsi que le reste de ma famille pour tout le soutien qu'ils m'ont apportés depuis mon plus jeune âge.
- Je remercie aussi, tous mes collègues de travail : préparatrice en pharmacie, et pharmaciens qui m'ont permis d'apprendre tellement de choses importantes ces dernières années
- Pour finir, je tiens sincèrement à remercier tous mes amis qui ont été, ces dernières années, présents pour leur soutien indispensable lors des moments difficiles mais aussi tous les moments de joie et de rire partagé pendant ces six années.

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
1 Mécanisme physiopathologique	11
1.1 Classification des différentes céphalées	11
1.2 Physiopathologie de la migraine	12
1.3 Les différents types de migraines	14
La migraine sans aura :	14
La migraine avec aura :	16
1.4 Facteurs déclenchants	18
2 Les traitements utilisés aujourd’hui	18
2.1 Traitements de crise	19
Paracétamol	19
Les AINS	21
Les triptans	24
Dérivés ergotés.....	28
2.2 Traitements de fond de la migraine	30
Bêta bloquants	30
Amitriptyline	31
Topiramate	31
Pizotifène	32
Oxetorone	33
Flunarizine	33
Structure de la molécule	33
2.3 Stratégies thérapeutiques aujourd’hui	34
Protocole de prise en charge de la migraine.....	34
Protocole croissant.....	35
Protocole décroissant.....	36
2.4 Traitement non médicamenteux	37
Stimulation électrique	37
Stimulateur de nerf vague.....	37
Stimulateur magnétique transcranien	37
Système externe de stimulation du nerf trijumeau (e-TNS).....	38
Patch cutanée.....	38
2.5 Techniques de « relaxation »	39
Hypnoses	39
Le yoga	40
Méditation.....	40
2.6 Acupuncture	40
2.7 Autres méthodes	41
3 Les anti CGRP	43

3.1	Généralités	43
	Fonctionnement physiologique du CGRP	43
	Le CGRP comme facteur protecteur.....	45
3.2	Les molécules anti CGRP dans le traitement de fond	46
	Mécanisme d'action	47
	L'Eptinézumab.....	47
	Études cliniques.....	47
	Effets indésirables	49
	Commercialisation.....	49
	Erénumab	50
	Études cliniques.....	51
	Effets indésirables	52
	Commercialisation.....	52
	Frémanézumab	52
	Études cliniques.....	52
	Effets indésirables	54
	Commercialisation.....	55
	Conditions d'utilisation	55
	Galcanézumab.....	56
	Études cliniques.....	56
	Effets indésirables	57
	Commercialisation.....	58
	Conditions d'utilisation	59
	Atogepant.....	61
	Études cliniques.....	61
3.3	Les anti CGRP dans le traitement de crise.....	62
	Mécanisme d'action	63
	Ubrogépanant	63
	Effets indésirables	64
	Posologie	64
	Études cliniques.....	64
	Commercialisation.....	64
	Rimegepanant	65
	Posologie	65
	Études cliniques.....	65
	Effets indésirables	65
	Commercialisation.....	65
	Zavegepanant	66
	Effets indésirables	66
4	Conclusion	68

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1: Classification des différentes céphalées(6)</i>	11
<i>Tableau 2: Critères de diagnostics d'une migraine sans aura(6)</i>	15
<i>Tableau 3: Critères de diagnostics de la migraine avec aura.(6)</i>	17
<i>Tableau 4: Différentes facteurs déclenchants des crises migraineuses(6)</i>	18
<i>Tableau 5: Les différents AINS.</i>	21
<i>Tableau 6: Posologie des différents AINS.</i>	23
<i>Tableau 7: Les différents triptans.</i>	24
<i>Tableau 8: Posologie des triptans</i>	26
<i>Tableau 9: Posologie dérivés ergotés.</i>	29
<i>Tableau 10: Récapitulatif des différents anti-CGRP</i>	60
<i>Tableau 11: Récapitulatif des différents anti-CGRP(suite)</i>	60

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Système trigéminovasculaire. _____	13
Figure 2: Schéma d'une crise migraineuse sans aura. _____	14
Figure 3: Schéma d'une crise migraineuse avec aura. _____	16
Figure 4: Paracétamol(15). _____	19
Figure 5: Mécanisme d'action du paracétamol (17). _____	20
Figure 6: Acide acétylsalicylique. _____	22
Figure 7: Ibuprofène. _____	22
Figure 8: Kétoprofène. _____	23
Figure 9: Les différentes structures des triptans. _____	25
Figure 10: Sérotonine. _____	25
Figure 11: Lasmiditan. _____	27
Figure 12: Schéma comparant l'efficacité du lasmiditan versus placebo (27). _____	27
Figure 13: Ergotamine. _____	28
Figure 14: dihydroergotamine. _____	28
Figure 15: Propranolol. _____	30
Figure 16: Métoprolol. _____	30
Figure 17: Amitriptyline. _____	31
Figure 18: Topiramate. _____	31
Figure 19: Pizotifène. _____	32
Figure 20: Oxetorone. _____	33
Figure 21: Flunarizine. _____	33
Figure 22: Protocole de prise en charge de la migraine (42). _____	34
Figure 23: Protocole croissant de la mise en place d'un traitement de crise. _____	35
Figure 24: Protocole décroissant de la mise en place d'un traitement de crise. _____	36
Figure 25: Gammacore. _____	37
Figure 26: stimulation magnétique transcrânienne. _____	37
Figure 27: Système externe de stimulation du nerf trijumeau (e-TNS). _____	38
Figure 28: Nerivio Migra. _____	38
Figure 29: Fréquence des migraines en fonction de l'acupuncture pratiquée. _____	41
Figure 30: : Les différentes polyadénylation du gène de la calcitonine. _____	43
Figure 31: Récepteur CGRP ⁶⁶ . _____	44
Figure 32: Fonctionnement du récepteur CGRP ⁶⁹ . _____	45
Figure 33: Les différentes localisations des récepteurs au CGRP sur le corps humain (63). _____	46
Figure 34: Mécanisme d'action des anti-CGRP ⁷¹ . _____	47
Figure 35: graphique comparant l'efficacité de différents dosages d'Eptinézumab vs placebo (70). _____	48
Figure 36: Graphique montrant l'efficacité du traitement en fonction du temps(71). _____	49

<i>Figure 37:Graphique comparant l'efficacité de l'Erénumab versus placebo (79).</i>	51
<i>Figure 38: schéma représentant la réduction du nombre de jours de migraine en fonction du dosage de frémanézumab vs placebo (86).</i>	53
<i>Figure 39: Graphiques des variations moyennes du nombres mensuel de jours de migraine avec des injections mensuels ou trimestriels de frémanézumab Graphe A patients (A) souffrent de migraine chronique Graphe B patients (B) souffrent de migraine épisodique (87).</i>	54
<i>Figure 40: Stylo d'injection AJOVY(Frémanézumab)(88).</i>	55
<i>Figure 41: Schéma représentant la diminution du nombre de jours de migraine en fonction du temps (93).</i>	57
<i>Figure 42: Stylo d'injection EMGALITY (Galcanézumab) (94).</i>	59
<i>Figure 43: Atogepant.</i>	61
<i>Figure 44: Résultat de l'étude Phase 3 de l'Atogepant (101).</i>	62
<i>Figure 45: Schéma récapitulatif du mode d'action des anti-CGRP (102).</i>	63
<i>Figure 46: Ubrogé pant.</i>	63
<i>Figure 47: Rimégé pant.</i>	65
<i>Figure 48: Zavegepant.</i>	66

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

AMPAR: Récepteur au AMPA (alpha -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate)

ASMR: Amélioration du Service Médicale Rendu

ATP: Adénosine Tri Phosphate

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

cAMP: Adénosine mono phosphate cyclique

CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide (Le peptide relié au gène calcitonine)

COX: Cyclo-Oxygénase

DCE: Dépression Corticale Envahissante

FDA: Food and Drug Administration.

GSIS: Glucose Stimulated Insulin Sécrétion

HIT: Headache Impact Test

ICHD-3: International Classification of Headache Disorder

INSERM: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

ISH: International Headach Society

IUPAC: Union Internationale de Chimie pure et appliquée

IV: Intraveineux

MMD: Monthly Migraine Days

NMDAR: Récepteur au NMDA (N-méthyl-D-aspartate)

NOS: Oxyde Nitrique Synthase.

PACAP: Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide

PG: Prostaglandine.

SMR: Service médicale Rendu

SMT: Stimulation magnétique transcrânienne

SNC: Système Nerveux Central

STV: Système Trigéminovasculaire

T-SNS: Stimulation Nerveuse Supraorbitaire Transcutanée

TRPV1: Transient Receptor Potential Vanilloid-1,

Introduction

La migraine (de bas latin *hemicrania*, du grec *hémikrania*, de *kranion* signifiant crâne) est le résultat d'une affection caractérisée par la survenue d'accès répétés de maux de tête d'intensité variable, unilatéraux, accompagnés d'un malaise général, de nausées et de vomissements¹.

Selon l'INSERM, la migraine concernerait environ 15 % de la population mondiale, avec une répartition différente selon le sexe et l'âge. En effet, elle concerne 20 % des femmes, 10 % des hommes et 5 % des enfants. Il existe une nette prédominance féminine avec environ 3 femmes pour un homme².

En France, la migraine est responsable de plus de 20 millions de journées de travail perdues. Les dépenses annuelles de santé causées par la migraine s'élèvent à près de 3 milliards d'euros³. La migraine est à elle seule la 6^e cause des années de vie perdues en raison d'incapacité. Les céphalées dans leur ensemble représentent la 3^e cause⁴.

Au vu de ces données statistiques, il nous est désormais possible de mesurer l'impact socio-économique négatif de la migraine.

Selon une étude menée en juillet 2017 pour Novartis par Kantar Health portant sur 305 patients sujets à huit crises ou plus par mois, les crises migraineuses représentent un coût économique pour notre pays. Cette étude se base sur les répercussions économiques liées à l'absentéisme d'environ 33 jours par an pour des migraineux sévères. Ainsi, le coût social est estimé à 3,8 milliards d'euros⁵.

Actuellement, il existe différents moyens pour traiter les crises migraineuses. Il existe la pharmacologie avec des traitements de crise et de fond, des méthodes non-médicamenteuses telles que des stimulateurs électriques ou encore différentes techniques de relaxation.

Cependant, dans certaines conditions, ces traitements ne suffisent pas à soigner les crises migraineuses. En 2018, les premiers inhibiteurs de CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) ont été développés représentant une vraie alternative à ces anciens traitements. Pour bien comprendre la place que peuvent avoir les anti CGRP dans le traitement de la migraine, il est important de connaître la physiopathologie et tout l'arsenal thérapeutique présent sur le marché.

Ainsi, dans un premier temps, nous allons caractériser la migraine et les différents types de céphalées. Puis nous expliquerons le phénomène physiopathologique au travers de la théorie neurovasculaire. Nous étudierons les différences entre migraines avec et sans aura. L'objectif est ici d'établir une classification et de donner les critères de diagnostics et les étiologies de la migraine.

Dans un deuxième temps, nous nous intéresserons à la pharmacologie des traitements de crise et des traitements de fond. Par la suite nous nous intéresserons à la stratégie thérapeutique, c'est-à-dire les protocoles de prise en charge de la migraine : protocoles croissants et décroissants.

Dans une troisième partie nous verrons la place des traitements non-médicamenteux dans la migraine. Ici nous aborderons les thérapies de stimulation cérébrale et d'autres formes de relaxation.

Enfin nous traiterons du sujet titre de cette thèse en abordant les nouveaux médicaments ciblant le CGRP. En premier, nous présenterons des molécules utilisées dans le traitement de fond de la migraine. Ensuite, nous aborderons le traitement de crises au travers des antagonistes au récepteur CGRP.

1 Mécanisme physiopathologique

Il peut être difficile de faire la différence entre une céphalée et une migraine. Il est vrai que dans la population le mot migraine est abusivement employé pour parler de « simples céphalées ». Afin de les différencier définissons ces 2 termes. De simples « maux de tête » peuvent être classés selon plusieurs critères complexes.

1.1 Classification des différentes céphalées

Ce tableau présente les différents types de céphalée, notamment en termes de durée, de localisation, de fréquence ou d'intensité.

Tableau 1: Classification des différentes céphalées⁶.

	Migraine	Céphalée de tension	Algie vasculaire de la face	Névralgie du trijumeau
Sex ratio	3F/1H	F=H	1F/5H	F>H
Durée des crises	4-72h	3 min-7 jours	15-180 min	<2 min
Fréquence des crises	Variable irrégulière	Variable irrégulière	1 à 8/jour Tous les jours	5 crises à >100 jours
Latéralité de la douleur	Unilatérale ou bilatérale	Bilatérale	Strictement unilatérale Toujours du même coté	Strictement unilatérale Toujours du même coté
Intensité Douloreuse	Modérée à sévère	Faible à modérée	Très sévère	Très sévère
Signe végétatifs	Possibles	-	Possibles	-
Nausées et vomissements	Fréquents	-	Possibles	-
Photophobie phonophobie	Fréquentes et importantes, parfois osmiophobie	Absentes	Possibles	-
Activité physique	Aggrave la céphalée (pulsatile)	Peut améliorer la céphalée	Agitation motrice Typique	Patient évite par peur des accès (1)

(H : homme ; F : femme)

Ce tableau permet de montrer l'importance de la symptomatologie dans la reconnaissance des différentes céphalées. Il est donc nécessaire de pratiquer un examen clinique approfondi associé à des examens d'imageries médicales tels que le scanner, l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)⁷. Cela permet d'effectuer un diagnostic différentiel de pathologies telles que : l'AVC (Accident Vasculaire Cérébral), une tumeur cérébrale, une commotion cérébrale, etc⁸.

1.2 Physiopathologie de la migraine

Il y a quelques années, certains chercheurs soutenaient la théorie vasculaire⁹ selon laquelle la migraine serait provoquée par une dilatation des vaisseaux cérébraux. D'autres soutenaient la théorie neuronale, c'est-à-dire un déséquilibre du système sérotoninergique. Encore aujourd'hui la physiopathologie n'est pas totalement élucidée. Aujourd'hui, l'hypothèse la plus cohérente semble avoir été trouvée en définissant la migraine comme un phénomène neuro-vasculaire. Un dysfonctionnement du tronc cérébral et de l'hypothalamus causé par une prédisposition génétique serait responsable de la crise migraineuse¹⁰.

La migraine correspond à une surstimulation du système trigéminovasculaire (STV). Ce nerf mixte possède 3 branches : vers les tempes, les voies nasales et maxillaires. Ce nerf possède des fibres sensibles qui innervent les artères et les veines méningées situées sur la surface du cortex (pie mère)¹¹. La surstimulation du STV entraîne une libération de médiateur CGRP et de substance P. Cela provoque ainsi l'activation de neurones nociceptifs (présent dans le tronc cérébral et l'hypothalamus) et une dilatation des vaisseaux de la pie-mère (Figure 1). Cette dilatation est responsable d'une libération de substance algogène et inflammatoire (plaquettes, dégranulation des mastocytes, sérotonine). Cette inflammation va potentialiser l'activation d'autres nerfs nociceptifs et donc renforcer la douleur, initiée à l'origine par la substance CGRP.

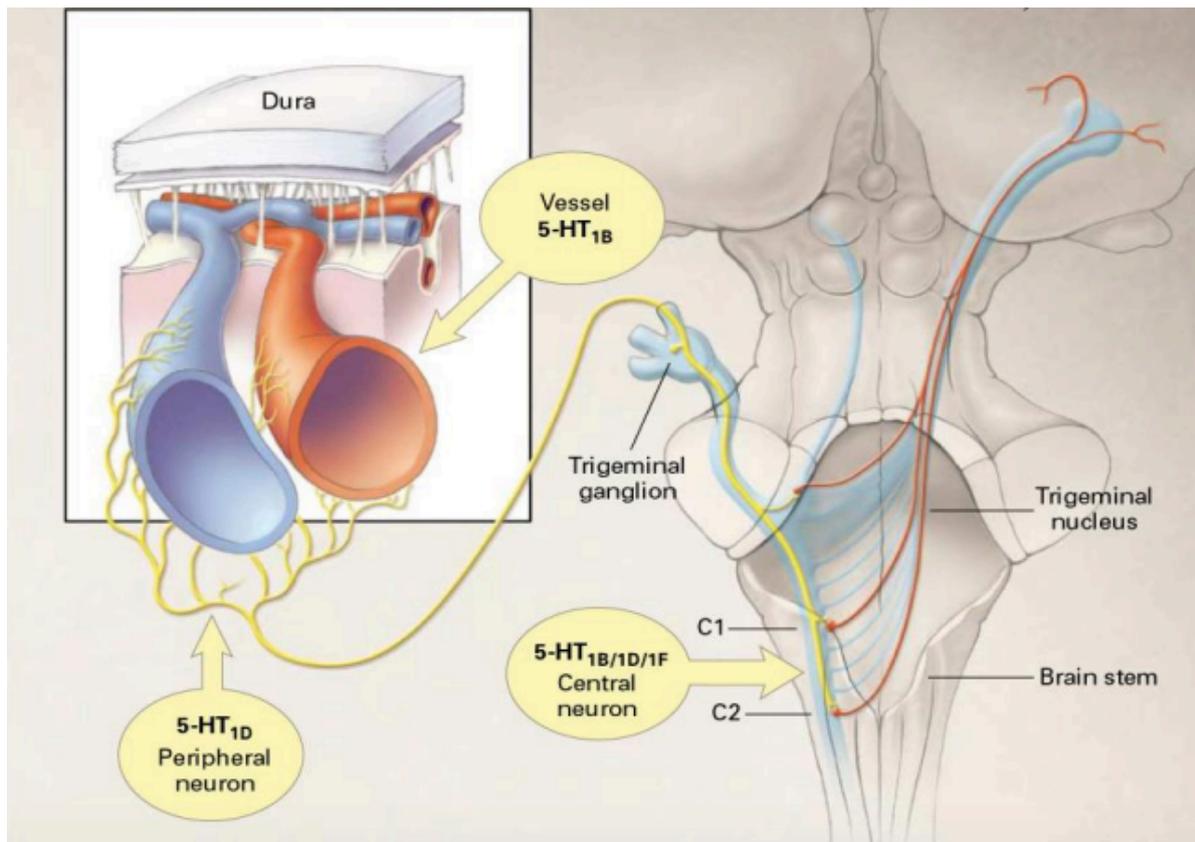


Figure 1: Système trigéminovasculaire.

La Figure 1 permet de voir le lien entre le système trigéminaire, et les vaisseaux (artères et veines) sous duraux.

Une particularité existe lors de migraines avec aura, un dysfonctionnement transitoire du cortex entraîne une vague lente de dépolarisation des neurones, de l'arrière du cerveau vers l'avant. On parle de dépression corticale envahissante (DCE). Celle-ci proviendrait de troubles transitoires de l'homéostasie ionique (notamment K^+ et H^+) affectant certains neurones de la pie-mère.

Ce phénomène est observable par imagerie fonctionnelle au cours de crises de migraine avec aura spontanée. Il entraîne une baisse transitoire de l'activité des neurones, avec une légère diminution du débit sanguin cérébral. Cela explique les troubles neurologiques visuels, sensitifs, du langage, ou la faiblesse motrice ressentis par les patients¹².

1.3 Les différents types de migraines

La migraine sans aura :

C'est une crise de céphalée qui va s'installer progressivement. Elle est caractérisée par des signes cliniques particuliers : céphalée unilatérale, pulsatile, d'intensité modérée, mais surtout aggravée par le mouvement. Elle peut aussi s'accompagner de nausées/vomissements ainsi que de photo/sonophobie. Avant la crise migraineuse, une sensation d'irritabilité, de faim, d'asthénie, peuvent se faire ressentir.

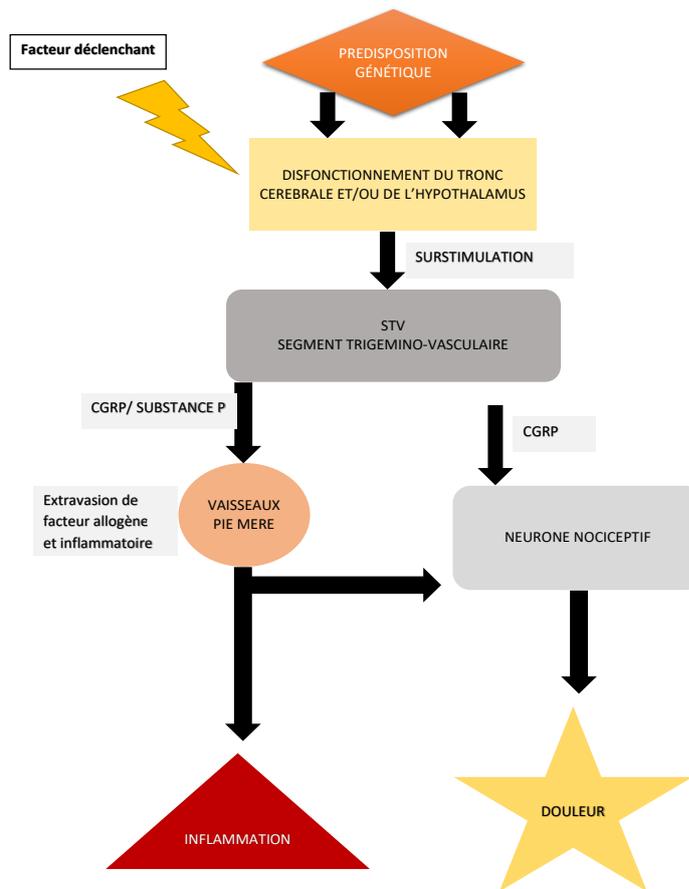


Figure 2: Schéma d'une crise migraineuse sans aura.

La Figure 2 permet de comprendre le déroulé d'une crise migraineuse sans aura. La cascade a pour origine un facteur déclenchant, et parfois des prédispositions génétiques. Cela entraîne une dysfonction du tronc cérébral qui va venir surstimuler le STV. Cette surstimulation va libérer en quantité du CGRP et de la substance P, ces substances étant elles-mêmes responsables d'une extravasation de facteur allogène, déclenchant un phénomène de douleur et d'inflammation.

Critères de diagnostics :

Les critères de diagnostics sont fondés sur ISH ” International Headach Society”

Tableau 2: Critères de diagnostics d'une migraine sans aura (6).

A	Au moins 5 critiques répondant aux critères B et D
B	Crises de céphalées durant 4-72h (si non traitées ou inefficacement traitées)
C	Céphalée ayant au moins deux des 4 caractéristiques suivantes : 1. Topographie unilatérale 2. Type pulsatile 3. Intensité modérée ou sévère 4. Aggravée par ou entraînant l'évitement des activités physiques de routine (marcher, monter les escaliers)
D	Durant la céphalée, au moins l'un des symptômes suivants : 1. Nausées et/ou vomissements 2. Photophobie et phonophobie
E	N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3

La migraine avec aura :

C'est une céphalée particulière précédée de troubles neurologiques transitoires tels que des troubles visuels (scotomes scintillants, zigzags, vision floue), sensitifs (paresthésie unilatérale) et du langage (manque du mot, dysarthrie, aphasie totale). La crise migraineuse survient dans l'heure suivant ces troubles neurologiques(6).

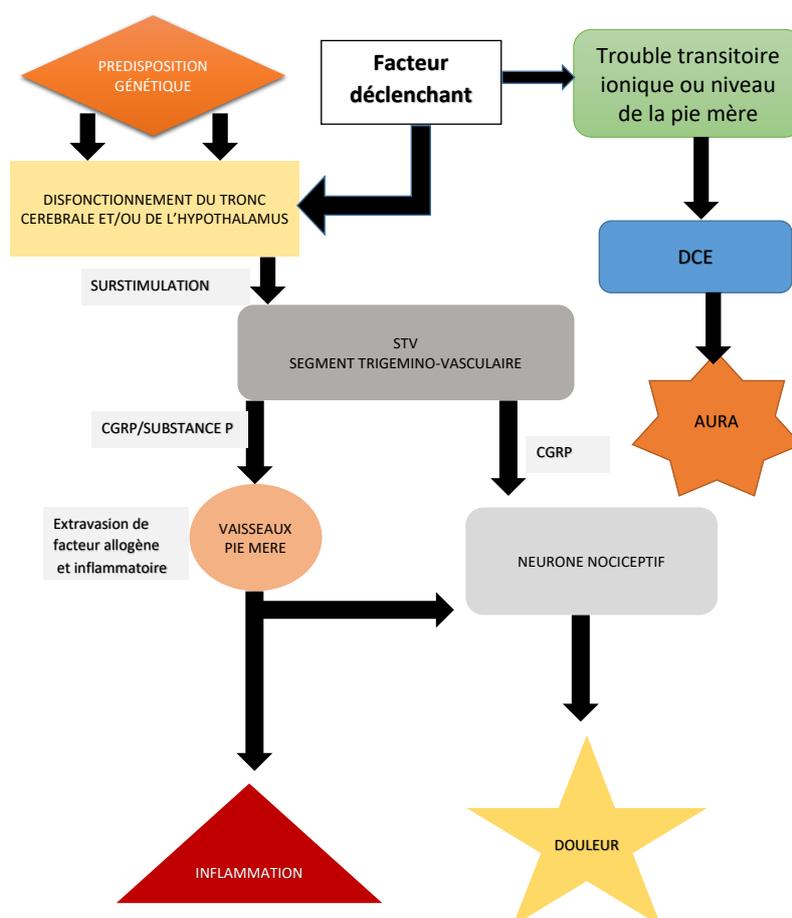


Figure 3: Schéma d'une crise migraineuse avec aura.

Sur la Figure 3, on observe que le changement majeur par rapport au schéma de la Figure 2 est situé dans la partie en haut à droite. En effet l'aura est essentiellement due à un trouble transitoire ionique au niveau de la pie-mère. Cela va créer une dépression corticale envahissante (DCE) responsable des troubles de la vision, des sens etc...

Critères de diagnostics:

Tableau 3: Critères de diagnostics de la migraine avec aura (6).

A	Au moins 2 crises répondant aux critères B et C
B	Aura comprenant des troubles visuels, sensitifs, et/ou de la parole ou du langage, tous entièrement réversibles. Pas de symptômes moteur, basilaire ou rétinien.
C	Au moins 3 à 6 caractéristiques : 1. Au moins un symptôme de l'aura se développe progressivement 2. Deux ou plusieurs symptômes de l'aura surviennent successivement 3. Chaque symptôme de l'aura dure 5-60 minutes 4. Au moins un symptôme de l'aura est unilatéral 5. Au moins un symptôme est positif 6. L'aura est accompagnée ou suivie dans les 60 minutes par une céphalée
D	N'est pas mieux expliqué par un autre diagnostic de l'ICHD-3 et un accident ischémique transitoire a été exclu

1.4 Facteurs déclenchants

Les facteurs déclenchants peuvent être de différentes formes, mobilisant différents facteurs sensitifs. De plus, ils peuvent être endogènes ou exogènes.

Tableau 4: Différentes facteurs déclenchants des crises migraineuses (6).

Catégorie	Exemple	Catégorie	Exemple
Facteurs psychologiques	Contrariété /anxiété Dépression Émotion	Facteur sensoriels	Lumière Bruit /vibration Odeur
Modification du mode de vie	Déménagement Surmenage <u>Décontraction</u> Vacances, Week end Voyage	Habitudes Alimentaire	Repas irréguliers Jeûne Sevrage caféine Hydratation insuffisante Alcool
Facteurs hormonaux	Période menstruelle Contraceptifs oraux Traitements hormonaux	Facteurs climatiques	Vent Chaleur humide Froid Changement pression atmosphérique
Abus médicamenteux	Surconsommation d'antalgiques Surconsommation d'antimigraineux	Autres facteurs	Traumatisme crânien Manque/ excès de sommeil Tabac Effort physique Hérédité

2 Les traitements utilisés aujourd'hui

2.1 Traitements de crise

Paracétamol

Le paracétamol (DCI : acétaminophène) est administré en tant qu'antalgique et antipyrétique. C'est le médicament le plus consommé en France. Il est indiqué dans le traitement de nombreuses pathologies, notamment les maux de tête, douleurs dentaires mais aussi les états grippaux ou les douleurs menstruelles. Ses propriétés ont été découvertes fortuitement en 1886 par Arnold Cahn et Paul Hepp, deux médecins strasbourgeois ¹³.

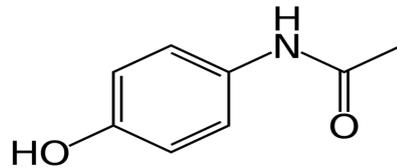


Figure 4: Paracétamol(15).

On retrouve le paracétamol, seul ou en principe actif associé dans de nombreux médicaments :

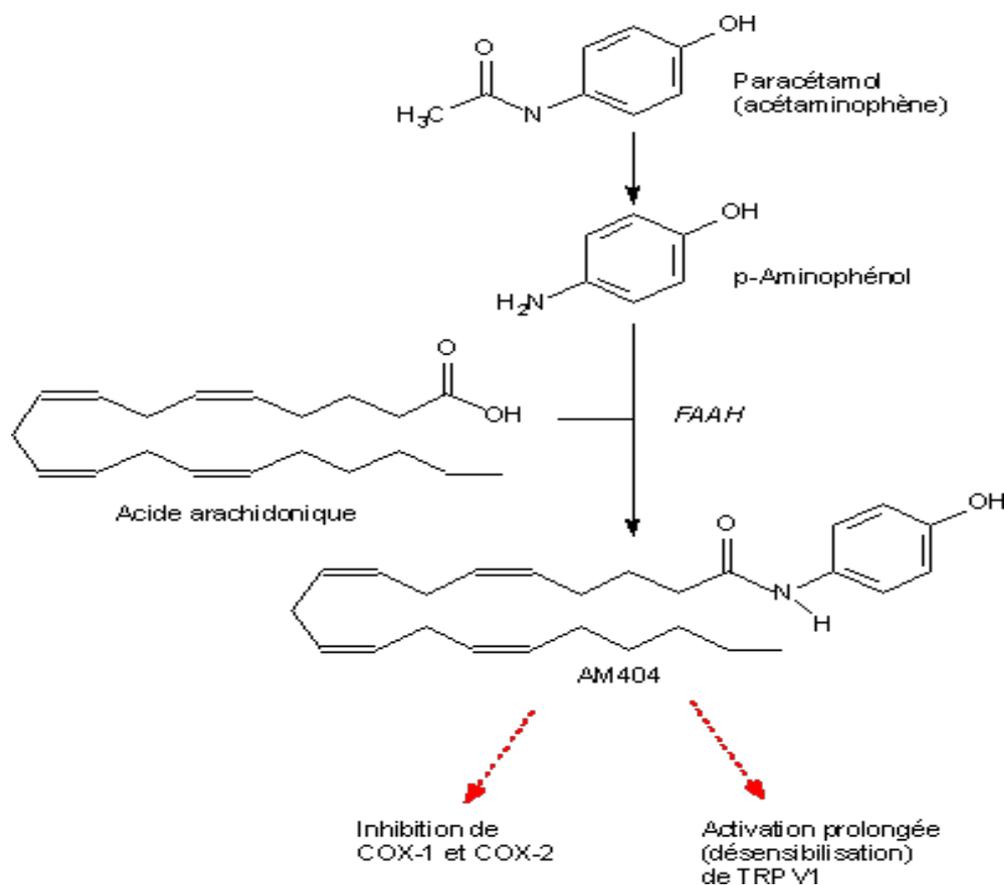
- Seul = Doliprane©, Efferalgan©, Dafalgan©, Claradol©
- En association
 - Paracétamol + codéine = Codoliprane©
 - Paracétamol + vitamine C = Efferalgan vitamine C©
 - Paracétamol + caféine = Claradol caféiné©
 - Paracétamol + caféine + codéine = Prontalgine ©
 - Paracétamol + tramadol = Ixprim©

Il est important de savoir que le paracétamol n'a pas d'AMM en tant que traitement antimigraineux.

Mécanisme d'action

Encore aujourd'hui le mécanisme d'action du paracétamol n'est pas complètement élucidé. Certaines études mettent en avant le métabolisme du paracétamol au niveau du SNC (*Figure 5*). Son métabolite (le para aminophénol) va réagir avec l'acide arachidonique pour donner le métabolite actif : 14Z-eicosatetraenamide (AM404). Le AM404 serait responsable de l'inhibition de COX 1 et COX 2 et de la désensibilisation du récepteur TRPV, auteur de l'effet antalgique ¹⁴.

Plus récemment de nouveaux travaux ont permis d'élaborer l'hypothèse que le paracétamol serait métabolisé au niveau hépatique. Son métabolite (le para aminophénol) rejoindrait par voie sanguine le SNC afin de se coupler avec l'acide arachidonique afin de former AM 404. Ce dernier inhiberait les canaux calciques Cav3.2, exerçant ainsi une activité antalgique ¹⁵. Il agirait toujours sur le TRPV1, situé sur la membrane des neurones modulant la douleur.



Posologie

Figure 5: Mécanisme d'action du paracétamol (17).

Pour les adultes, la dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour. La dose est à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

Effets indésirables

Dans certains cas rares, une éruption, une rougeur cutanée ou une réaction allergique peuvent apparaître. Exceptionnellement des troubles hépatiques, une leucopénie ou une thrombopénie peuvent survenir. Cette dernière est à l'origine d'épistaxis ou des gingivorragies ¹⁶.

Contre-indication

Le paracétamol a comme seule contre-indication les maladies graves du foie ¹⁷.

Les AINS

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), ne sont pas des analogues structuraux des stéroïdes endogènes (la testostérone) à la différence des corticoïdes. Malgré l'hétérogénéité structurale des AINS, ce sont des composés aux propriétés communes : antipyrétiques, anti-inflammatoires et antalgiques. De nombreuses molécules de cette famille existent sur le marché.

Tableau 5: Les différents AINS.

DCI	Générique et Princeps
Ibuprofène	Advil© Nurofen© Spedifen© Spifen© Iprafine© (association avec caféine)
Kétoprofène	Ketum© Profenid© Biprofenid© Profemigr©
Acide acétylsalicylique	Aspirine©, Aspégic© Migpriv© (association avec métoprolol)
Diclofénac	Voltarène©
Naproxène	Apranax© Antalnox©

L'Ibuprofène, le Kétoprofène et l'Acide Acétylsalicylique sont les médicaments les plus utilisés dans le traitement de la migraine. En effet ce sont les seuls AINS possédant une AMM dans la prise en charge de la migraine

- Kétoprofène : « traitement de la crise de migraine avec ou sans aura »

- Ibuprofène : « traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura »
- Acide acétylsalicylique seulement en association avec la métoclopramide : «traitements symptomatiques de la crise de migraine et des troubles digestifs associés »¹⁸.

Structure des molécules

L'acide acétylsalicylique est la DCI de l'acide 2-acétyloxybenzoïque. C'est un dérivé de la famille des dérivés salicylés. Ce n'est qu'à la fin du XIX^e siècle que le chimiste allemand Felix HOFFMAN a mis sur le marché la 1^{ère} spécialité à base d'acide acétylsalicylique.

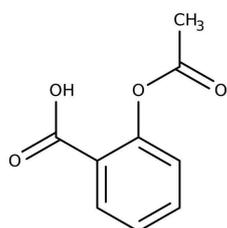


Figure 6: Acide acétylsalicylique.

L'ibuprofène est la DCI de l'acide (RS)-2-(4-(2-méthylpropyl) phényl) propanoïque est le premier composé de la famille des profènes.

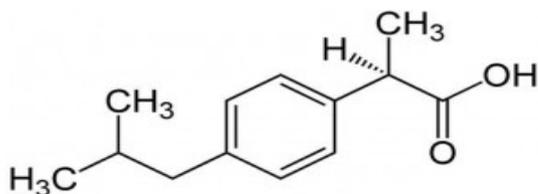


Figure 7: Ibuprofène.

Le kétoprofène appartient aussi à la famille des acides propioniques. En effet c'est la DCI du composé racémique de l'acide (RS)-2-(3-benzoylphényl)propionique

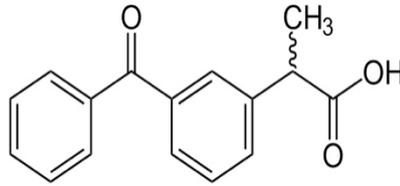


Figure 8: Kétoprofène.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action est commun à tous les AINS : ce sont des inhibiteurs de COX (cyclo-oxygénase).

La COX1 est dite constitutive (reins, estomac, vaisseaux, etc...). Elle a un rôle physiologique. Elle permet la synthèse des prostaglandines (PG) intervenant dans l'estomac (cytoprotection), les reins (maintien du flux sanguin rénal) et la synthèse du thromboxane A2 plaquettaire (vasoconstriction et agrégation plaquettaire). Son inhibition est donc responsable des effets indésirables des AINS (toxicité gastrique, diminution du flux sanguin rénal et effet antiagrégant plaquettaire).

La COX2 est dite inductible par des facteurs (IL1, TNF α). En cas d'inflammation, elle permet la synthèse des prostaglandines responsables de fièvre et de douleur. Son inhibition est responsable des effets anti-inflammatoires ainsi que des effets analgésiques et antipyrétiques

19.

Posologie

Tableau 6: Posologie des différents AINS.

Médicaments	posologies	Commentaires
Acide acétylsalicylique (aspirine)	60 mg/kg/jour	1cp/6h 15mg/kg
Ibuprofène	20 à 30 mg/kg/jour	Max 1200mg/jour 3 prises/jour
Kétoprofène	2 mg/kg/jour	posologie max 200mg/jour.

Effets indésirables

Les AINS peuvent être responsables de maux de tête ou de vertiges. Des troubles digestifs plus ou moins graves (nausées, douleurs ou brûlures d'estomac, ulcère ou hémorragie du tube digestif), des réactions allergiques (éruption cutanée, asthme) et d'insuffisance rénale sont à noter dans certaines circonstances rares ²⁰.

Contre-indications

Les AINS ne doivent pas être utilisés en cas :

- D'allergie ou d'asthme provoqué par la même famille de médicament ou l'aspirine
- D'antécédents de saignements digestifs causés par la prise d'AINS
- D'ulcère de l'estomac ou du duodénum
- Maladie hépatique
- Insuffisance cardiaque ou rénale grave
- Grossesse à partir du 6^{ème} mois de la grossesse (et pour certains pendant toute la grossesse)²⁰.

Les triptans

Les triptans constituent une classe de médicaments utilisés spécifiquement dans le traitement des crises de migraines. Le Sumatriptan est arrivé sur le marché en 1991. Cela fait donc plus de 30 ans que les triptans sont utilisés pour soulager les crises de migraine.

Tableau 7: Les différents triptans.

DCI	Princeps
Sumatriptan	Imigraine© Imiject©
Almotriptan	Almogran©
Elétriptan	Relpax©
Frovatriptan	Isimig© Tigreat©
Naratriptan	Naramig©
Rizatriptan	Maxalt© Maxaltlyo©
Zolmitriptan	Zomig© Zomigoro©

Sept triptans sont donc disponibles en France. Ce large choix permet d'avoir différentes formes galéniques : comprimé, lyoc, spray nasal, injectable.

Structures des principes actifs

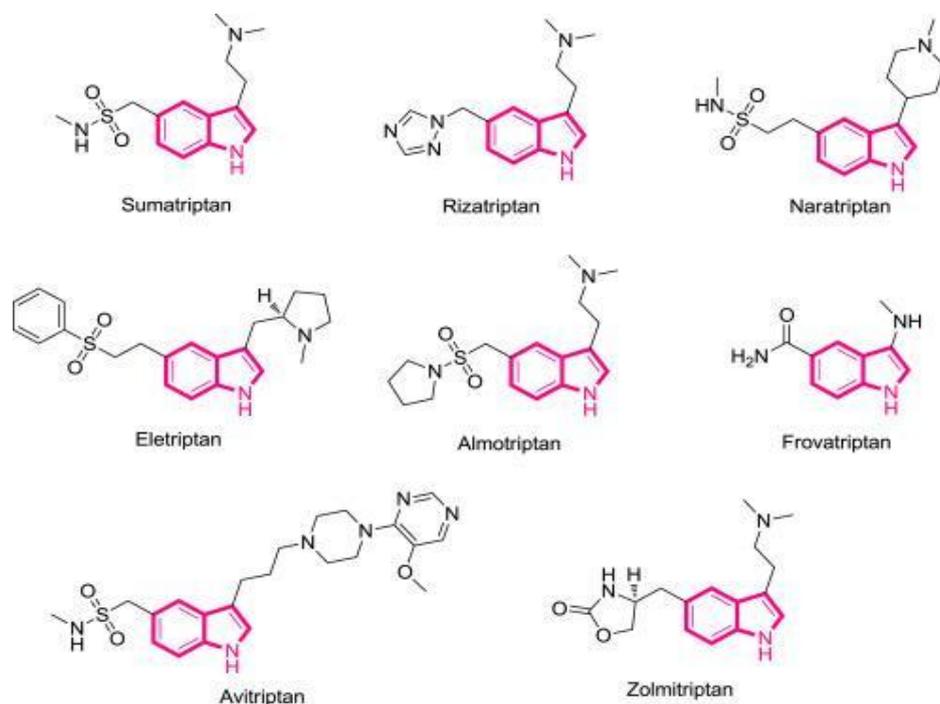


Figure 9: Les différentes structures des triptans.

L'Avitriptan présent dans cette figure, n'a jamais été commercialisé en France

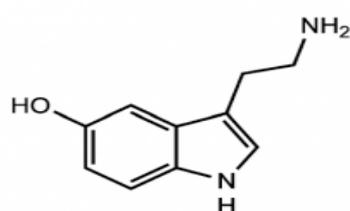


Figure 10: Sérotonine.

Dans toutes ces molécules, nous retrouvons un noyau indole (en rose sur le schéma de la Figure 9). Ce sont des analogues de la sérotonine.

Mécanisme d'action

Les triptans sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques et plus précisément des récepteurs 5HT1B/D. Ils agissent au niveau du système nerveux central, en bloquant la libération de substance algogène et inflammatoire (CGRP, substance P). De plus, ils provoquent une vasoconstriction, ce qui potentialise leurs effets antimigraineux ²¹.

Posologie

Tableau 8: Posologie des triptans

DCI	Posologies :
Sumatriptan	1cp de 50mg. 2cp si besoin 1 inject sc de 6mg.2 inject si besoin
Imigrane	1 pulv 10/20mg dans 1 seule narine
Almotriptan	1cp de 12,5mg. 2cp si besoin/24h
Elériptan	1cp de 40 mg. 2cp si besoin/24h
Frovatriptan	1cp de 2,5mg. 2cp si besoin/24h
Naratriptan	1cp de 2,5mg. 2cp si besoin/24h
Rizatriptan	1cp de 10mg. 2cp si besoin/24h
Zolmitriptan	1cp de 2,5mg. 2cp si besoin/24h

Effets indésirables

Des nausées/vomissements, fourmillements, sensation de lourdeur ou d'oppression, bouffées de chaleur, vertiges, lassitude, somnolence sont répertoriés. Une augmentation transitoire de la tension artérielle, des palpitations, des troubles visuels, et des réactions allergiques sont également à signaler. Très rarement, il peut se produire un spasme des artères coronaires et des convulsions.

En cas de prises trop rapprochées ou de quantité trop importante en une seule fois on observe un risque de maux de tête chroniques. Il est à noter que 35% des patients ont déjà retardé la prise de leur triptan par crainte des effets indésirables, et 27 % ont déjà évité de prendre leur traitement pour cette même raison ²².

Contre-indications

L'insuffisance coronarienne, les AVC ischémiques, les artérites et l'hypertension artérielle non contrôlée contre-indiquent la prise de triptans ²³.

Aujourd'hui encore, les recherches sur les agonistes sérotoninergiques se poursuivent. En effet en 2019, un nouveau type d'agoniste sérotoninergique a reçu l'autorisation d'utilisation par la FDA ²⁴: le Lasmiditan REYVOW®. Celui-ci est sélectif des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1F} ce qui lui permet d'avoir moins d'effets vasoconstricteurs par rapport aux autres triptans ²⁵.

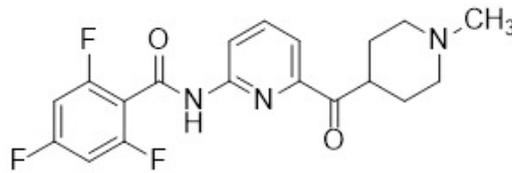


Figure 11: Lasmiditan.

Sur une étude de phase 3, comparant le pourcentage de personnes n'ayant plus la migraine en fonction du temps nous pouvons observer plusieurs choses :

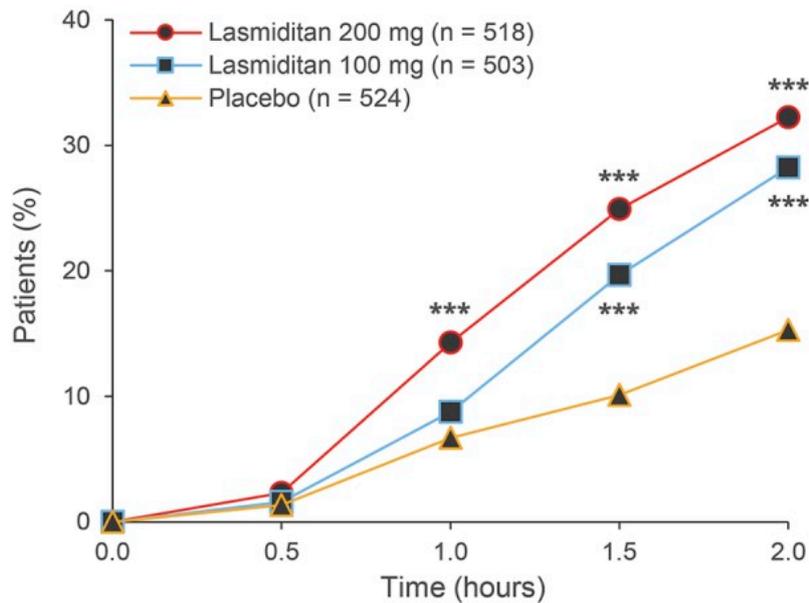


Figure 12: Schéma comparant l'efficacité du lasmiditan versus placebo (27).

Nous pouvons voir que ces molécules sont structurellement complexes. L'ergotamine (*Figure 13*) est le premier ergo-alcaloïde isolé et utilisé dans le traitement de la migraine.

Le dihydroergotamine (DHE) (*Figure 14*) quant à lui est issu d'une semi-synthèse à partir de l'ergotamine. Cette modification permet au DHE d'avoir une meilleure activité antagoniste du récepteurs alpha adrénergiques. Cela a pour conséquence de réduire les effets indésirables de type vasoconstriction et vomissement ²⁷.

Mécanisme d'action

A faible dose, les dérivés ergotés sont des agonistes partiels des récepteurs 5 HT 1B/D sérotoninergiques comme les triptans.

Ce sont aussi des agonistes partiels alpha adrénergique et dopaminergique qui sont responsables des effets indésirables de ces médicaments ²⁸.

Posologie

Tableau 9: Posologie dérivés ergotés.

Médicaments	Posologies
Gynergene cafeine©	1 à 2 mg par prise. Si persistance reprendre 1 à 2 mg, minimum 2h entre les deux prises, sans dépasser 2 prises par 24h ²⁹ .
Diergospray©	Une pulvérisation dans chaque narine en début de crise. Si persistance > à 15 minutes, réitérer Maximum 4 pulvérisations/ 24H (2 mg) et 16 pulvérisations par semaine (8 mg) ³⁰ .

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont une sensation vertigineuse, des nausées, des vomissements ainsi que des douleurs abdominales.

2.2 Traitements de fond de la migraine

La mise en place d'un traitement de fond va être conditionné par différents facteurs : la fréquence et l'intensité des crises. Il est également important de prendre en compte le handicap social professionnel occasionné par les crises migraineuses.

De manière générale, l'instauration d'un traitement de fond a lieu lorsqu'un patient nécessite un traitement de crise supérieur à deux jours par semaine pendant 3 mois. Même si le traitement de crise est efficace pendant ces trois mois, un traitement de fond est mis en place afin d'éviter un abus médicamenteux.

À la différence du traitement de crise, le traitement de fond sera administré en prise quotidienne. Cette prise quotidienne est à l'origine d'une difficulté d'observance. En effet, certains patients oublient tout simplement la prise de ce traitement et d'autres sont dubitatifs quant à l'efficacité de ces substances pour une maladie sans symptôme quotidien. L'utilisation de ces traitements a une visée plus préventive que curative.

Nous allons donc présenter l'ensemble des molécules utilisées dans la prévention de la migraine. Il existe un grand nombre de traitements de fond, nous nous appuyerons sur les recommandations officielles afin de simplifier la lecture et la compréhension de cette partie.

Bêta bloquants

Habituellement les bêtabloquants sont utilisés dans des pathologies cardiaques telles que la cardiomyopathie, les extrasystoles, les flutters etc.. Pourtant certains bêta bloquants possèdent une AMM dans le traitement de fond de la migraine : le Propranolol³¹ et le Métoprolol³².

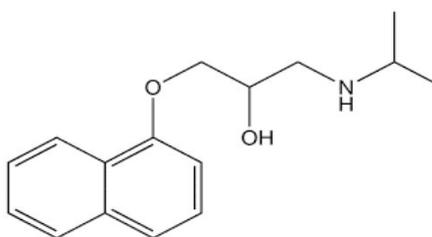


Figure 15: Propranolol.

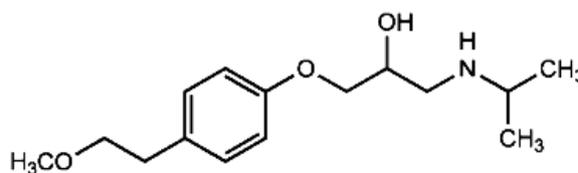


Figure 16: Métoprolol.

Ces deux molécules sont caractérisées par un effet anti-arythmique, une absence d'activité intrinsèque (agoniste partielle) et une absence de cardiosélectivité. Les deux dernières propriétés sont responsables de l'effet du traitement, en maintenant le tonus vasoconstricteur des vaisseaux du SNC. L'effet serait potentialisé par la diminution du thromboxane (TXA2) connu pour être un facteur jouant un rôle important dans l'inflammation ³³.

Amitriptyline

Structure de la molécule

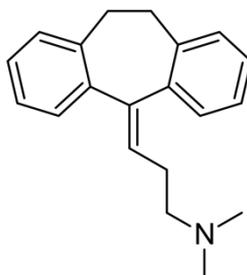


Figure 17: Amitriptyline.

L'Amitriptyline (Laroxyl©) est un antidépresseur tricyclique inhibiteur non-sélectif de la recapture des monoamines. Dans la dépression, il agirait par augmentation du nombre de monoamines (noradrénaline et sérotonine) dans la fente synaptique.

Dans la migraine le mécanisme d'action est inconnu et l'efficacité reste relative. Par contre de nombreux effets secondaires sont signalés : somnolence, tremblements des mains, étourdissements, maux de tête, battements cardiaques irréguliers, hypotension, sécheresse buccale, constipation, nausées, transpiration, prise de poids, dysarthrie ou élocution lente ³⁴.

Topiramate

Structure de la molécule

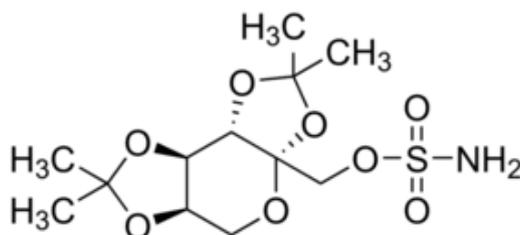


Figure 18: Topiramate.

Le topiramate (Epilemax©) est généralement utilisé dans les cas d'épilepsie. Son mécanisme d'action est partiellement connu mais il exercerait son action sur différents canaux de communication cellulaire :

- Modulateur du récepteur GABA
- Antagoniste du kainate dans le récepteur Kainate/AMPA (sous type du glutamate)

Il ne possède pas d'action sur le récepteur NMDA. Le Topiramate serait un inhibiteur de certaines isoenzymes de l'anhydrase carbonique ³⁵. Selon une méta analyse pour une posologie de 100mg/jour, il serait efficace pour réduire la fréquence des maux de tête et semble bien toléré chez les adultes migraineux ³⁶.

Pizotifène

Structure de la molécule

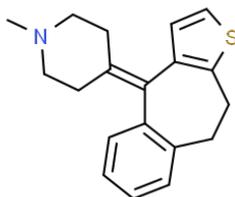


Figure 19: Pizotifène.

Le Pizotifène (Sanmigran©) est un dérivé tricyclique possédant des propriétés antihistaminique, anticholinergique et anti sérotoninergique ³⁷. Le mécanisme d'action reste inconnu mais on sait que les antisérotoninergiques ont un effet positif sur les crises migraineuses.

Ce médicament présente un nombre important d'effets secondaires tels qu'une augmentation de l'appétit entraînant une prise de poids importante, une fatigue, une somnolence ainsi qu'une sensation de vertiges, de nausées et une sécheresse de la bouche ³⁸.

Oxetorone

Structure de la molécule

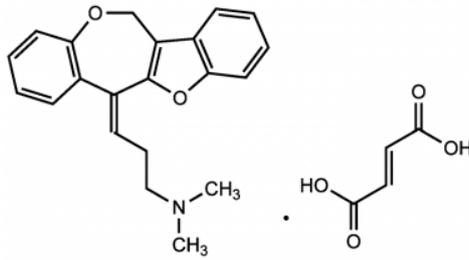


Figure 20: Oxetorone.

L'Oxetorone (Nocertone©) est un antimigraineux, anti-sérotonine, antihistaminique H₁ et antiémétique, son mécanisme d'action est inconnu. Selon la revue Prescrire, l'Oxetorone est un médicament à éviter car il possède un effet bénéfice/risque discutable. En effet celui-ci a une efficacité modeste avec de nombreux effets secondaires : troubles extrapyramidaux, prise de poids, troubles cardiaques³⁹.

Flunarizine

Structure de la molécule

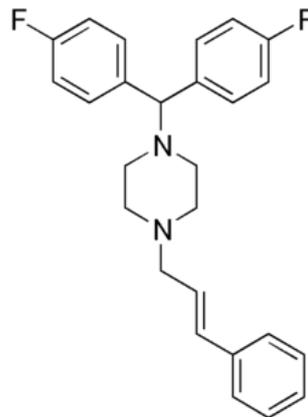


Figure 21: Flunarizine.

Le flunarizine (Sibelium©) possède une action antihistaminique H₁, antidopaminergique et anticholinergique, responsable de nombreux effets secondaires. Il possède aussi une activité d'antagoniste calcique sélectif qui serait responsable de l'effet antimigraineux⁴⁰. Selon la revue Prescrire, le Sibelium est aussi un médicament à éviter⁴¹.

2.3 Stratégies thérapeutiques aujourd'hui

Protocole de prise en charge de la migraine.

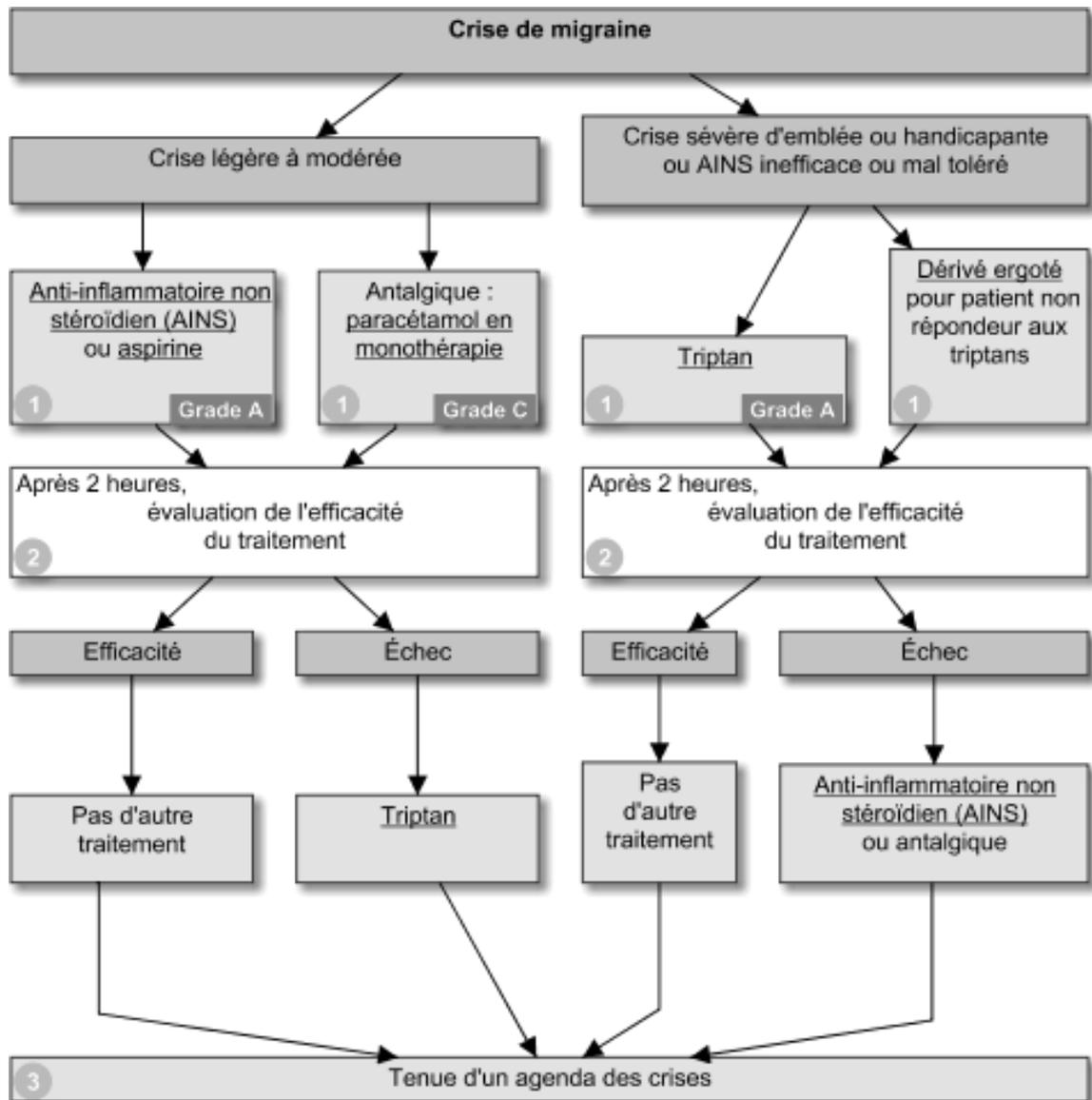


Figure 22: Protocole de prise en charge de la migraine (42).

Dans le protocole proposé par le Vidal, nous voyons qu'il y a une certaine chronologie dans le protocole mis en œuvre. D'abord on évalue la crise puis une réévaluation doit être faite deux heures après. La tenue d'un agenda des crises est recommandée afin d'évaluer le nombre et l'intensité des crises par mois⁴².

Dans ce protocole on observe différents grades qui sont notifiés. Les grades correspondent au niveau de preuves de l'efficacité.

- Grade A : bien prouvée sur le plan scientifique
- Grade B : intermédiaire entre grade A et C
- Grade C : moins bien prouvé par les études cliniques, mais qui est confirmé par l'expérience pratique des médecins sur le terrain.
- Grade D : niveau de preuve d'efficacité insuffisante.

Finalement dans cette prise en charge, nous retrouvons deux types de protocoles : croissant et décroissant.

Protocole croissant

Le protocole croissant consiste à utiliser en premier des traitements non-spécifiques. Une évaluation au bout de deux heures pour observer l'efficacité du traitement est faite. A ce moment-là :

- soit la crise s'arrête et un arrêt de traitement est préconisé.
- soit le traitement est un échec et dans ce cas-là un traitement spécifique tel que la prise de triptans sera instauré.

Cela correspond à la partie gauche du protocole de prise en charge du Vidal.

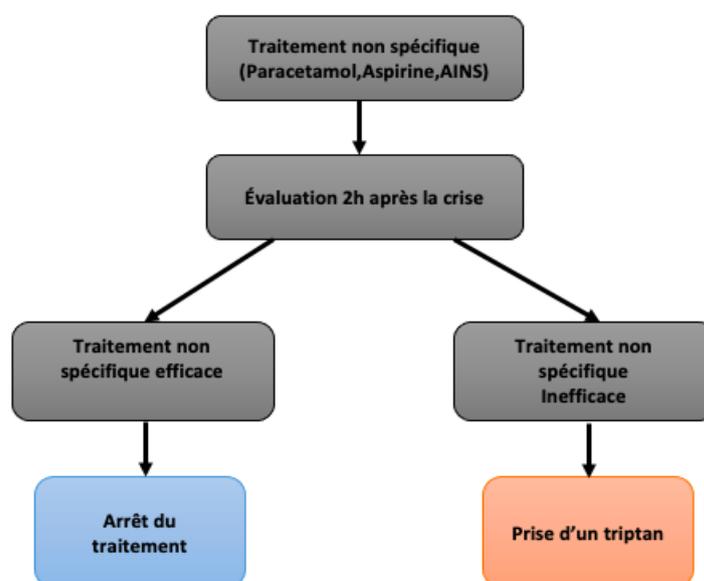


Figure 23: Protocole croissant de la mise en place d'un traitement de crise.

Protocole décroissant

Dans le protocole décroissant, le traitement est initié par un médicament spécifique. Un triptan ou un dérivé ergoté doit être pris dès le début de la crise. Deux heures après le début de la crise, le traitement doit être réévaluer. A ce moment-là :

- soit l'efficacité du traitement est observable et on arrête le traitement.
- soit le traitement est inefficace et la prise d'un traitement non spécifique est alors nécessaire.

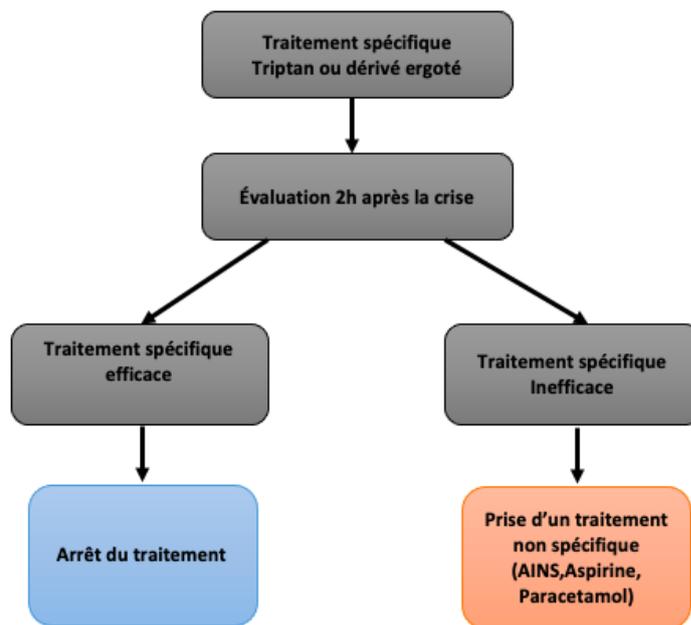


Figure 24: Protocole décroissant de la mise en place d'un traitement de crise.

Ainsi, les traitements de fond sont utilisés dans la prévention des crises migraineuses. Cependant leurs effets restent patient dépendant. De plus le ratio bénéfice/risque est parfois défavorable au vu des nombreux effets indésirables. Par conséquent, certains patients se tournent vers des thérapies non-pharmacologiques, avec moins d'effets indésirables. Nous allons aborder les traitements non-médicamenteux dans cette partie.

2.4 Traitement non médicamenteux

Stimulation électrique

La stimulation électrique pour la migraine consiste en l'envoi d'impulsions électriques afin de soulager la douleur. Certains agissent par stimulation externe du nerf vague (GammaCore) d'autre part stimulation transcrânienne (stimulation magnétique transcrânienne SMT). D'autre encore fonctionne en stimulant d'autres voies nerveuses afin de court-circuiter le message douloureux (Nerivio Migra)

Stimulateur de nerf vague

C'est un stimulateur qui se place au niveau du cou qui permet de stimuler le nerf vague par voie transcutanée : ce dispositif s'appelle le GammaCore. En janvier 2018, le dispositif a reçu son AMM pour soulager les douleurs liées aux migraines chez l'adulte. Ce dispositif est disponible en Europe et possède le marquage CE⁴³.



Figure 25: GammaCore.

Selon certaines études, l'utilisation prophylactique persistante du GammaCore est associée à une réduction du nombre de jours de maux de tête. Après 2 heures, 64,6% des patients rapportent un soulagement de la douleur⁴⁴.

Tous les événements indésirables signalés comme étant liés au dispositif étaient légers et transitoires, sans effet indésirable grave lié au dispositif⁴⁵.

Stimulateur magnétique transcranien

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) est reconnue en grande Bretagne comme une thérapie officielle et efficace dans le traitement des symptômes de la migraine. Cette méthode consiste à créer une impulsion magnétique au niveau du crâne modifiant ainsi l'activité de certains neurones et diminuant l'intensité de la migraine. Cependant

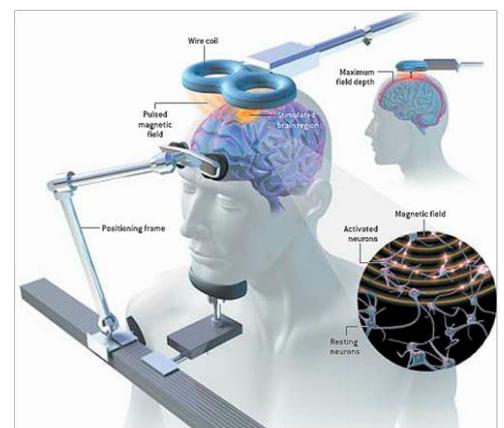


Figure 26: stimulation magnétique transcrânienne.

certains effets secondaires peuvent être ressentis tels que de légers vertiges, une somnolence, des spasmes musculaires, une irritabilité et une phonophobie ⁴⁶.

Système externe de stimulation du nerf trijumeau (e-TNS)

Le Cefaly[®] provoque une stimulation nerveuse supraorbitaire transcutanée (t-SNS) dont l'objectif est de venir stimuler le nerf trijumeau afin de réduire les crises migraineuses. C'est en mars 2018 qu'il a reçu son autorisation de commercialisation par la Food and Drug Administration américaine dans la prévention de la migraine épisodique ⁴⁷.

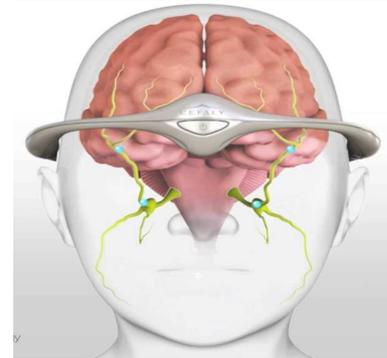


Figure 27: Système externe de stimulation du nerf trijumeau (e-TNS).

Dans un essai contrôlé en double-aveugle, randomisé et contrôlé sur 67 patients migraineux épisodiques, le taux de réponse de 50 % après 3 mois était significativement plus élevé dans le groupe actif (38,2 %) que dans le groupe fictif (12,1 %). La fréquence des crises et le nombre total de jours de céphalées ont également été considérablement réduits, mais pas la gravité des maux de tête⁴⁸.

Patch cutanée

Aux États-Unis un nouveau dispositif appelé Nerivio Migra vient d'être autorisé. C'est un patch à coller au niveau du bras qui permet d'envoyer des impulsions électriques par intermittence. L'objectif étant la modulation de la douleur migraineuse, suite à la stimulation des fibres nerveuses. Ces dernières étant à l'origine de la transmission des messages douloureux sont ainsi inhibées. Le message douloureux est donc court-circuité au niveau de la moelle épinière, pour qu'il ne parvienne pas jusqu'au cerveau.



Figure 28: Nerivio Migra.

Sur une étude de 42 participants 73,7 % des patients ont obtenu un soulagement de la douleur à 2h et 26,3 % ne ressentaient plus de douleur à 2h. L'incidence des événements indésirables liés à ce dispositif était faible (1,8%) ⁴⁹.

2.5 Techniques de « relaxation »

Hypnoses

L'hypnose (du grec *hypnoûn*, s'endormir) peut être définie comme un état modifié de la conscience : entre la veille et le sommeil, provoqué par la suggestion ⁵⁰. La pratique de l'hypnose est ancestrale : les premières pratiques remonteraient à 1841. En 3 siècles, les techniques d'hypnose ont évolué. On retrouve aujourd'hui l'hypnose ericksonienne, humaniste, la « nouvelle hypnose » et l'hypnose de spectacle. Dans le domaine de la santé, l'hypnose n'a plus à faire ses preuves.

Dans le domaine de l'odontologie, une réduction des doses d'anesthésiques et d'antalgiques post opératoire a été observée ⁵¹. De même, en chirurgie mammaire où une réduction de l'utilisation de produits anesthésiants, du temps d'intervention et donc de coût (772\$ par personne et par opération) est à noter ⁵².

Dans le cas de la migraine, des études ont été réalisées très tôt. Dès 1987, une étude comparant l'efficacité du Propranolol avec l'autohypnose chez des enfants migraineux âgé de 6 à 12 ans a été réalisée. Pendant la période placebo le nombre de céphalée moyenne était de 13,3 contre 14,9 pendant la période Propranolol et 5,8 pendant la période d'autohypnose ⁵³.

Plus récemment, en juin 2017 une revue rétrospective a mis en lumière une diminution de la fréquence du nombre de céphalées chez un groupe de 144 jeunes. Après avoir appris l'auto hypnose la fréquence des céphalées est passée de 4,5 à 1,4/semaine, une réduction de la durée moyenne a été largement remarquée, passant de 23,6h à 3h ⁵⁴.

Enfin, dans une revue de décembre 2018 8 études ont été reprises. Il a été démontré que les techniques d'hypnothérapie et de relaxation sont efficaces pour réduire l'activité des céphalées à court et à long terme chez les personnes atteintes ⁵⁵.

Il est à noter que l'autohypnose, contrairement aux médicaments n'a pas d'effets indésirables.

Le yoga

C'est une discipline spirituelle et corporelle qui vise à libérer l'esprit des contraintes du corps par la maîtrise de son mouvement, de son rythme et du souffle ⁵⁶.

Une étude incluant 114 patients a montré que par rapport au traitement médical seul, le groupe de yoga présentait une réduction significative de la fréquence des céphalées (-3,53), de l'intensité des céphalées (-1,31) et du nombre de prises de comprimés (-2,28)

Le yoga en tant que thérapie complémentaire de la migraine a de meilleurs résultats que la thérapie médicale seule. Il peut être utile d'intégrer une intervention rentable et sûre comme le yoga dans la gestion de la migraine ⁵⁷.

Méditation

Action de méditer, de penser avec une grande concentration d'esprit pour approfondir sa réflexion ⁵⁸.

La méditation est aujourd'hui pratiquée pour diminuer l'anxiété et le stress, elle peut aussi être utilisée contre la migraine. En mars 2021, une étude a montré l'amélioration significative de la qualité de vie, ainsi qu'une diminution de l'intensité de la douleur ressentie lors des crises migraineuse grâce à la méditation⁵⁹.

D'autres techniques de relaxation existent telles que la sophrologie, le qi gong, mais aucune étude clinique ne permet de prouver leur efficacité.

2.6 Acupuncture

Branche de la médecine chinoise traditionnelle consistant à utiliser des aiguilles en des points précis de la surface du corps dans l'optique de soigner des maladies ou provoquer un effet analgésique ⁶⁰.

Des études ont été réalisées sur les bienfaits de l'acupuncture sur la migraine. Les résultats étaient équivalents à des traitements dits classiques. C'est une thérapie sûre, sans effets indésirables⁶¹. Une étude réalisée sur 245 personnes a montré que chez les patients souffrant de migraine sans aura, la véritable acupuncture (« True acupuncture » peut être associée à une réduction à long terme de la récurrence de la migraine ⁶².

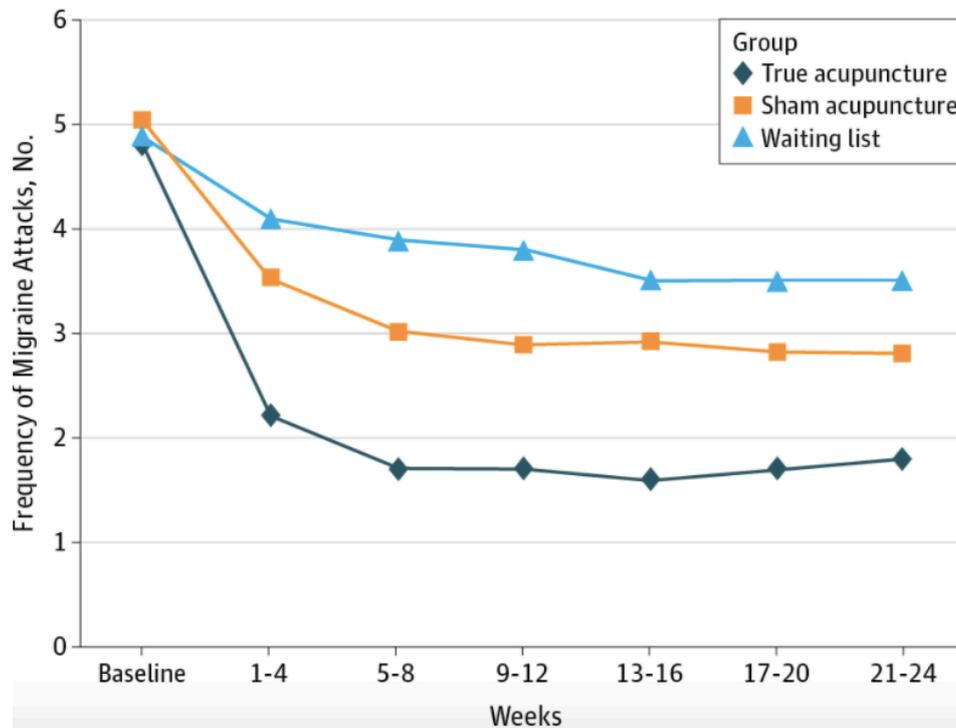


Figure 29: Fréquence des migraines en fonction de l'acupuncture pratiquée.

On qualifie de « True acupuncture », l'acupuncture réalisée de façon professionnelle, sur les points d'acupuncture.

On désigne par « Sham acupuncture», l'utilisation d'aiguilles rétractables, aiguilles positionnées au hasard ⁶³.

2.7 Autres méthodes

Il existe de nombreuses alternatives pour traiter la migraine grâce à une médecine dite plus traditionnelle. Dans cette médecine douce, nous retrouvons les traitements naturels issus de plantes ou de minéraux. En effet la phytothérapie, l'oligothérapie, la gemmothérapie ou l'homéopathie peuvent être vus comme des alternatives de traitement. L'efficacité de ces traitements reste très relative. Je ne détaillerai pas plus cette partie est vous renvoie vers la thèse de Madame Astrid Abrin « *Place des thérapeutiques non-médicamenteuses dans la prise en charge globale de la migraine . Rôle du pharmacien d'officine* » ⁶⁴.

Dans les parties précédentes, nous avons présenté les nombreuses molécules utilisées dans le traitement de la migraine. Cependant l'efficacité de ces molécules reste relative. Elle est également personnelle et crise dépendante.

Ces traitements présentent de nombreux effets indésirables. Encore aujourd'hui de nombreux patients refusent un traitement de fond à cause de ces derniers, d'autant plus que la prise est quotidienne. Pour pallier ces effets indésirables les patients se tournent vers des thérapies parallèles, non-médicamenteuses. Celles-ci coûtent parfois très cher et l'efficacité reste relativement faible.

Aujourd'hui malgré l'arsenal thérapeutique disponible, des patients souffrent quotidiennement de crise migraineuse sans avoir de solution. Depuis la commercialisation en France des triptans, en 1991, aucune nouvelle molécule spécifique n'a été commercialisée. Aucune alternative plus efficace et/ou mieux tolérée n'a été trouvée.

Aujourd'hui l'espoir renaît dans les associations de migraineux. En 2018 l'Europe a accueilli une nouvelle classe de médicaments spécifique de la migraine : les anti CGRP. Ces molécules ciblent de façon spécifique le CGRP, responsable de migraines.

Cette découverte a permis l'apparition de médicaments dans le traitement de crise mais aussi et surtout un nouveau traitement de fond.

3 Les anti CGRP

Afin de comprendre le fonctionnement de cette nouvelle thérapie ciblée, il est essentiel de connaître le fonctionnement physiologique du CGRP. Par la suite, nous étudierons les différentes molécules disponibles, leurs bénéfices sur l'organisme et leurs effets indésirables.

3.1 Généralités

Fonctionnement physiologique du CGRP

Le CGRP va se développer à partir du gène de la calcitonine. Le CGRP existe sous deux formes : alpha et bêta. Dans le cadre du traitement anti migraineux, c'est la forme alpha qui nous intéresse. Cette dernière est présente au sein du système nerveux central, contrairement à la forme bêta, active sur le système digestif. Ce sont 3 acides aminés différents qui sont à l'origine de la différence entre formes alpha et bêta.

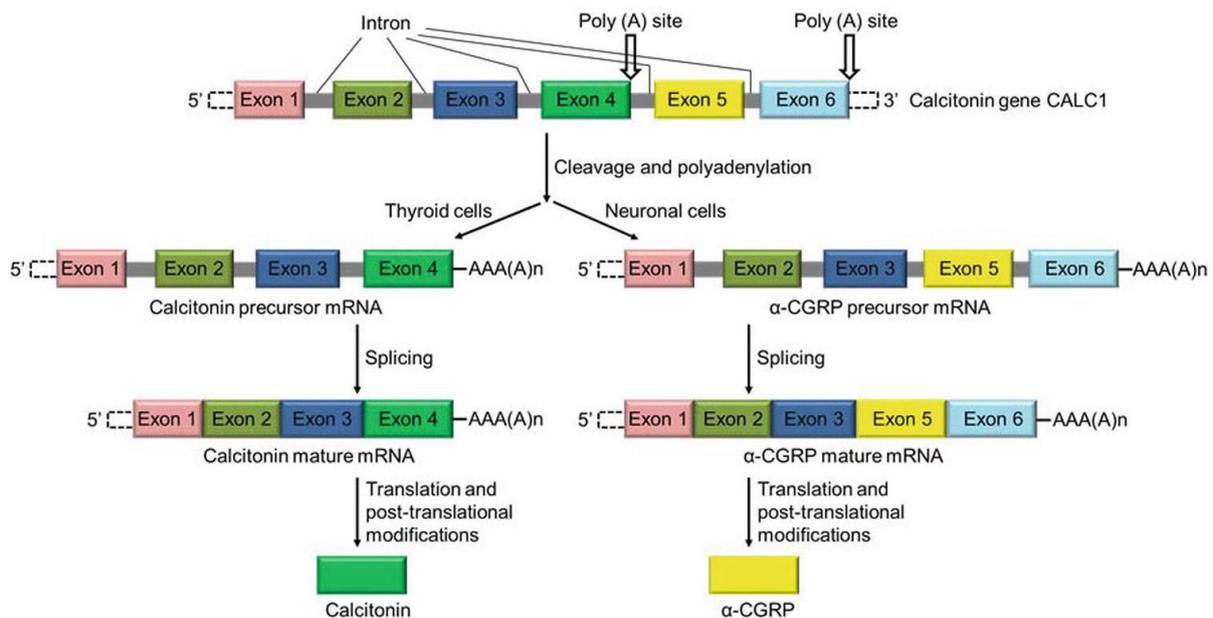


Figure 30: : Les différentes polyadénylation du gène de la calcitonine.

La transformation en calcitonine ou en CGRP vient d'une différence de l'épissage alternatif et de la polyadénylation du pré-ARN messenger. Selon la localisation de l'expression du pré-ARNmessenger, le résultat sera soit la calcitonine soit le CGRP.

Si la transcription et la polyadénylation ont lieu au niveau de la thyroïde, après de multiples épissages et le clivage d'un polypeptide, on retrouvera la calcitonine. Si la transcription et la

polyadénylation ont lieu dans les cellules neuronales, la traduction de l'ARN messager formera un polypeptide de 37 acides aminés : le calcitonin gene-related peptide (CGRP) ⁶⁵.

Une fois synthétisé le CGRP va être libéré et va se fixer au niveau de ses récepteurs. Ces derniers se situent au niveau des cellules musculaires des artères cérébrales pour le CGRP alpha et en périphérie du corps des récepteurs pour le CGRP beta.

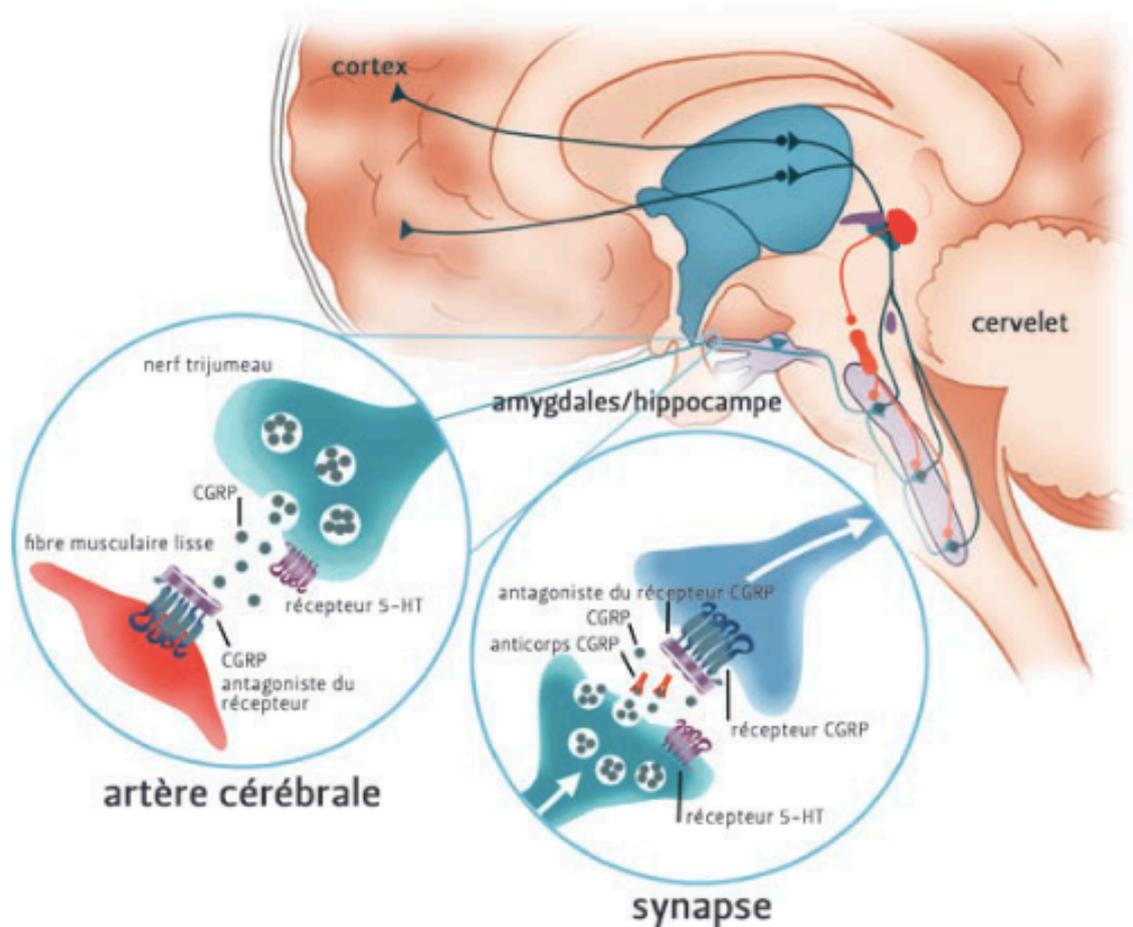


Figure 31: Récepteur CGRP⁶⁶.

Le récepteur au niveau des cellules musculaires des artères cérébrales est très complexe. C'est un récepteur couplé aux protéines G (GPCR). Il s'agit d'un complexe de trois protéines. Le GPCR lie le récepteur de type calcitonine (CLR) avec deux protéines accessoires : une protéine modulatrice (RAMP1) et protéine composant du récepteur CGRP (RCP) ⁶⁷.

La fixation sur le récepteur va activer la protéine G alpha activant elle-même l'adénylate-cyclase (AC). AC va alors transformer l'ATP en cAMP qui va venir stimuler la PKA (protéine kinase A). Cette dernière est le carrefour de la médiation cellulaire puisqu'elle va permettre de phosphoryler différents canaux. Cette phosphorylation va avoir des actions différentes sur les canaux :

- Le canal Ca^{2+} , bloquant l'entrée de calcium dans la cellule et provoquant une vasodilatation.
- Le canal potassique, provoquant une fuite de potassium et une vasodilatation
- ERK et CREB (facteur de transcription) protégeant ainsi les neurones de l'ischémie.

On observe également un effet sur la plasticité des neurones ce qui donne un effet neuro-protecteur⁶⁸.

- La fabrication de monoxyde d'azote par la NOS va permettre une vasodilatation

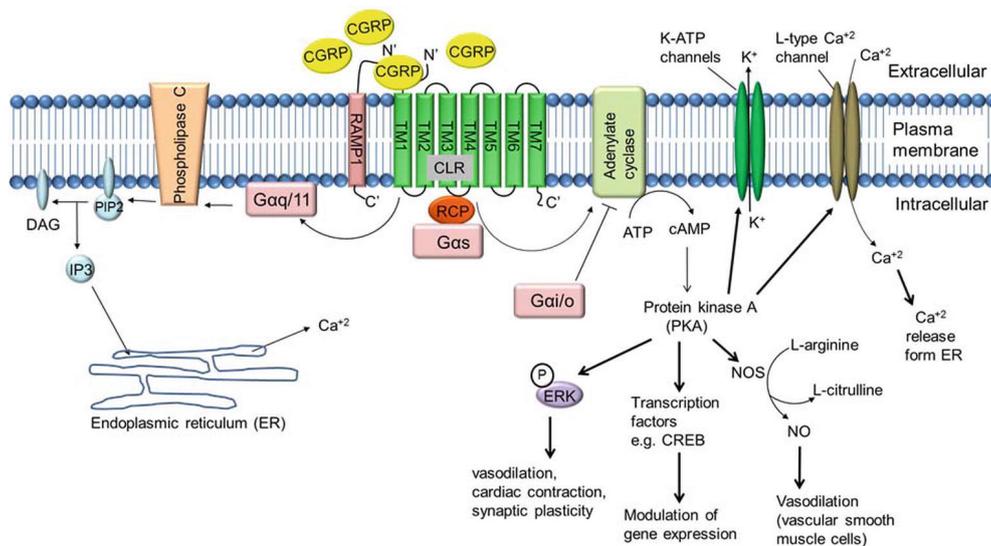


Figure 32: Fonctionnement du récepteur CGRP⁶⁹.

Le CGRP comme facteur protecteur

Depuis le début le CGRP a été présenté comme un polypeptide négatif, ayant des effets délétères. Cependant, le CGRP renferme des vertus protectrices pour notre corps, notamment pour la fonction cardiaque. En effet lors d'une hypertension (lors d'un effort physique), l'alpha CGRP empêche le remodelage cardiaque en inhibant de façon spécifique la prolifération et la différenciation des myofibroblastes⁷⁰. Ceci explique pourquoi les AMM des anti-CGRP ne concerne pas les personnes ayant des atteintes cardiaques.

Le CGRP possède de nombreux récepteurs au niveau périphérique. Dans la *Figure 33* présentant des différentes localisations des récepteurs au CGRP dans le corps humain, les points bleus signifient qu'un agoniste au récepteur CGRP serait bénéfique (exemple : pour lutter contre l'hypertension ou l'athérosclérose), les points rouges indiquent qu'un antagoniste au CGRP permettrait de lutter contre l'obésité, les migraines, les arthrites etc..

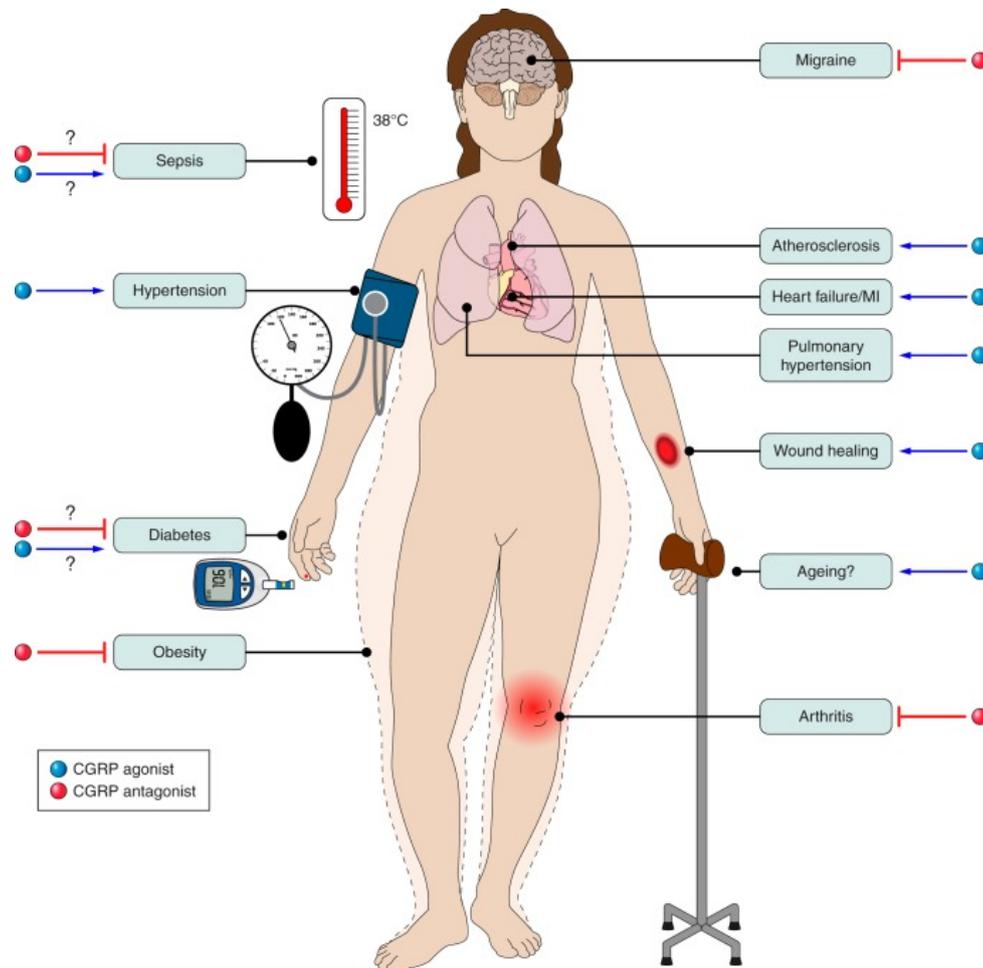


Figure 33: Les différentes localisations des récepteurs au CGRP sur le corps humain (63).

3.2 Les molécules anti CGRP dans le traitement de fond

A ce jour, 4 anticorps monoclonaux ont été développés pour le traitement de fond de la migraine : Eptinézumab (Adler) ; Erenumab (Amgen/Novartis) ; Frémanézumab (Teva) et Galcanézumab (Lilly). Avant de les détailler plus précisément nous allons voir leurs mécanismes d'actions.

Mécanisme d'action

Ces 4 anticorps monoclonaux agissent selon deux mécanismes d'actions : *i)* l'anticorps (Eptinézumab, Frémanézumab, Galcanézumab) se fixe au CGRP c'est-à-dire directement aux polypeptides pour empêcher sa fixation au récepteur (*Figure 34 – schéma 2*) ; *ii)* l'anticorps (Erénumab) se fixe directement au récepteur du CGRP (*Figure 34 – schéma 3*).

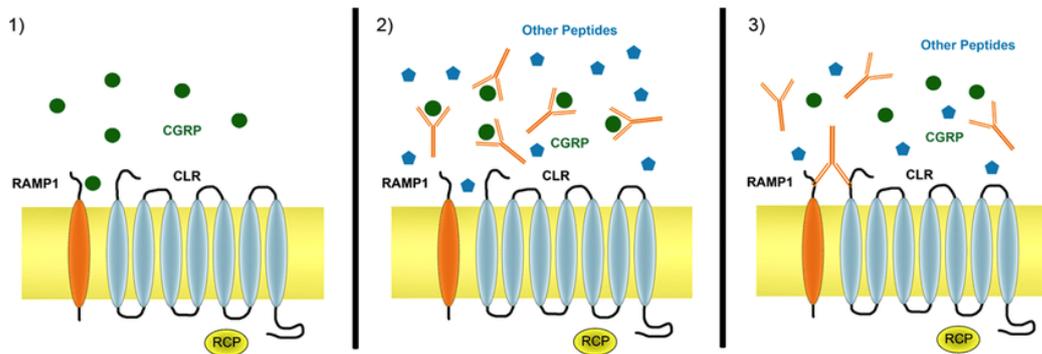


Figure 34: Mécanisme d'action des anti-CGRP⁷¹.

L'Eptinézumab

L'Eptinézumab (Vyepiti) est développé par la société Lundbeck Seattle BioPharmaceuticals. C'est un anticorps monoclonal humanisé (IgG1) qui a été approuvé en février 2020 aux États Unis dans le traitement préventif de la migraine⁷². Cette molécule est produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules de levures *Pichia Pastoris*.

Mécanisme d'action	Posologie
Cible le CGRP et empêche la fixation à son récepteur.	300 mg en IV tous les 3 mois.

Études cliniques

Pour obtenir l'autorisation par la FDA, l'Eptinézumab a dû montrer son efficacité ainsi que son innocuité au travers de différentes études. En effet de nombreuses études, multicentriques et randomisés de phases 3, ont permis de mettre en évidence une diminution significative de la fréquence des crises migraineuses par rapport à un placebo. Une diminution mensuelle d'environ quatre jours de migraine contre environ 3,2 jours avec le placebo a été observé (*figure 35*).

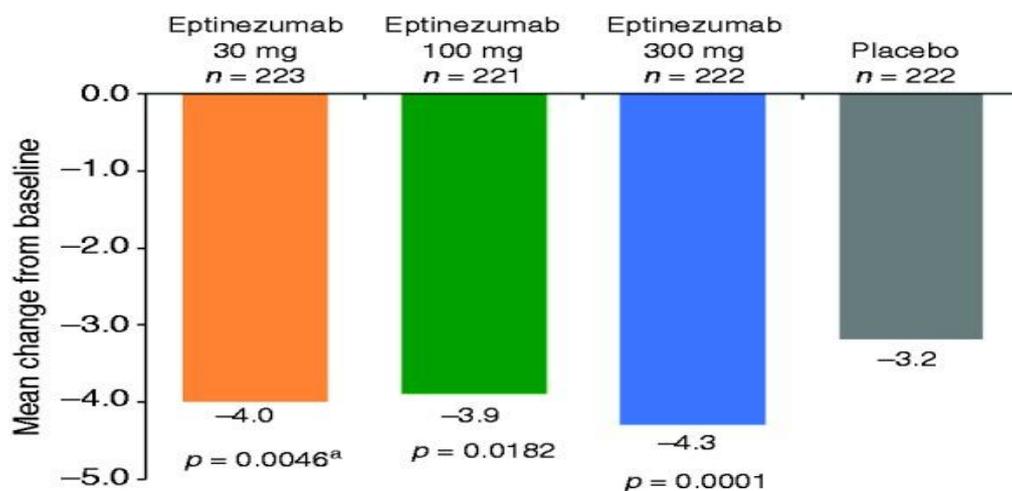


Figure 35: graphique comparant l'efficacité de différents dosages d'Eptinézumab vs placebo (70).

Par ailleurs, les recherches ont permis de montrer une efficacité pour l'Eptinézumab à 100mg et 300mg supérieur à l'effet du placebo ⁷³.

D'autres études ont mis en évidence l'efficacité de cet anticorps en fonction du temps (Figure 36). Ainsi, l'intérêt de ce médicament réside particulièrement dans sa longue durée d'action dans l'organisme. Les travaux réalisés montrent une efficacité du médicament jusqu'à 12 semaines après l'injection.

Les graphiques (Figure 36) montrent l'efficacité du traitement en fonction du temps. Les graphiques A et B nous renseignent sur les patients dont la réponse est respectivement supérieure à 75 % ou 50 %. Le graphique C nous montre que le traitement est efficace dès les premiers jours et présente une efficacité prolongée jusqu'à quatre semaines. Avec l'Eptinézumab 300 mg on observe une diminution d'environ 58% de MMD ⁷⁴.

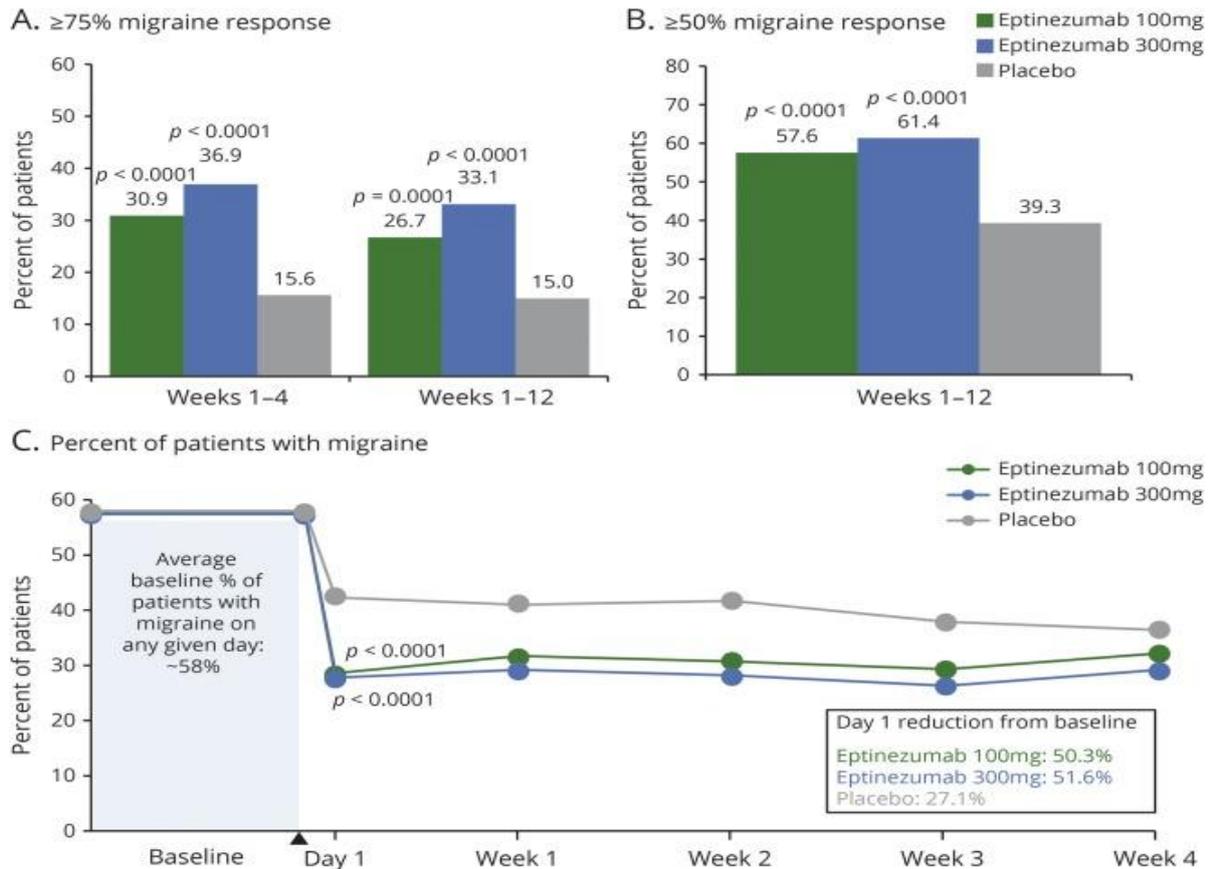


Figure 36: Graphique montrant l'efficacité du traitement en fonction du temps(71).

Un des points les plus importants de l'Eptinezumab est: l'absence d'effets indésirables graves. L'Eptinezumab utilisé « Chez les adultes souffrant de migraine chronique a démontré un profil de sécurité favorable, une immunogénicité à long terme limitée, une réduction précoce et durable de la charge liée à la migraine et une amélioration de la qualité de vie liée à la santé sur 2 ans »⁷⁵.

Effets indésirables

Avec ce traitement, les effets secondaires les plus courants sont :

- Nez bouché
- Rhinopharyngite
- Réactions allergiques (gonflement du visage, de la langue ou de la gorge ; l'urticaire, difficultés respiratoires, rougeurs au visage éruptions cutanées)⁷⁶.

Commercialisation

Ce médicament est le premier anti-CGRP par voie IV commercialisé aux États Unis et un flacon de 100 mg/ml d'Eptinezumab est vendu au prix de 4 002,41 euros⁷⁷.

Erénumab

L'érénumab (Aimovig©) est un anticorps monoclonal de type IgG2 entièrement humain produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO). Ce médicament ne peut être prescrit que par des neurologues. L'Erénumab n'est pas disponible en ville, ni en rétrocession. Seule les pharmacies à usage intérieur (PUI) peuvent en commander pour une utilisation dans le centre hospitalier ⁷⁸. Il est autorisé par la FDA depuis le 17 mai 2018 ⁷⁹ et a obtenu une AMM pour deux dosages 70 et 140 mg ⁸⁰. Cependant, il n'est pas remboursé par la sécurité sociale.

En effet, il présente un service médical rendu (SMR) :

- **Modéré** « *uniquement chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien)* ».
- **Insuffisant** « *pour une prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients du périmètre de l'indication de l'AMM* ».

Une amélioration du service médicale rendu (ASMR) a été jugé absente : ASMR niveau V ⁸¹. Cela s'explique par l'absence d'étude comparative à un autre médicament.

La professeure Anne Ducros, présidente de la Société française d'étude des migraines et céphalées a dit lors d'une interview : « *Ce que nous dit la Haute Autorité de Santé, c'est que les chiffres sont insuffisants, les produits trop chers et la diminution des crises, trop faible. Ce qu'ils n'ont pas regardé, c'est la sous-catégorie des répondeurs [qui concernent les patients pour qui le traitement a permis une réduction des crises de plus de 50 %, ndlr]* » ⁸².

Mécanisme d'action	Posologie
Cible le récepteur du CGRP	Injection mensuelle de 70 ou 140 mg en sous-cutanée (stylo pré-rempli)

Études cliniques

L'Érénumab s'est avéré plus efficace qu'un placebo. En effet, une réduction plus importante du score de HIT-6 (headache impact test) a été observée pour l'Érénumab par rapport au placebo. Le score de HIT-6 permet en 6 questions d'évaluer l'impact de la migraine sur le quotidien des patients ⁸³.

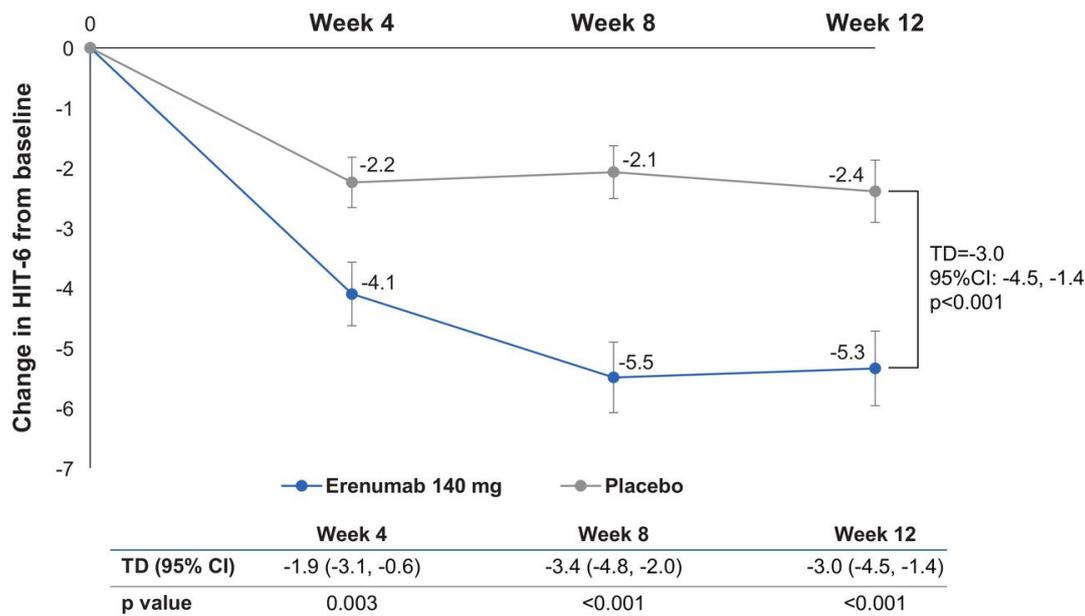


Figure 37: Graphique comparant l'efficacité de l'Érénumab versus placebo (79).

L'Érénumab a aussi fait ses preuves lors d'une utilisation dans la vie quotidienne, dans des conditions réelles. L'utilisation d'Érénumab à 70 mg pendant 6 à 12 mois a permis de montrer une diminution des MMD de 4,5 jours chez les patients atteints de HFEM (Migraine Épisodique Haute Fréquence) et de 9,3 jours chez ceux atteints de migraine chronique par rapport à l'inclusion ⁸⁴. L'Érénumab paraît comme efficace, sûr et bien toléré.

L'Érénumab étant un médicament très onéreux, des scientifiques ont cherché à savoir si, après une période de traitement avec cet anticorps, son arrêt provoquait une réapparition plus fréquente des crises de migraines. Pour cela, ils ont suivi un groupe de patients ayant reçu une dose d'Érénumab chaque mois pendant 1 an. L'étude a permis de montrer que « Plus de la moitié des patients ont eu une aggravation précoce de la maladie, tandis que les autres patients ont conservé leur statut de répondeur pendant les semaines 1 à 4 après la fin du traitement »

⁸⁵.

Effets indésirables

Les effets secondaires fréquents retrouvés sont une altération du système immunitaire :

- Hypersensibilité
- Urticaire
- Œdème
- Éruption cutanée,
- Angioœdème
- Réaction au site d'injection.
- Constipation
- Spasmes musculaires ⁸⁶.

Commercialisation

L'éreunumab est commercialisé aux États-Unis et en Europe. Le prix s'élève à 540,38 euros mensuel ⁸⁷.

Frémanézumab

Le Frémanézumab est un anticorps entièrement humanisé (IgG2a)⁸⁸, produit à partir de cellules d'ovaires de hamsters chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant ⁸⁹. C'est en septembre 2018 que la FDA l'autorise dans le traitement préventif de la migraine chez l'adulte.

Mécanisme d'action	Posologie
Fixation sélective au CGRP, bloquant son action sur le récepteur	<ul style="list-style-type: none">• 225 mg une fois par mois• Injection de 675 mg/trimestre Seringue pré remplie ou stylo pré rempli s/c

Études cliniques

Afin d'évaluer l'efficacité du Frémanézumab dans la prévention de la migraine épisodique, une étude de comparaison entre deux dosages du Frémanézumab et un placebo a été réalisée sur 875 patients ⁹⁰.

Dans cette étude, deux dosages sont utilisés : une injection mensuelle de 225mg, ou une injection trimestrielle de 675mg.

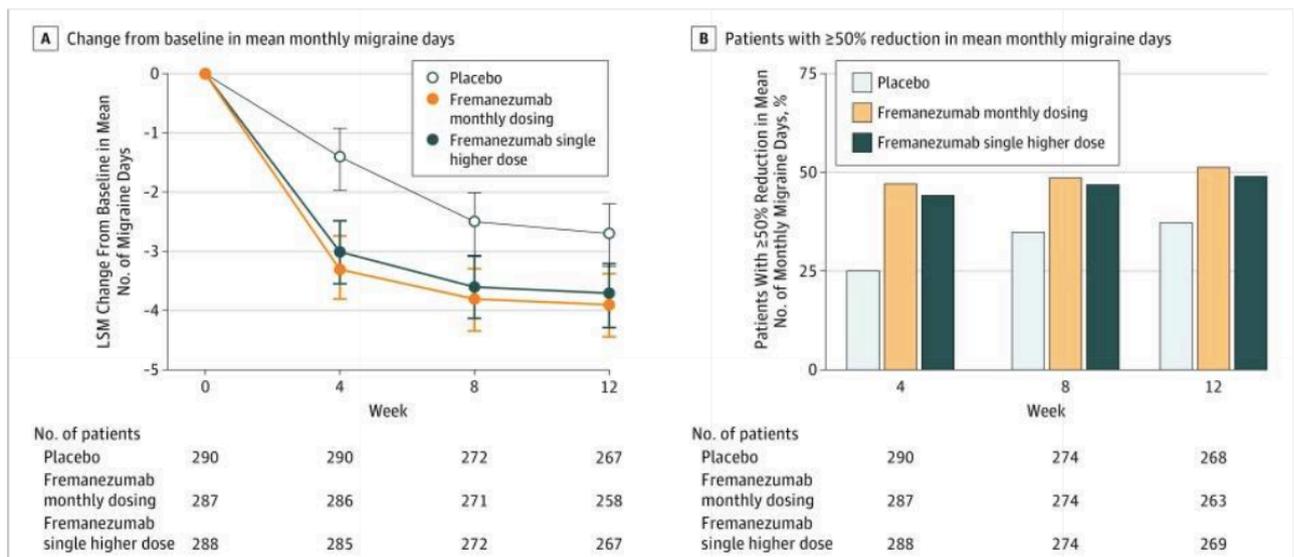


Figure 38: schéma représentant la réduction du nombre de jours de migraine en fonction du dosage de frémanézumab vs placebo (86).

Cette étude montre une diminution de 4 jours de migraine lors de l'administration du Frémanézumab en posologie mensuelle et de 3,9 jours si le Frémanézumab est dispensé en dose unique plus élevée. Le frémanézumab a donc une efficacité supérieure au placebo quel que soit le schéma d'injection (Figure 38).

Par ailleurs il est important d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité à long terme du Frémanézumab. Pour cela une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles sur 52 semaines (1 an) a été effectuée. Une réduction du nombre de jours de migraine (chroniques et épisodiques) a été observée que ce soit lors d'injection mensuelle ou trimestrielle.

Notons aussi une diminution plus importante du nombre de jours de migraine de 8 jours lors d'injection mensuelle et de 7,2 jours dans le cas d'injection trimestrielle pour des patients souffrant d'une migraine chronique (Figure 39 – Graphe A). Concernant les patients souffrant d'une migraine épisodique, le nombre de jours de migraines diminue d'environ 5 jours, et ce, que l'injection de Frémanézumab soit mensuelle ou trimestrielle (Figure 39- Graphe B)

La réduction de l'utilisation de médicaments contre les maux de tête aigus ainsi qu'une amélioration des incapacités liées aux maux de tête ont également été maintenues pendant 12 mois⁹¹.

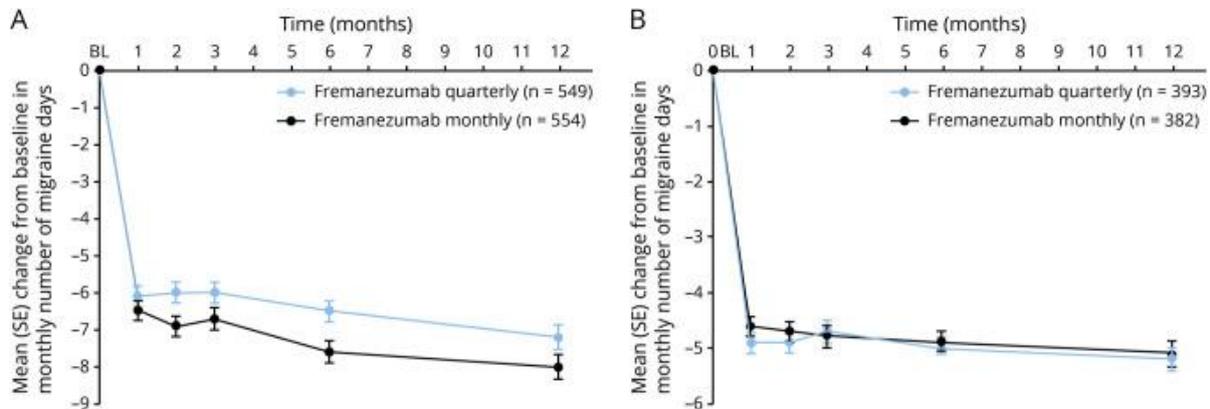


Figure 39: Graphiques des variations moyennes du nombres mensuel de jours de migraine avec des injections mensuels ou trimestriels de frémanézumab Graphe A patients (A) souffrent de migraine chronique Graphe B patients (B) souffrent de migraine épisodique (87).

Effets indésirables

- Douleur induration
- Érythème au site d'injection
- Prurit au site d'injection
- Réactions d'hypersensibilité
- Rash
- Urticaire
- Gonflement

Commercialisation

Le Frémanézumab possède un SMR :

Modéré : Le service médical rendu par AJOVY (Frémanézumab) est modéré uniquement chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec avec au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire, cliniquement significatives ou événement thromboembolique).

Insuffisant : le service médical rendu par AJOVY (Frémanézumab) est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

Le Frémanézumab possède un ASMR de V(5) qui s'explique par l'absence d'étude comparative a un autre médicament.

Malgré un avis de la Commission de la Transparence en faveur d'un remboursement en ville à 30 %, AJOVY n'est pas pris en charge en ville à la date du 15 septembre 2021. Sa prescription est réservée au neurologue.

Conditions d'utilisation

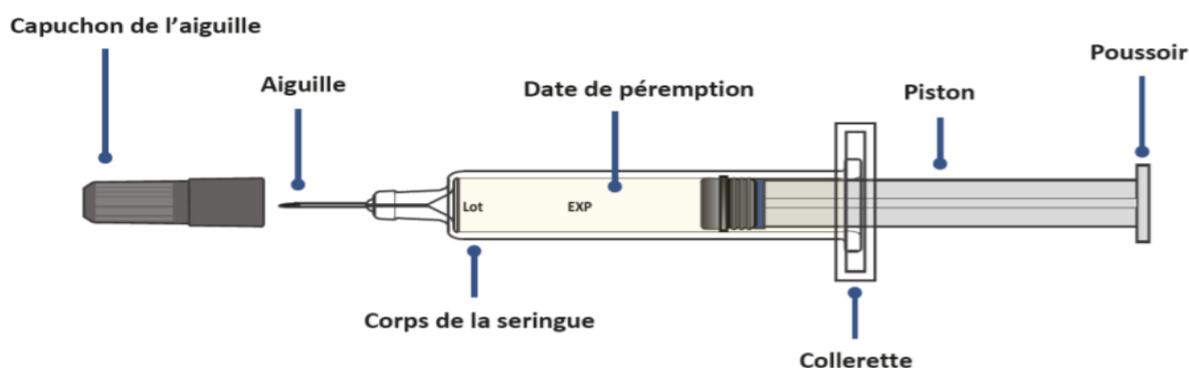


Figure 40: Stylo d'injection AJOVY(Frémanézumab)(88).

AJOVY est administré par voie sous-cutanée . Environ 30 minutes avant l'injection, la seringue préremplie doit être sortie du réfrigérateur pour permettre à la solution injectable de revenir à température ambiante. Les sites d'injection recommandés sont l'abdomen (en excluant la zone autour du nombril), la cuisse ou la partie supérieure du bras. À chaque injection, il est recommandé d'alterner les sites.

AJOVY doit être conservé au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C, dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. En dehors du réfrigérateur, la durée maximum de conservation est de 7 jours à une température ne dépassant pas 30 °C. Au-delà de ce délai, AJOVY ne doit pas être utilisé et ne peut pas être remis au réfrigérateur ⁹².

Aux États-Unis, le prix est de 640 \$ pour la dose mensuelle, 1920 \$ pour la dose trimestrielle et 7680 \$ sur un an ⁹³. Le traitement est désormais disponible au Portugal pour la prise en charge des migraines difficiles à traiter ⁹⁴.

Galcanézumab

Le galcanézumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé produit sur des cellules d'ovaire de hamster chinois ⁹⁵.

Mécanisme d'action	Posologie
Liaison au CGRP pour empêcher son action	Injection de 240 mg en initiation puis injections mensuelles de 120 mg en s/c

Études cliniques

Le Galcanézumab a prouvé son efficacité lors de différentes études. En effet une étude comparant deux dosages de Galcanézumab et un placebo a montré une réduction significative du nombre mensuel moyen de jours de migraine de 4,3 (120 mg), 4,2 jours (240 mg) et de 2,3 jours (placebo). Les différences entre les groupes ayant reçus un dosage à 120 mg en Galcanézumab ou à 240 mg par rapport au groupe placebo étaient respectivement de 2,0 et 1,9 jours. Le Galcanézumab 120 mg ou 240 mg administré une fois par mois s'est avéré efficace, sûr et bien toléré ⁹⁶.

Une autre étude a permis de confirmer l'efficacité du Galcanézumab en évaluant le nombre moyen de MHD, le nombre initial étant de 19,4 pour l'échantillon total. Les deux groupes de doses de Galcanézumab (120 et 240 mg) ont démontré une plus grande réduction moyenne globale mensuelle Galcanézumab 120 mg -4,8, Galcanézumab 240 mg -4,6).

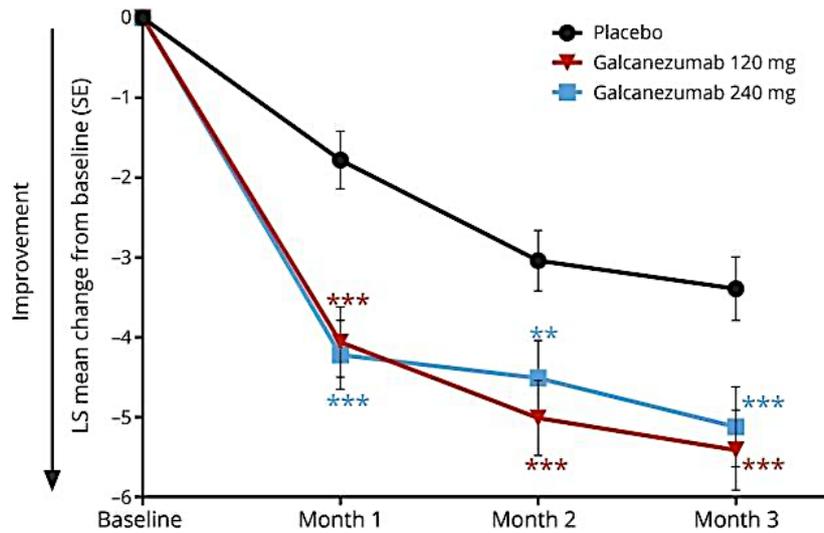


Figure 41: Schéma représentant la diminution du nombre de jours de migraine en fonction du temps (93).

Conclusion : les deux doses de Galcanézumab ont été supérieures au placebo en ce qui concerne la réduction du nombre de DMH mensuels. Le Galcanézumab semble efficace, sûr et bien toléré pour le traitement préventif de la migraine chronique⁹⁷.

Entre les deux doses de Galcanézumab les résultats sont statistiquement non significatifs.

Effets indésirables

- Douleurs à l'injection,
- Réaction allergique au site d'injection,
- Vertiges,
- Constipation
- Prurit et Urticaire (91).

Commercialisation

Le Galcanézumab possède une AMM, il est commercialisé en France, non remboursé par la sécurité sociale.⁹⁸

Le Galcanézumab possède un service médical rendu (SMR) :

Important : chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec avec au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou autre risque cardiovasculaire grave).

Insuffisant : Le service médical rendu par EMGALITY (Galcanézumab) est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients du périmètre de l'indication de l'AMM.

EMGALITY est officiellement pris en charge dans le cadre de l'agrément aux collectivités. En revanche, bien que la HAS recommande un remboursement en ville au taux de 65 % dans une population de patients migraineux définie, EMGALITY n'est pas remboursable à ce jour ⁹⁹.

Le Galcanézumab possède un ASMR de V(5) qui s'explique par l'absence d'étude comparative à un autre médicament. Ce médicament est aussi disponible aux États-Unis pour 627,60 \$ par mois ¹⁰⁰. La prescription est réservée au neurologue.

Conditions d'utilisation

Le stylo pré rempli EMGALITY permet d'injecter une dose unique de 120 mg.

Il est prêt à l'emploi et muni d'une aiguille protégée par un capuchon amovible.

Le stylo comporte un système de verrouillage/déverrouillage.

L'injection est déclenchée en appuyant sur le bouton poussoir de couleur turquoise.

Les consignes de sécurité habituelles sont à rappeler aux patients :

- inspection visuelle de la solution avant toute administration
- ne pas utiliser EMGALITY si la solution est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules, ou si une partie du stylo semble endommagée.

Le stylo ne doit pas être secoué.

Il est recommandé de sortir le stylo du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection. EMGALITY peut être conservé en dehors du réfrigérateur pendant une période maximale de 7 jours à des températures ne dépassant pas 30 °C.⁹⁹

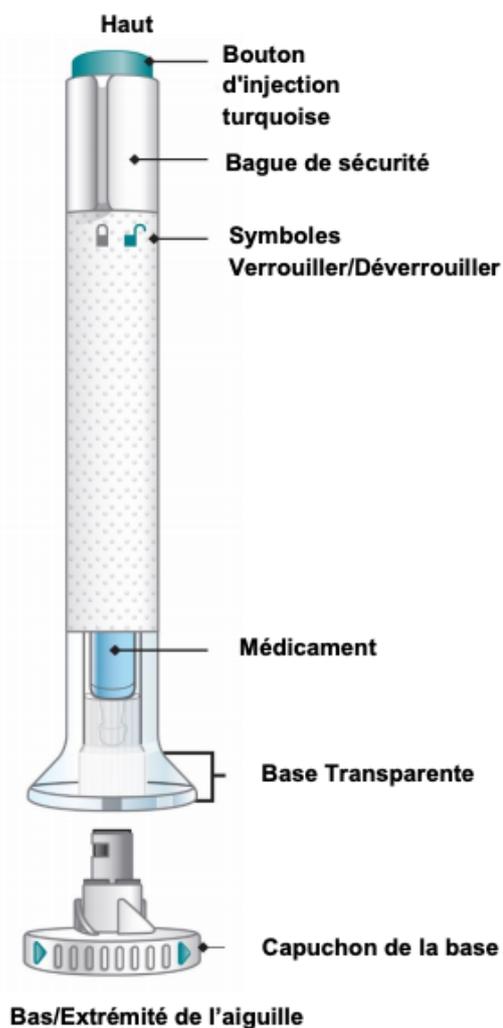


Figure 42: Stylo d'injection EMGALITY (Galcanézumab) (94).

L'ensemble de ces molécules représente une véritable alternative et une vraie renaissance dans le traitement de fond de la migraine. Les effets indésirables sont peu fréquents et tolérables. L'injection mensuelle ou trimestrielle favorise l'observance. L'unique limite à l'heure actuelle est la non prise en charge par la sécurité sociale et par conséquent le prix d'achat.

Récapitulatif des différents anti CGRP

Tableau 10: Récapitulatif des différents anti-CGRP.

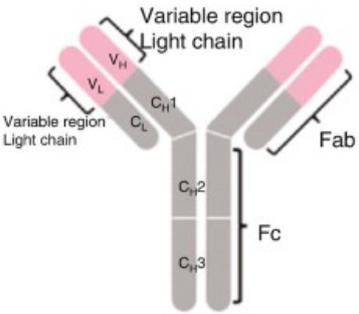
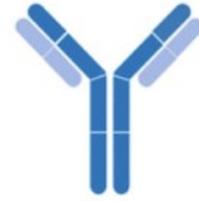
Components of a monoclonal antibody	Monoclonal antibody type	Drug	Source	IgG class	Directed against
 <p>(a) Antibody structure</p>	 <p>(b) Humanised (>90% human) '-zumabs'</p>	Eptinezumab	Yeast	IgG1	CGRP ligand
		Galcanezumab	Murine	IgG4	CGRP ligand
		Fremanezumab	Murine	IgG2	CGRP ligand
	 <p>(c) Fully human (100% human) '-umabs'</p>	Erenumab	Murine	IgG2	CGRP receptor

Tableau 11: synthèse des anti-CGRP.

Molécules	Injection	Posologie	Effets secondaires	Prix
Eptinezumab	IV	100 à 300 mg/trimestre	Rhinopharyngite et réaction allergique	4002,41€ /3 mois
Erénumab	SC	70 ou 140 mg/mois	Réaction allergique Constipation Spasme musculaire	540,38€/mois
Frémanézumab	SC	225mg/mois Ou 675 mg/trimestre	Prurit, douleur et induration au point d'injection	640 \$/mois 1920 \$/3 mois
Galcanézumab	SC	240 mg en dose initiale puis 120mg/mois	Vertige Constipation Prurit Urticaire	627,60\$/mois

Atogepant

Une nouvelle molécule, actuellement en étude de phase 3 est très intéressante : il s'agit de l'Atogepant. Cette molécule appartient à la famille des gépants (antagoniste du récepteur CGRP) qui sont habituellement utilisés lors de traitements de crise ainsi que nous le décrirons dans la partie suivante de ce travail. Dans les essais cliniques, l'Atogepant a une indication dans le traitement de fond de la migraine. Cette molécule est obtenue par synthèse chimique.

En termes de galénique cette molécule est différente de celles décrites précédemment dans cette partie. En effet, il ne s'agit plus ici d'injection trimestrielle/ mensuelle mais d'une prise quotidienne par voie orale.

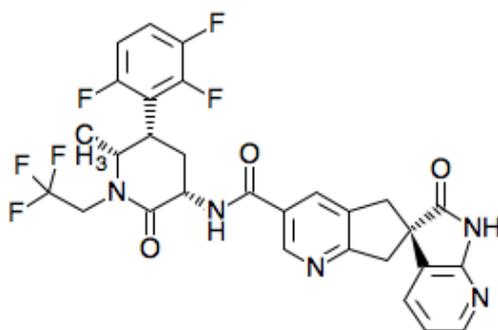


Figure 43: Atogepant.

Effets indésirables	Posologie
Fatigue et nausées	Non défini

Études cliniques

Dans un essai en double aveugle, l'Atogepant a pu montrer son efficacité, sa tolérabilité ainsi que son innocuité. De plus, plusieurs doses d'Atogepant ont été testées afin d'évaluer son efficacité. Toutes les doses orales d'Atogepant ont été associées à une diminution significative des jours de migraine mensuels. L'ensemble de ces données permet de soutenir le développement de l'Atogepant en phase 3 dans le traitement préventif de la migraine¹⁰¹.

La figure ci-dessous (figure 44) est le résultat de l'étude de phase 3 de l'Atogepant dans la prévention de la migraine. On observe une différence significative entre l'atogepant et le

placebo. De plus, l'Atogéphant est efficace quel que soit le dosage. Par ailleurs l'efficacité de l'atogéphant augmente lors d'une augmentation de posologie.

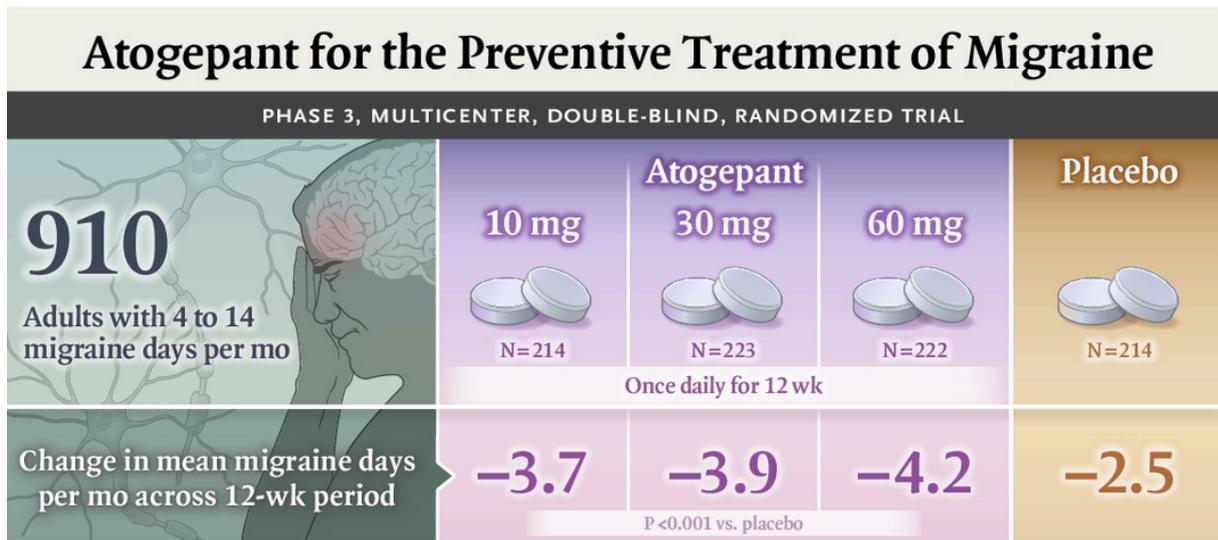


Figure 44: Résultat de l'étude Phase 3 de l'Atogéphant (101).

3.3 Les anti CGRP dans le traitement de crise

Dans cette partie, nous allons nous intéresser aux traitements anti CGRP utilisés dans la crise migraineuse : l'Ubrogéphant et le Rimegéphant. Contrairement aux anticorps vus précédemment, ces molécules sont obtenues par synthèse chimique. Les prises ont lieu par voie orale uniquement lors de crises migraineuses.

Une autre molécule est toujours en phase d'étude : le Zavegéphant.

Avant de détailler plus précisément ces molécules, nous allons voir leurs mécanismes d'action dans la crise migraineuse.

Mécanisme d'action

Ces molécules ont un mécanisme relativement simple. Il s'agit d'antagonistes du récepteur au CGRP. Par une action d'encombrement stérique, elles vont empêcher la fixation du polypeptide à son récepteur ¹⁰².

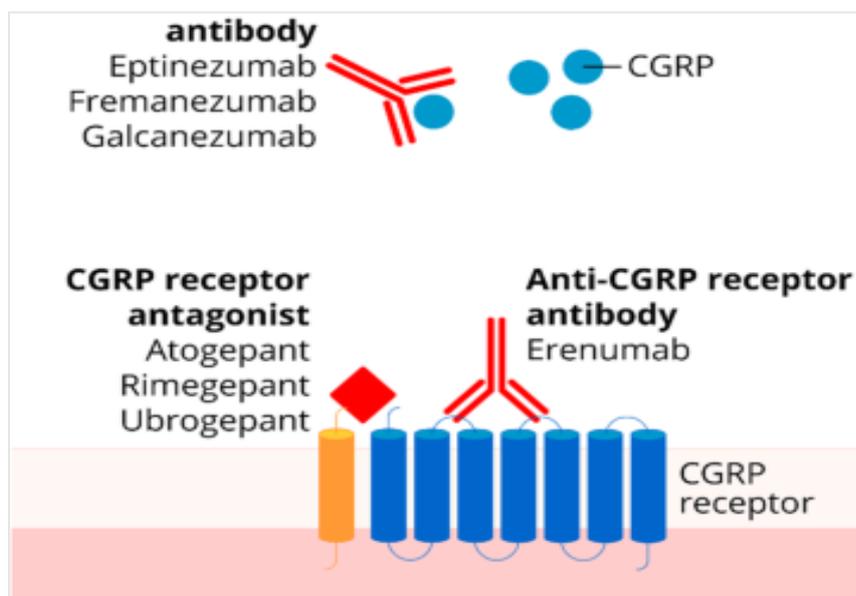


Figure 45: Schéma récapitulatif du mode d'action des anti-CGRP (102).

Ubrogéant

L'Ubrogéant (Ubrelvy©) est la première molécule de ce type (Figure 46) à être autorisée puis approuvée par la FDA le 23 décembre 2019 ¹⁰³. L'Ubrogéant a été approuvée dans le traitement aigu de la migraine (+/- avec aura) chez l'adulte.

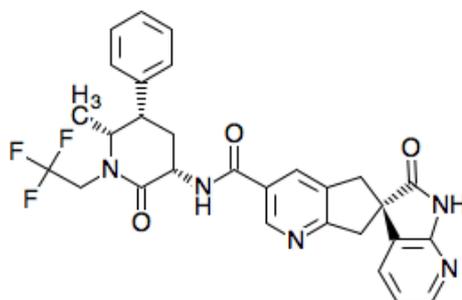


Figure 46: Ubrogéant.

Effets indésirables

Les effets indésirables touchent environ 10 % des patients. Les principaux effets indésirables rapportés sont des nausées, des vertiges et une somnolence dans les 48 h après la prise ¹⁰⁴.

Posologie

La posologie est de 50 ou 100 mg. Si une persistance est observée, une nouvelle dose peut être prise 2 h après. Cependant, il ne faut pas dépasser 200 mg/24h. Chez les patients présentant une comorbidité (insuffisance hépatique sévère ou rénale sévère), la posologie recommandée est de 50 mg/prise et au maximum 100 mg/24h ¹⁰⁵.

Études cliniques

L'Ubrogéant a montré son efficacité et son innocuité à travers plusieurs études de phases 3. Une de ces études a montré une réduction du nombre de personnes souffrant de migraine après deux heures par comparaison au placebo. De plus, une réduction plus importante des symptômes les plus gênants (photophobie, phonophobie, nausées) a été observée pour l'Ubrogéant par rapport au placebo ¹⁰⁶.

Commercialisation

L'Ubrogéant est commercialisé aux États-Unis. Cependant, il ne possède pas d'AMM en Europe. Il est possible d'acheter 10 comprimés de 50mg ou 100 mg pour 1105 euros ¹⁰⁷.

Rimégé pant

Le Rimégé pant (Nurtec©) est la deuxième molécule de la famille des gépants à être autoriséé par la FDA. Son autorisation a été donné le 27/02/2020 ¹⁰⁸.

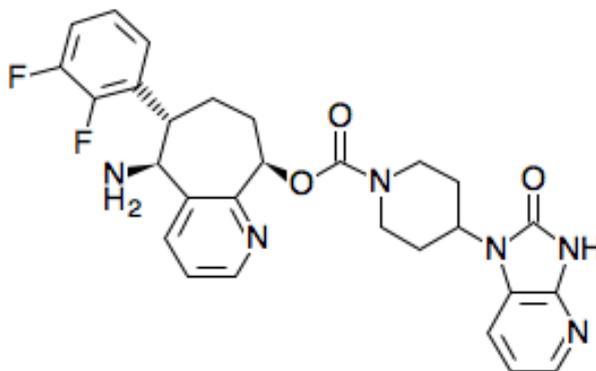


Figure 47: Rimégé pant.

Posologie

Un comprimé de 75 mg/24h en cas de crise migraineuse ¹⁰⁹.

Études cliniques

Le Rimégé pant a montré son efficacité en diminuant le nombre moyen de jours de migraine mensuelle de 4,3 jours.

Un autre essai multicentrique, de phase 2/3, randomisé, en double-aveugle, contrôlé par placebo voulant démontrer l'effet préventif du Rimégé pant sur les crises migraineuses a été effectué. Cette étude a permis de conclure que la prise de Rimégé pant tous les deux jours est efficace dans le traitement préventif de la migraine ¹¹⁰.

Aux États-Unis, le Rimégé pant possède une autorisation seulement dans la crise migraineuse.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants étaient les nausées, mais aussi les infections des voies urinaires. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé ¹¹¹.

Commercialisation

Le Rimégé pant est commercialisé aux États-Unis. Les 8 comprimés de 75 mg orodispersibles sont au prix de 1235 euros ¹¹².

Zavegepant

Le Zavegepant est une nouvelle molécule toujours en phase de développement qui agit comme un antagoniste des récepteurs CGRP. Contrairement aux autres molécules de la famille des gépants, l'administration du Zavegepant se fait par voie intranasale ¹¹³.

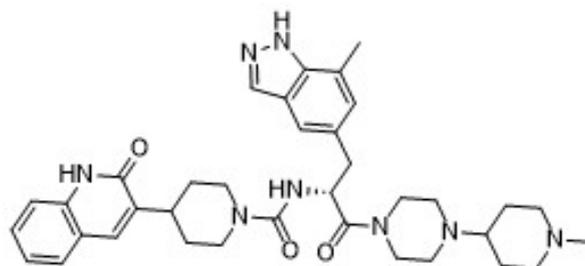


Figure 48: Zavegepant.

Étude clinique

Une étude de phase 2/3 multicentrique, randomisée, en double-aveugle a été menée aux États-Unis. Le Zavegepant s'est montré plus efficace pour la disparition des symptômes les plus gênants (photophobie, nausée, phonophobie) par rapport au placebo, deux heures après la prise. De plus, le Zavegepant a montré son efficacité sur plusieurs dosages : le Zavegepant à 10 mg et 20 mg, avec respectivement 22,5 % et 23,1 % des patients obtenant une disparition totale de la douleur post-dose (19,6 % à 5 mg), contre 15,5 % dans le groupe placebo ¹¹⁴.

D'autres études sont encore nécessaires pour prouver son efficacité, sa tolérabilité à long terme. Ainsi le Zavegepant pourrait venir compléter la famille des antagonistes du récepteur au CGRP.

Effets indésirables

Les différents effets indésirables signalés lors des études ont été une dysgueusie, des nausées et une gêne nasale. Aucun signal d'hépatotoxicité n'a été observé.

Sur la base de ces résultats, un essai de phase clinique III a été initié pour évaluer le Zavegepant 10 mg par voie intranasale versus placebo avec une publication des résultats prévue pour l'été 2021 ¹¹⁴.

Ces nouveaux anti CGRP représentent une véritable alternative aux triptans. Cela pourrait permettre de traiter des personnes résistantes mais également d'éviter l'accoutumance et la tolérance à ces derniers. Aujourd'hui les anti CGRP sont en plein essor, ce qui a amené des chercheurs à se questionner sur les différentes cibles thérapeutiques pour lesquelles les traitements anti CGRP pourraient être efficaces.

4 Conclusion

En 30 ans, l'arsenal thérapeutique pour combattre les différents maux de tête a été considérablement développé. Durant cette période de nouvelles molécules ont bouleversé la prise en charge des migraines. L'arrivée des triptans dans les années 1990 a été vécue par les patients comme une première révolution. Cette famille de médicaments a amélioré la prise en charge des crises migraineuses des Français. Mais d'années en années de plus en plus de personnes restent non soulagées par les triptans.

De nombreuses molécules ont aussi bénéficié d'extensions d'AMM afin d'être utilisées dans le traitement de fond, ceci afin de réduire la fréquence des crises migraineuses. Malheureusement, ces traitements de fond ont une efficacité relative et des effets indésirables non négligeables. Encore aujourd'hui, des personnes souffrant de migraines sont peu ou pas soulagées par les thérapeutiques existantes. Beaucoup de personnes se tournent alors vers des thérapies non médicamenteuses ne présentant pas d'effets indésirables. Elles représentent une option pour soulager les migraines. Cependant leur efficacité reste personnes dépendantes et sans grand bénéfice.

Une nouvelle avancée redonne de l'espoir aux patients en impasse thérapeutique : les anti-CGRP. Ces nouveaux anticorps utilisés dans le traitement de fond, ont fait leurs preuves dans de nombreux essais cliniques. De plus leur efficacité et leur balance bénéfices/risques reste largement favorable. Ces médicaments sont pour la plupart administrés en injections mensuelle ou trimestrielle, avec toutefois un prix d'achat très élevé. Les anti CGRP sont aussi utilisés pour le traitement curatif des crises migraineuses avec la famille des gépants venue renforcer le large panel déjà existant. Malheureusement, aucune molécule de cette famille ne sont remboursées. De plus, même si certains médicaments possèdent l'AMM en France, certains restent non commercialisés, et sont pratiquement impossible à se procurer.

Ainsi, les patients effectuent des exodes médicaux afin de pouvoir se procurer ces médicaments à leurs frais. Mais cela commence à changer depuis la fin de l'été 2021. En effet désormais deux molécules sont devenues disponibles en officine: le Galcanézumab et le Frémanézumab. Même si c'est deux molécules reste non remboursé, cela facilite le parcours du patient dans sa prise en charge de la migraine.

Malgré cette nouvelle avancée thérapeutique, la recherche ne cesse de continuer. Les scientifiques mettent au point de nouvelles molécules de plus en plus sélectives, efficaces, et avec le moins d'effets indésirables possibles. Mais la recherche ne s'arrête pas là.

En s'intéressant au système trigémino-vasculaire, de nouveaux neuropeptides jouant un rôle important dans la migraine ont été découverts : les PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating peptide). Le PACAP est un neuropeptide responsable de migraine. En effet on retrouve une augmentation de sa concentration dans le sang lors de crise migraineuse. Les récepteurs de ce neuropeptide se situent au niveau des neurones sensoriels et du muscle lisse vasculaire lié au système trigémino-vasculaire. PACAP reste donc une cible potentielle à explorer pour développer une nouvelle classe de médicaments.¹¹⁵

De nombreuses pistes sont encore à explorer : les récepteurs opioïdes delta et kappa, le récepteur non mu à faible risque d'abus, les orexines et les thérapies à base d'oxyde nitrique. Ces différentes thérapeutiques donnent l'espoir de pouvoir un jour, soigner tous les types de migraineux.

Bibliographie :

- 1 Larousse É. Définitions : migraine - Dictionnaire de français Larousse. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/migraine/51395> (accessed 24 Jan2021).
- 2 Migraine. Inserm - Sci. Pour Santé. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine> (accessed 24 Jan2021).
- 4 Principaux repères sur les céphalées. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> (accessed 25 Jan2021).
- 5 Migraine sévère : des répercussions importantes dans la vie professionnelle | Novartis France. <https://www.novartis.fr/actualites/communiqués-de-presse/migraine-severe-des-repercussions-importantes-dans-la-vie> (accessed 24 Jan2021).
- 6 Migraine, névralgie du trijumeau et algies de la face. Collège Enseign. Neurol. 2016. <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/migraine-nevralgie-du-trijumeau-algies-face> (accessed 24 Jan2021).
- 7 Netgen. Migraine : des recommandations générales à la prise en charge pratique. Rev. Médicale Suisse. 2021. [https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-524/Migraine-des-recommandations-generales-a-la-prise-en-charge-pratique#:~:text=Les%20contre%2Dindications%20des%20triptans,art%C3%A9rielle%20\(HTA\)%20non%20contr%C3%B4l%C3%A9e](https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-524/Migraine-des-recommandations-generales-a-la-prise-en-charge-pratique#:~:text=Les%20contre%2Dindications%20des%20triptans,art%C3%A9rielle%20(HTA)%20non%20contr%C3%B4l%C3%A9e). (accessed 29 Jan2021).
- 8 urgence migraine.pdf.
https://www.sfm.u.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2014/donnees/pdf/019.pdf (accessed 2 May2021).
- 9 10-VascularChanges_French.pdf. https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/HeadacheFactSheets/10-VascularChanges_French.pdf (accessed 1 May2021).
- 10 Gatt M-T, Belin C. Migraines : points de vue d'un neurologue et d'un médecin de la douleur. *Rev Française Psychosom* 2008; n° 34: 87–96.
- 11 Géraud G. Physiopathologie de la migraine. *Douleur Analgésie* 2010; 23: 126–132.
- 12 La migraine : causes de la migraine. *Migraine*. <https://www.migraine.fr/migraine/causes-de-la-migraine/> (accessed 24 Jan2021).
- 13 Paracétamol - Société Chimique de France. <https://www.societechimiquedefrance.fr/Paracetamol.html> (accessed 25 Jan2021).
- 14 Mode d'action du paracétamol. *Pharmacorama*. 2005. <https://www.pharmacorama.com/2005/11/mode-action-paracetamol/> (accessed 28

Jan2021).

15 Kerckhove N, Mallet C, François A, Boudes M, Chemin J, Voets T *et al.* Ca(v)3.2 calcium channels: the key protagonist in the supraspinal effect of paracetamol. *Pain* 2014; 155: 764–772.

16 Notice patient - PARACETAMOL EG 1 g, comprimé - Base de données publique des médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=62772966#Ann3bEffetIndesirables> (accessed 28 Jan2021).

17 Bien utiliser le paracétamol. VIDAL. <https://www.vidal.fr/> (accessed 28 Jan2021).

18 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. *Rev Neurol (Paris)* 2013; 169: 14–29.

19 Anti-inflammatoires non-stéroïdiens. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens> (accessed 28 Jan2021).

20 Bien utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). VIDAL. <https://www.vidal.fr/> (accessed 29 Jan2021).

21 Triptans. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/triptans#:~:text=Ce%20sont%20des%20agonistes%20s%C3%A9lectifs,de%20substances%20algog%C3%A8nes%20et%20inflammatoires.> (accessed 29 Jan2021).

22 Masson E. Effets indésirables des triptans dans la crise migraineuse. EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/82454/effets-indesirables-des-triptans-dans-la-crise-mig> (accessed 29 Jan2021).

23 Netgen. Migraine : des recommandations générales à la prise en charge pratique. Rev. Médicale Suisse. [https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-524/Migraine-des-recommandations-generales-a-la-prise-en-charge-pratique#:~:text=Les%20contre%2Dindications%20des%20triptans,art%C3%A9rielle%20\(HTA\)%20non%20contr%C3%B4l%C3%A9e.](https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-524/Migraine-des-recommandations-generales-a-la-prise-en-charge-pratique#:~:text=Les%20contre%2Dindications%20des%20triptans,art%C3%A9rielle%20(HTA)%20non%20contr%C3%B4l%C3%A9e.) (accessed 29 Jan2021).

24 Commissioner O of the. FDA approves new treatment for adults with migraine. FDA. 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-adults-migraine> (accessed 24 Mar2021).

25 Une étude de phase 3 confirme l'efficacité du lasmiditan dans la crise migraineuse. Une Étude Phase 3 Confirme L'efficacité Lasmiditan Dans Crise Migraineuse Univadis. <https://www.univadis.fr/viewarticle/une-etude-de-phase-3-confirme-l-efficacite-du-lasmiditan-dans-la-crise-migraineuse-643877> (accessed 4 May2021).

- 26 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: e2222–e2232.
- 27 Silberstein SD, McCrory DC. Ergotamine and Dihydroergotamine: History, Pharmacology, and Efficacy. *Headache J Head Face Pain* 2003; 43: 144–166.
- 28 Dérivés de l’ergot de seigle. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/derives-de-l-ergot-de-seigle> (accessed 7 Feb2021).
- 29 GYNERGENE CAFEINE cp - VIDAL eVIDAL. https://evidal.vidal.fr/medicament/gynergene_cafeine_cp-7886-posologie_et_mode_d_administration.html (accessed 7 Feb2021).
- 30 DIERGOSPRAY 4 mg/ml sol p pulv nasal - VIDAL eVIDAL. 2021.https://evidal.vidal.fr/medicament/diergospray_4_mg_ml_sol_p_pulv_nasal-5186-posologie_et_mode_d_administration.html (accessed 7 Feb2021).
- 31 PROPRANOLOL ACCORD 40 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL. https://evidal.vidal.fr/medicament/propranolol_accord_40_mg_cp_pellic-167691-indications.html (accessed 30 Jan2021).
- 32 FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.15.1.3.html> (accessed 30 Jan2021).
- 33 FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1. 2021.<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.15.1.3.html> (accessed 30 Jan2021).
- 34 Notice patient - LAROXYL 40 mg/ml, solution buvable - Base de données publique des médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68969066&typedoc#Ann3bEffetsIndesirables> (accessed 30 Jan2021).
- 35 Topiramate : substance active à effet thérapeutique. VIDAL. <https://www.vidal.fr/> (accessed 30 Jan2021).
- 36 Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013. doi:10.1002/14651858.CD010610.
- 37 Pizotifène : substance active à effet thérapeutique. VIDAL. <https://www.vidal.fr/> (accessed 30 Jan2021).
- 38 Notice patient - SANMIGRAN 0,50 mg, comprimé enrobé - Base de données publique

- des médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65458611&typedoc=N#Ann3bEffetsIndesirables> (accessed 30 Jan2021).
- 39 Oxétorone (Nocertone^o) - un médicament à écarter des soins. <https://www.prescrire.org/Fr/202/1841/55994/0/PositionDetails.aspx> (accessed 30 Jan2021).
- 40 Flunarizine : substance active à effet thérapeutique. VIDAL. <https://www.vidal.fr/> (accessed 30 Jan2021).
- 41 Flunarizine (Sibelium^o) - un médicament à écarter des soins. <https://www.prescrire.org/Fr/202/1841/55991/0/PositionDetails.aspx> (accessed 22 Oct2021).
- 42 Recommandations Migraine. VIDAL. <https://www.vidal.fr/> (accessed 1 Feb2021).
- 43 gammaCore (nVNS): Non-Drug Relief for Migraine & Cluster Headache Pain. <https://www.gammacore.com/> (accessed 22 Oct2021).
- 44 Nesbitt AD, Marin JCA, Tompkins E, Rutledge MH, Goadsby PJ. Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology* 2015; 84: 1249–1253.
- 45 Non-invasive vagal nerve stimulation in patients with chronic migraine and medication-overuse headache: a 9-month follow-up study. <https://iris.unito.it/handle/2318/158563#.YBbC-WPjJIB> (accessed 31 Jan2021).
- 46 Hygiene GM&. Migraine: les derniers progrès de la stimulation magnétique transcrânienne. *Migraine Derniers Prog. Stimul. Magnétique Transcrânienne - Planete Sante. /Magazine/Autour-de-la-maladie/Migraines/Migraine-les-derniers-progres-de-la-stimulation-magnetique-transcranienne* (accessed 31 Jan2021).
- 47 Riederer F, Penning S, Schoenen J. Transcutaneous Supraorbital Nerve Stimulation (t-SNS) with the Cefaly[®] Device for Migraine Prevention: A Review of the Available Data. *Pain Ther* 2015; 4: 135–147.
- 48 Migraine : un nouveau neurostimulateur sur le marché américain. *Migraine*. 2018. <https://www.migraine.fr/nouveau-neurostimulateur-americain/> (accessed 31 Jan2021).
- 49 Nierenburg H, Vieira JR, Lev N, Lin T, Harris D, Vizek M *et al.* Remote Electrical Neuromodulation for the Acute Treatment of Migraine in Patients with Chronic Migraine: An Open-Label Pilot Study. *Pain Ther* 2020; 9: 531–543.
- 50 Larousse É. Définitions : hypnose - Dictionnaire de français Larousse. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hypnose/41134> (accessed 31 Jan2021).
- 51 Mackey EF. Effects of Hypnosis as an Adjunct to Intravenous Sedation for Third Molar Extraction: A Randomized, Blind, Controlled Study. *Int J Clin Exp Hypn* 2009; 58: 21–38.

- 52 Randomized Clinical Trial of a Brief Hypnosis Intervention to Control Side Effects in Breast Surgery Patients | JNCI: Journal of the National Cancer Institute | Oxford Academic. 2021. <https://academic.oup.com/jnci/article/99/17/1304/2522227?login=true> (accessed 31 Jan2021).
- 53 Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics* 1987; 79: 593–597.
- 54 Kohen DP, Zajac R. Self-hypnosis training for headaches in children and adolescents. *J Pediatr* 2007; 150: 635–639.
- 55 Flynn N. Systematic Review of the Effectiveness of Hypnosis for the Management of Headache. *Int J Clin Exp Hypn* 2018; 66: 343–352.
- 56 Définitions : yoga - Dictionnaire de français Larousse. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/yoga/82987> (accessed 31 Jan2021).
- 57 Kumar A, Bhatia R, Sharma G, Dhanlika D, Vishnubhatla S, Singh RK *et al.* Effect of yoga as add-on therapy in migraine (CONTAIN): A randomized clinical trial. *Neurology* 2020; 94: e2203–e2212.
- 58 MÉDITATION : Définition de MÉDITATION. <https://www.cnrtl.fr/lexicographie/m%C3%A9ditation/0> (accessed 31 Jan2021).
- 59 Wells RE, O’Connell N, Pierce CR, Estave P, Penzien DB, Loder E *et al.* Effectiveness of Mindfulness Meditation vs Headache Education for Adults With Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 317–328.
- 60 Larousse É. Définitions : acupuncture - Dictionnaire de français Larousse. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/acupuncture/969> (accessed 13 May2021).
- 61 Da Silva AN. Acupuncture for migraine prevention. *Headache* 2015; 55: 470–473.
- 62 Zhao L, Chen J, Li Y, Sun X, Chang X, Zheng H *et al.* The Long-term Effect of Acupuncture for Migraine Prophylaxis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 508–515.
- 63 Migraine : l’acupuncture fait ses preuves. Migraine. 2017. <https://www.migraine.fr/migraine-acupuncture-efficace/> (accessed 13 May2021).
- 64 Abrin A. Place des thérapeutiques non médicamenteuses dans la prise en charge globale de la migraine . Rôle du pharmacien d’officine. ; : 123.
- 65 Russell FA, King R, Smillie S-J, Kodji X, Brain SD. Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev* 2014; 94: 1099–1142.
- 66 Nitschke D, Bichsel M. La médecine dentaire ne peut échapper à la progression de la numérisation. Cette évolution offre de nombreuses chances – mais recèle aussi des risques.

La SSO a consacré l'ensemble de son congrès 2018 au thème de la numérisation, afin de soutenir ses membres sur cette voie ardue. 2018; 128: 27.

67 Dickerson IM. Role of CGRP-Receptor Component Protein (RCP) in CLR/RAMP Function. *Curr Protein Pept Sci* 2013; 14: 407–415.

68 Park E-M, Cho S. Enhanced ERK dependent CREB activation reduces apoptosis in staurosporine-treated human neuroblastoma SK-N-BE(2)C cells. *Neurosci Lett* 2006; 402: 190–194.

69 Kumar A, Potts JD, DiPette DJ. Protective Role of α -Calcitonin Gene-Related Peptide in Cardiovascular Diseases. *Front Physiol* 2019; 10: 821.

70 Blood Pressure Normalization–Independent Cardioprotective Effects of Endogenous, Physical Activity–Induced α CGRP (α Calcitonin Gene-Related Peptide) in Chronically Hypertensive Mice | Circulation Research. 2021.<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.119.315429> (accessed 31 Mar2021).

71 Figure 1. Illustrative representation of calcitonin gene-related... ResearchGate. https://www.researchgate.net/figure/Illustrative-representation-of-calcitonin-gene-related-peptide-CGRP-activity-in-the_fig1_316146061 (accessed 13 Oct2021).

72 Dhillon S. Eptinezumab: First Approval. *Drugs* 2020; 80: 733–739.

73 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 Int J Headache* 2020; 40: 241–254.

74 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: e1365–e1377.

75 Kudrow D, Cady RK, Allan B, Pederson SM, Hirman J, Mehta LR *et al.* Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC Neurol* 2021; 21: 126.

76 Research C for DE and. Drug Trials Snapshots. *FDA* 2021.<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots> (accessed 23 Mar2021).

77 Vyepiti. 2021.<https://fr.thesocialmedwork.com/vyepiti-eptinezumab-jjmr> (accessed 23 Mar2021).

78 AIMOVIG 140MG SOL INJ STYLO - Monographie spécialité. <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=37305> (accessed 23

Jun2021).

79 Research C for DE and. Drug Trials Snapshots. *FDA* 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots> (accessed 23 Mar2021).

80 aimovig-epar-all-authorized-presentations_fr.pdf. https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/aimovig-epar-all-authorized-presentations_fr.pdf (accessed 30 Mar2021).

81 AIMOVIQ. Haute Aut. Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908652/fr/aimovig (accessed 30 Mar2021).

82 Garnier L. Migraines sévères: ce traitement innovant dont la France ne veut pas. *Slate.fr*. 2021. <http://www.slate.fr/story/205520/migraines-severes-traitement-innovant-anticorps-monoclonaux-maladie-douleurs> (accessed 30 Mar2021).

83 Lanteri-Minet M, Goadsby PJ, Reuter U, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD *et al*. Effect of erenumab on functional outcomes in patients with episodic migraine in whom 2-4 preventives were not useful: results from the LIBERTY study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92: 466–472.

84 Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L, Cevoli S, Colombo B *et al*. Erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: Erenumab in Real Life in Italy (EARLY), the first Italian multicenter, prospective real-life study. *Headache* 2021; 61: 363–372.

85 De Matteis E, Affaitati G, Frattale I, Caponnetto V, Pistoia F, Giamberardino MA *et al*. Early outcomes of migraine after erenumab discontinuation: data from a real-life setting. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 2021. doi:10.1007/s10072-020-05022-z.

86 AIMOVIQ 70 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL. 2021. https://evidal.vidal.fr/medicament/aimovig_70_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-193733.html (accessed 23 Mar2021).

87 Acheter Aimovig (erenumab) - Prix et coûts | TheSocialMedwork. <https://fr.thesocialmedwork.com/aimovig-erenumab-aooe> (accessed 23 Mar2021).

88 Silberstein SD, Cohen JM, Yang R, Gandhi SK, Du E, Jann AE *et al*. Treatment benefit among migraine patients taking fremanezumab: results from a post hoc responder analysis of two placebo-controlled trials. *J Headache Pain* 2021; 22: 2.

89 ajovy-epar-product-information_fr.pdf. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_fr.pdf (accessed 23 Mar2021).

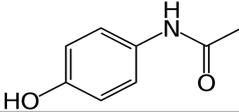
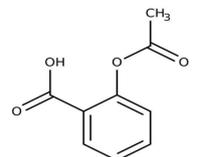
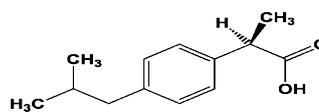
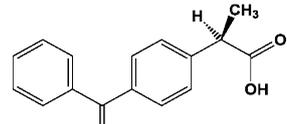
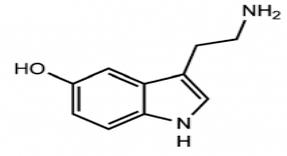
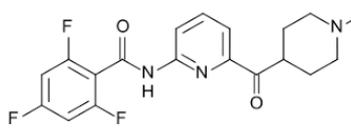
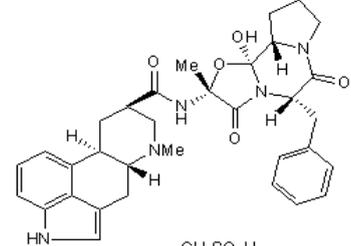
- 90 Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T *et al.* Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319: 1999–2008.
- 91 Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, Cohen JM, Ning X, Yang R *et al.* Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology* 2020; 95: e2487–e2499.
- 92 AJOVY : nouvel anticorps monoclonal dans la prophylaxie de la migraine. VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/27847-ajovy-nouvel-anticorps-monoclonal-dans-la-prophylaxie-de-la-migraine.html> (accessed 19 Sep2021).
- 93 What is the cost of the migraine drug Ajovy? Drugs.com. <https://www.drugs.com/medical-answers/cost-migraine-drug-ajovy-3445564/> (accessed 23 Mar2021).
- 94 Fremanezumab da TEVA está disponível em Portugal para prevenção da enxaqueca difícil de tratar - News Farma. 2021. <https://www.newsfarma.pt/noticias/10324-fremanezumab-da-teva-est%C3%A1-dispon%C3%ADvel-em-portugal-para-preven%C3%A7%C3%A3o-da-enxaqueca-dif%C3%ADcil-de-tratar.html> (accessed 30 Mar2021).
- 95 emgality-epar-product-information_fr.pdf. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_fr.pdf (accessed 23 Mar2021).
- 96 Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018; 91: e2211–e2221.
- 97 Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018; 91: e2211–e2221.
- 98 EMGALITY (galcanézumab). Haute Aut. Santé. https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3191463/fr/emgality-galcanezumab (accessed 5 May2021).
- 99 EMGALITY : nouvel anticorps monoclonal en prophylaxie de la migraine. VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/26857-emgality-nouvel-anticorps-monoclonal-en-prophylaxie-de-la-migraine.html> (accessed 19 Sep2021).
- 100 Emgality Cost Information | With or Without Insurance | Emgality® (galcanezumab-gnlm). <https://www.lillypricinginfo.com/emgality> (accessed 23 Mar2021).
- 101 AbbVie Announces Positive Phase 3 Data for Atogepant in Migraine Prevention | AbbVie News Center. <https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvie-announces->

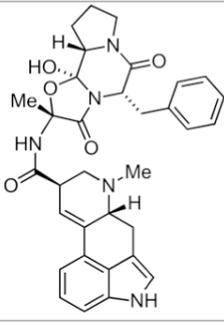
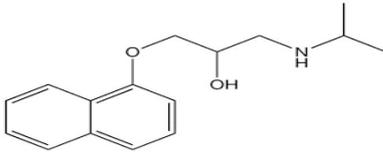
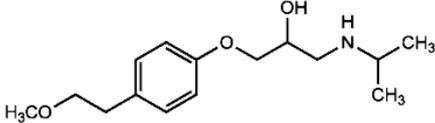
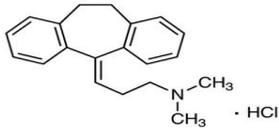
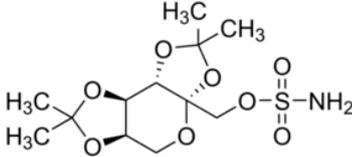
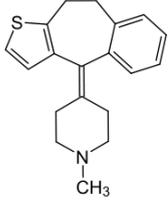
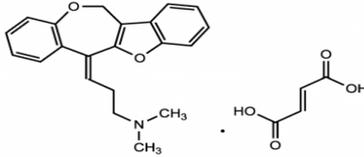
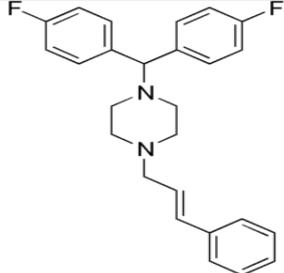
- positive-phase-3-data-for-atogepant-in-migraine-prevention.htm (accessed 17 Jun2021).
- 102 Do TP, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *J Headache Pain* 2019; 20: 37.
- 103 U.S. FDA Accepts AbbVie's New Drug Application for Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine | AbbVie News Center. <https://news.abbvie.com/news/press-releases/us-fda-accepts-abbvies-new-drug-application-for-atogepant-for-preventive-treatment-migraine.htm> (accessed 13 Oct2021).
- 104 L'ubrogepant, efficace contre la crise aiguë de migraine - Migraine. <https://www.migraine.fr/ubrogepant-efficace-crise-migraine/> (accessed 24 Mar2021).
- 105 Ubrelvy. 2021.<https://fr.thesocialmedwork.com/ubrelvy-ubrogepant> (accessed 24 Mar2021).
- 106 Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A *et al.* Effect of Ubrogepant 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: 1887–1898.
- 107 Acheter Ubrelvy (ubrogepant) - Prix et coûts | TheSocialMedwork. <https://fr.thesocialmedwork.com/ubrelvy-ubrogepant> (accessed 24 Mar2021).
- 108 Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=212728> (accessed 24 Mar2021).
- 109 Rimegepant Dosage Guide with Precautions. Drugs.com. 2021.<https://www.drugs.com/dosage/rimegepant.html> (accessed 24 Mar2021).
- 110 Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM *et al.* Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2021; 397: 51–60.
- 111 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. *Lancet Lond Engl* 2019; 394: 737–745.
- 112 Nurtec ODT. 2021.<https://fr.thesocialmedwork.com/nurtec-odt-rimegepant> (accessed 24 Mar2021).
- 113 Mercer SE, Chaturvedula PV, Conway CM, Cook DA, Davis CD, Pin SS *et al.* Azepino-indazoles as calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett* 2021; 31: 127624.

114 APMnews - Résultats de phase II/III encourageants pour le zavegepant intranasal dans la crise de migraine. <https://www.apmnews.com/freestory/10/366476/resultats-de-phase-ii-iii-encourageants-pour-le-zavegepant-intranasal-dans-la-crise-de-migraine> (accessed 8 May2021).

115 Kukowski B, Evers S, Kamm K, Ruscheweyh R, Thunstedt C, Ruscheweyh R. Kopfschmerz News der DMKG. *Nervenheilkunde* 2021; 40: 198–202.

Annexe : Tableau récapitulatif des molécules :

Nom de la Molécule	Image molécule
Paracétamol	
L'acide acétylsalicylique	
Ibuprofène	 <p style="text-align: center;">(S) Ibuprofène</p>
Kétoprofène	 <p style="text-align: center;">(S) Kétoprofène</p>
Sérotinine	
Lasmiditan	
Dihydroergotamine	 <p style="text-align: center;">.CH3SO3H</p>

<p>Ergotamine</p>	 <p>The structure of Ergotamine is a complex ergoline alkaloid. It features a tetracyclic ergoline core with a phenyl group at the 8-position, a methyl group at the 10-position, and a hydroxyl group at the 11-position. A side chain at the 6-position includes a secondary amide, a methyl group, and a hydroxyl group.</p>
<p>Propranolol</p>	 <p>The structure of Propranolol consists of a naphthalene ring system with an ether linkage at the 1-position. The ether is connected to a 1-hydroxy-2-isopropylaminoethyl side chain.</p>
<p>Métoprolol</p>	 <p>The structure of Métoprolol features a benzene ring with a propyl methoxy group at the 4-position and a 1-hydroxy-2-isopropylaminoethyl side chain at the 1-position.</p>
<p>Amitriptyline</p>	 <p>The structure of Amitriptyline is a tricyclic antidepressant consisting of a tricyclic core with a dimethylaminoethyl side chain. It is shown as a hydrochloride salt ($\cdot \text{HCl}$).</p>
<p>Topiramate</p>	 <p>The structure of Topiramate is a cyclohexane ring with two gem-dimethyl groups on one carbon, a dimethylamino group on another, and a sulfamoyl group ($-\text{O}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$) on a third.</p>
<p>Pizotifene</p>	 <p>The structure of Pizotifene is a tetracyclic antidepressant with a thienopyridine core and a dimethylaminoethyl side chain.</p>
<p>Oxetorone</p>	 <p>The structure of Oxetorone is a benzofuran derivative with a dimethylaminoethyl side chain and a fumaric acid salt ($\cdot \text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$).</p>
<p>Flunarizine</p>	 <p>The structure of Flunarizine is a piperazine derivative with two 4-fluorophenyl groups on the piperazine ring and a 2-phenylvinyl side chain.</p>

Serment de Galien :

« Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples:

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans des 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 d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y

manque. »

DUCASSE Xavier

Une nouvelle avancée dans le traitement de la migraine : Les anti-CGRP.

RÉSUMÉ

La migraine est une maladie qui touche environ 15 % de la population, elle est caractérisée par des céphalées intenses. Il est parfois complexe de reconnaître les différents types de céphalées : migraine ; céphalées de tension ; névralgie du trijumeau etc... Selon l'OMS, en 2019, la migraine était la troisième maladie en terme de fréquence dans le monde.

Aujourd'hui différentes thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses ont été développées pour prévenir et traiter cette pathologie. Cependant malgré ce large arsenal certains patients restent non soulagés par les thérapies existantes.

Une nouvelle classe thérapeutique a vu le jour ces dernières années : les anti-CGRP. En effet, une augmentation du taux de CGRP sanguin a été constaté lors de crise migraineuse. Ces nouvelles molécules permettent une diminution de la fréquence et de l'intensité des crises migraineuses en agissant directement sur le CGRP ou son récepteur.

De nombreux pays européens, tels que la Belgique, le Portugal ou l'Italie commercialisent et utilisent ces nouveaux traitements. En France, ce n'est qu'en 2021 que ces médicaments arrivent à l'officine. A l'heure actuelle le coût de ce traitement s'élève de 250 à 500 € par mois et aucune prise en charge n'a encore été proposée par la Sécurité Sociale.

Progress in the treatment of migraines: the anti-CGRP

Migraine is a disease that concerns 15% of the population, it is characterized by severe cephalgias. It is sometimes complex to recognize the different types of cephalgias : migraine, tension headache, trigeminal neuralgia... According to the OMS, in 2019, migraine was the third disease in term of frequency in the world.

Nowadays, several medical and non-medical therapeutics were developed to prevent and treat this pathology. However, despite a large arsenal, some patients remain non-relieved by the existing therapies.

A new therapeutic class has emerged these last years : the anti-CGRP. Indeed, an increased level of blood CGRP was noticed during migraine attacks. These new molecules allow a decreased frequency and intensity of migraine attacks by having an effect directly on CGRP or its receptor.

Numerous european countries, such as Belgium, Portugal, Italia commercialise and use these new treatments. In France, these medicines are recently found in pharmacies. currently, the treatment's cost comes from 250 to 500 € per month, unfortunately no refund is supported by the french social security system.

DISCIPLINE : Pharmacie d'Officine

MOTS-CLES : Migraine, stratégie thérapeutique, Médecine alternative, Anti-CGRP, Gepant

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. : Université de bordeaux, U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques, 146 Rue Léo Saignat 33076 Bordeaux CEDEX