



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBO**  
Année : 2018



## **Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine**

**Etude de l'éligibilité au traitement par anticorps monoclonaux anti-calcitonin  
gene-related peptide (CGRP) des patients du Centre d'Evaluation et de  
Traitement de la Douleur du CHRU de Lille présentant une migraine  
épisode réfractaire**

Présentée et soutenue publiquement le 21 Février à 18h  
au Pôle Formation

**Par Benoîte BOUCHAIN - PAGES**

---

### **JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur David DEVOS**

**Madame le Professeur Hélène ZEPHIR**

**Monsieur le Docteur Romain CHIQUET**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Christian LUCAS**

**Travail du Centre d'Evaluation et de Traitement de la douleur, service de  
Neurochirurgie du CHRU de Lille.**

# **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

CGRP : calcitonin gene-related peptide  
CETD : centre d'évaluation et de traitement de la douleur  
CHRU : centre hospitalier régional universitaire  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
CCQ : céphalées chroniques quotidiennes  
MIDAS : Migraine Disability Assessment  
IHS : International Headache Society  
ICHD : International Classification of Headache Disorders  
STV : système trigémino-vasculaire  
DCE : dépression corticale envahissante  
ETC : étude thérapeutique contrôlée  
FOP : foramen ovale perméable  
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdien  
ARN : acide ribonucléique  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
HAD : Hospital Anxiety and Depression  
AVF : algie vasculaire de la face  
MH : migraine hémiplégique

## Table des matières

I.	Résumé.....	1
II.	Introduction.....	2
A.	Epidémiologie.....	2
B.	Impacts individuel et sociétal.....	2
C.	Clinique.....	3
a.	Migraine avec et sans aura.....	5
b.	Migraine probable.....	5
c.	Migraine épisodique.....	5
d.	Migraine chronique.....	6
D.	Physiopathologie de la migraine.....	7
a.	Terrain de prédisposition.....	8
b.	Mécanismes.....	8
c.	Rôle du CGRP.....	9
E.	Thérapeutiques dans la migraine.....	10
a.	Traitement de crise.....	10
b.	Traitement prophylactique de la migraine.....	11
F.	Objectif.....	16
III.	Patients et Méthodes.....	18
A.	Population.....	18
B.	Recueil des données.....	18
a.	Les caractéristiques de la migraine.....	19
b.	Les données thérapeutiques.....	19
c.	Les données permettant d'établir l'éligibilité du patient.....	20
d.	Les critères d'inclusion de l'étude de phase III LIBERTY.....	20
e.	Les critères d'exclusion.....	21
C.	Analyse statistique.....	22
IV.	Résultats.....	23
A.	Description de l'échantillon.....	23
B.	Patients migraineux non réfractaires.....	23

---

C.	Patients éligibles au traitement par anticorps monoclonal anti-CGRP.....	24
a.	Selon les données thérapeutiques (Tableau 1) :.....	25
b.	Selon les critères d'inclusion (Tableau 2).....	27
c.	Selon les critères d'exclusion (Tableau 3):.....	28
D.	Patients présentant une migraine chronique et réfractaire.....	31
V.	Discussion.....	32
A.	Population étudiée dans notre cohorte.....	32
B.	Eligibilité des patients selon l'étude LIBERTY (migraine épisodique).....	32
C.	Patients en migraine chronique.....	37
D.	Conséquences en pratique courante.....	39
VI.	Conclusion.....	41
VII.	Bibliographie.....	42
VIII.	Annexes.....	48

## Résumé

**Introduction:** La migraine est une maladie chronique fréquente, à l'origine d'un retentissement individuel et socio-économique important. Douze pourcent des patients migraineux ont recours à un traitement prophylactique et de nombreux patients présentent une migraine réfractaire aux traitements de fond. Les nouvelles perspectives thérapeutiques s'axent actuellement sur le développement des anticorps monoclonaux anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP).

**Objectif:** Déterminer la population de patients migraineux suivis au sein du centre d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD) de Lille, éligible aux traitements par anticorps monoclonaux anti-CGRP dans le traitement de la migraine épisodique réfractaire.

**Patients et méthodes:** Nous avons inclus rétrospectivement l'ensemble des patients ayant consulté pour prise en charge d'une migraine entre janvier et juin 2016. L'éligibilité potentielle de nos patients était établie sur la base de sélection de l'étude multicentrique de phase III Liberty, évaluant la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'erenumab chez des patients atteints de migraine épisodique après échec de deux à quatre traitements prophylactiques.

**Résultats:** Les données de 540 patients migraineux ont été étudiées. Cent dix-huit patients (21,8%) présentaient une migraine épisodique invalidante et réfractaire. Quarante patients (7,4%) répondaient strictement aux critères de l'étude Liberty. Le taux d'éligibilité est estimé à 22% en adoptant des critères plus proches de la pratique clinique courante.

**Conclusion:** Une proportion élevée de patients est susceptible de bénéficier d'un traitement de fond de la migraine par anticorps monoclonal anti-CGRP. La fréquence de la migraine chronique et les fluctuations entre migraine épisodique à haute fréquence réfractaire et migraine chronique suggèrent un taux d'éligibilité encore plus important. Des études d'impact socio-économique seront nécessaires pour évaluer le rapport coût/efficacité de tels traitements.

## Introduction

La migraine est une maladie chronique représentant l'une des affections neurologiques les plus fréquentes. Elle touche environ huit millions de français. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), elle se classe au vingtième rang des maladies dites handicapantes et au sixième rang en termes de nombre d'années de bonne qualité de vie perdue (1).

Bien que décrite depuis des siècles, la migraine n'en demeure pas moins sous diagnostiquée en pratique courante, constituant ainsi un réel enjeu de santé publique (2).

La physiopathologie de la maladie migraineuse est de mieux en mieux connue, ouvrant la voie à un développement constant de thérapeutiques nouvelles.

## Epidémiologie

La migraine est la plus fréquente des céphalées primaires après les céphalées de tension épisodiques. Universellement répandue, sa prévalence en France est de 11,2% (migraine certaine) et 10,1% (migraine probable) dans la population adulte, 85% sans aura, 15% avec aura (3). Elle est trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (4). Elle débute avant l'âge de 40 ans dans 90% des cas, avec un pic de prévalence observé entre 30 et 39 ans. Sa fréquence diminue après l'âge de 60 ans (5).

## Impacts individuel et sociétal

Il résulte de la maladie migraineuse un retentissement individuel majeur, qu'il soit fonctionnel et émotionnel (6), avec une altération de la qualité de vie (7). Par ailleurs, le risque d'une maladie migraineuse mal ou non prise en charge est d'aboutir à un tableau de céphalées chroniques quotidiennes (CCQ) plus ou moins accompagné d'une surutilisation de traitements de crise (8,9). L'évaluation du handicap et de la qualité de vie chez chaque

patient se centre sur trois domaines de la vie : professionnel, domestique, et relationnel. L'échelle MIDAS (Migraine Disability Assessment) s'appuie ainsi sur ces éléments pour évaluer la perte de productivité liée à la migraine durant les trois derniers mois, en nombre de jours perdus, permettant une graduation de sévérité de I à IV (10) (**Annexe 3**). L'étude FRAMIG a permis, sur la base de l'échelle MIDAS, de mettre en évidence l'influence massive de la migraine sur les activités de la vie quotidienne avec 65,1% des patients en grade I (moins de six jours de productivité perdus sur le trimestre), 17,1% en grade II (six à dix jours), 11,7% en grade III (onze à 20 jours), et 6,1% en grade IV (plus de 20 jours) (3). L'importante prévalence de syndrome anxio-dépressif chez les patients migraineux, est quant à elle un reflet du retentissement psychique de la maladie.

La population concernée par la maladie migraineuse est composée très largement de jeunes actifs, ce qui permet facilement de comprendre l'impact sociétal de cette pathologie, relatif à l'absentéisme professionnel et à la perte de productivité. Le coût direct de la migraine probable s'élèverait à 409 millions d'euros, et 635 millions pour la migraine certaine (11). Le coût direct annuel par patient était estimé en 2012 à 470 euros par patient pour la migraine épisodique, et 1779 euros pour la migraine chronique (2). Ces conséquences socio-économiques incitent à poursuivre la recherche clinique en vue de développer des thérapeutiques nouvelles.

## Clinique

La maladie migraineuse se définit par la survenue paroxystique de crises aux caractéristiques particulières. Ces dernières, ainsi que les différents types de migraine, sont référencés dans une classification de critères diagnostiques, définie par l'International Headache Society (IHS) (12).



Le diagnostic est clinique, et repose essentiellement sur l'interrogatoire (9). Les crises peuvent être déclenchées par des facteurs environnementaux intrinsèques ou extrinsèques, parfois dans le cadre de certaines pathologies, et on décrit alors des formes de migraine dites secondaires, extrêmement rares par rapport à la maladie migraineuse « classique ». L'identification de la maladie migraineuse s'inscrit dans une démarche diagnostique qui nécessite dans un premier temps d'écarter l'hypothèse d'une céphalée secondaire. Après élimination d'une céphalée symptomatique, le diagnostic de migraine repose sur les critères de la classification internationale des céphalées, dans sa troisième édition (ICHD-3 version bêta) publiée par l'IHS. Ils sont basés sur : un nombre minimal de crises, une durée typique des crises, les caractéristiques sémiologiques de la céphalée, les signes associés en dehors de la douleur (12). L'examen neurologique est quant à lui, normal entre les crises. Dans la plupart des cas, la démarche diagnostique n'implique pas la prescription d'examens complémentaires, que ce soit dans le cadre du diagnostic de la céphalée migraineuse, que dans celui de l'aura qui peut éventuellement la précéder. Toutefois, la mise en évidence d'un certain nombre de « drapeaux rouges » peut conduire à la réalisation d'une imagerie, notamment d'une imagerie par résonance magnétique (IRM). Il s'agit : du caractère inhabituel de la céphalée (apparition brutale), l'association d'autres signes fonctionnels, une anomalie à l'examen neurologique, le prolongement d'un symptôme de l'aura au-delà d'une heure, et enfin un âge de début de la migraine supérieur à 50 ans.

## **a. Migraine avec et sans aura**

La classification ICHD3-béata de l'IHS définit les critères permettant de retenir le diagnostic de migraine avec aura, et de migraine sans aura (**Annexe 1**) (12).

## **b. Migraine probable**

Une migraine sans ou avec aura est définie comme probable selon la classification ICHD-3, lorsqu'un critère diagnostique manque, et que la description clinique ne répond pas aux critères diagnostiques d'un autre type de céphalées. Il convient alors d'éliminer d'autres étiologies par d'éventuelles investigations appropriées.

## **c. Migraine épisodique**

La migraine est dite épisodique lorsque le patient présente moins de 15 jours de céphalées par mois. Elle peut ainsi se caractériser par la fréquence de survenue des crises, constituant classiquement un bon reflet du handicap fonctionnel des patients. Le score MIDAS (10) permet d'évaluer le retentissement fonctionnel de la migraine. Sur la base de cinq questions, l'objectif est d'évaluer le nombre de jours, au cours des trois derniers mois, où les activités du patient sont limitées, en lien avec la symptomatologie migraineuse. L'utilisation d'un agenda de la migraine est également souvent proposée. De même, Lipton définit comme à haute fréquence, une migraine responsable de 10 à 14 jours de céphalées par mois (5). Le concept de migraine à haute fréquence ne figure pas en tant que tel dans la classification ICHD-3, mais il peut cependant avoir un intérêt en pratique courante, afin d'identifier la sévérité et le retentissement en matière de qualité de vie imputables à la fréquence des crises. Cette définition est par ailleurs reprise dans de nombreux essais

cliniques.

De même, on peut considérer comme invalidante, une maladie migraineuse responsable de plus de quatre jours de céphalées par mois. Il est par ailleurs important de préciser que le nombre de jours de céphalées mensuel n'est pas systématiquement synonyme de nombre de crises, puisque l'on décrit classiquement un phénomène de récurrence. Il s'agit de la réapparition de la céphalée entre 2 et 48 heures suivant son soulagement initial après la prise d'un traitement de crise adapté. Son mécanisme est incomplètement élucidé, et ce phénomène varie selon le traitement utilisé. Il constitue une problématique fréquente et invalidante, d'autant plus chez les femmes dans les périodes menstruelles (13).

#### **d. Migraine chronique**

La migraine s'exprime selon plusieurs modalités et son évolution peut être chronique, ce qui en fait alors la première complication de la maladie migraineuse, bien que la migraine chronique soit actuellement considérée comme étant une forme clinique à part entière (12).

La migraine chronique est une entité d'individualisation récente, définie par :

- Un tableau de CCQ au moins 15 jours par mois, depuis plus de trois mois ;
- Antécédents d'au moins cinq crises migraineuses sans aura et/ou deux crises migraineuses avec aura ;
- Au moins huit jours par mois avec une sémiologie migraineuse sans ou avec aura ;
- Critères C et D migraine sans aura (**Annexe 1**);
- Critères B et C migraine avec aura (**Annexe 1**);
- Céphalée non attribuable à une autre cause.

En pratique, l'existence de CCQ, définies par au moins 15 jours de céphalées par mois depuis plus de trois mois, doit en première intention faire rechercher une surconsommation d'antalgiques à l'interrogatoire. Un patient migraineux souffrant de CCQ associées à une

surconsommation médicamenteuse doit en effet bénéficier d'un sevrage thérapeutique. La persistance des CCQ au-delà fera retenir le diagnostic de migraine chronique (14).

La prévalence de la migraine chronique est estimée entre 1,4 et 2,2% (15), mais la littérature manque de données robustes à ce sujet. La transformation d'une migraine épisodique en migraine chronique peut se faire progressivement, sur plusieurs années, dans un premier temps par l'augmentation de la fréquence des crises migraineuses (3), avec de possibles périodes de rémission. Cette histoire naturelle évolutive concernerait 3% des patients migraineux, et certains facteurs de risque ont pu être mis en évidence tels que la fréquence des crises, l'indice de masse corporelle (IMC), la surconsommation d'antalgiques, la consommation excessive de caféine, des événements biographiques stressants, une ronchopathie (16). Le retentissement fonctionnel, émotionnel et en matière de qualité de vie, est d'autant plus important dans la migraine que celle-ci est chronique (17,18).

## **Physiopathologie de la migraine**

Les hypothèses physiopathologiques de la migraine sont multiples, avec des mécanismes mis en jeu différents notamment entre phase prodromale, éventuelle aura et phase céphalalgique. On constate une importante accumulation de données dans la littérature, bien que la compréhension en reste toutefois imparfaite, limitant par la même la compréhension précise des mécanismes d'action des traitements de fond de la migraine.

Les générateurs de la crise migraineuse sont désormais clairement établis : ils sont situés au sein de l'hypothalamus et des noyaux adrénérgiques et sérotoninergiques localisés dans le mésencéphale et le diencephale. L'activation de ces noyaux est à l'origine d'une dépression corticale envahissante qui elle-même s'accompagne d'une vasoconstriction artériolaire dans le cortex cérébral, ainsi qu'une dysrégulation des systèmes inhibiteurs du

contrôle de la douleur (19).

### **a. Terrain de prédisposition**

On peut définir en premier lieu l'importance d'un terrain génétique à l'origine d'une excitabilité neuronale anormale, contribuant au caractère itératif des symptômes selon un mode de survenue paroxystique (20). Bien que des facteurs déclenchants des crises sont actuellement clairement reconnus (modifications hormonales chez la femme, stimulations sensorielles, dette ou excès de sommeil, hypoglycémie ou repas trop gras...), ceux-ci ne sont pas suffisants en tant que tels, au déclenchement d'une crise migraineuse. Un stimulus lumineux, par exemple, déclenchant une crise chez un patient, implique une hyperexcitabilité sous-jacente des neurones corticaux occipitaux. Ce constat clinique est corroboré par des arguments paracliniques, comme une réactivité amplifiée à la stimulation lumineuse intermittente en électro-encéphalographie, une augmentation progressive constatée sur les potentiels évoqués, ou encore une hyperexcitabilité à la lumière en phase critique et intercritique en tomographie par émission de positons, potentialisée par une douleur trigéminal provoquée.

L'étude de la migraine hémiplégique familiale, a, d'autre part, permis de démontrer l'existence de mutations génétiques (quatre identifiées), à l'origine d'un dysfonctionnement de canaux ioniques de la membrane neuronale, provoquant une excitabilité anormale du cortex cérébral et une susceptibilité accrue à générer une dépression corticale envahissante (DCE) (21).

### **b. Mécanismes**

L'apparition de prodromes dans les 24 à 48 heures précédant la crise migraineuse

(asthénie, somnolence, bâillements, tristesse de l'humeur, sensation de faim, etc...) est principalement expliquée par le rôle clef de l'hypothalamus (22). Le phénomène de DCE est à l'origine de l'aura migraineuse, chaque symptôme étant provoqué par le passage d'une ou de plusieurs DCE sur la zone correspondante du cortex (« marche migraineuse ») (23–25). L'activation du système trigémino-vasculaire (STV) permettrait dans un second temps l'apparition de la céphalée migraineuse (26). Les fibres sensibles du STV cheminent dans la première branche du nerf trijumeau, et innervent les artères et les veines méningées situés à la surface du cortex. Leur principal médiateur est le CGRP (calcitonin gene-related peptide). Sa libération provoque une inflammation neurogène autour des vaisseaux, avec vasodilatation, extravasation des protéines plasmatiques, dégranulation des mastocytes et activation des plaquettes, ce qui est à l'origine d'une libération veineuse de sérotonine en quantité importante (27).

L'origine de la crise en tant que telle, est quant à elle discutée, pouvant être expliquée par le passage d'une DCE (« origine périphérique ») (28,29) dans le cas de la migraine avec aura, ou encore par une activation centrale au niveau du diencephale et du mésencéphale, par démodulation des systèmes de contrôle de la douleur (30,31) dans la migraine sans aura.

### **c. Rôle du CGRP**

Le CGRP est un neuropeptide de 37 acides aminés, largement exprimé au niveau du système nerveux central et périphérique. Identifié en 1982, il a initialement été découvert comme étant un puissant vasodilatateur, également impliqué dans la transmission sensorielle. Bien qu'appartenant à la même « famille » que la calcitonine, dérivant d'un gène commun par épissage alternatif de son ARN messenger (32), ses fonctions physiologiques en sont cependant tout à fait différentes.

Le rôle du CGCRP dans la physiopathologie de la migraine est discuté depuis plus de 30 ans, mais est aujourd'hui unanimement reconnu. Le CGRP est exprimé par plus de 50% des neurones du système trigéminal (33). Impliqué dans le signal de la douleur, il serait un marqueur de l'activation du STV contemporaine de la crise migraineuse (34). Evoquée initialement par l'équipe de Goadsby et al., cette hypothèse a été confirmée par la mise en évidence d'une augmentation du taux de CGRP plasmatique dans la veine jugulaire externe au cours de la crise migraineuse dans deux études (35,36). Au-delà de sa concentration circulante, le rôle du CGRP pourrait reposer sur une sensibilité accrue des migraineux à ce neuropeptide. En effet Lassen et al. ont constaté qu'une injection intraveineuse de CGRP chez des patients migraineux pouvait déclencher une céphalée très proche de leurs crises habituelles (37).

Le CGRP est donc reconnu comme un réel biomarqueur de la migraine. Par conséquent, il constitue actuellement une cible thérapeutique privilégiée conduisant à de nombreux projets de développement clinique. Cinq antagonistes des récepteurs du CGRP, constituant la famille des gépants, dont l'olcegepant (38) et le tolcegepant (39) ont prouvé leur efficacité dans le traitement de crise. En dépit de ces résultats positifs, le développement de cette classe pharmacologique a été interrompu en raison d'une toxicité hépatique pour le telcagépant.

## **Thérapeutiques dans la migraine**

### **a. Traitement de crise**

Les deux classes pharmacologiques utilisées dans le traitement de la crise migraineuse et bénéficiant de recommandations de grade A sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les triptans (40). Bien qu'ayant démontré leur efficacité avec un haut niveau de preuve, les recours thérapeutiques actuels demeurent insuffisants et ne recouvrent par

l'ensemble des besoins des patients migraineux. Pour exemple, la prise de triptans permet un soulagement complet, dans les deux heures suivant la prise, de 30 à 40%. On remarque également l'importante fréquence des phénomènes de récurrence, représentant environ 30% des crises migraineuses, et ce malgré l'utilisation combinée de triptans et d'AINS. Les limites de ces traitements de crise reposent également sur leurs contre-indications (phénomène de vasoconstriction pour les triptans). D'autre part, nous ne disposons à ce jour d'aucune thérapeutique efficace aigüe de l'aura migraineuse. Outre le développement des antagonistes des récepteurs du CGRP évoqué plus haut, remis en question par la bonne sécurité d'emploi sur le plan hépatique, d'autres pistes thérapeutiques peuvent être mentionnées. Une possible approche serait les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1F</sub>, reposant sur un effet neuronal sans vasoconstriction intrinsèque (41). Enfin, la stimulation magnétique transcrânienne, qui a fait preuve expérimentalement d'une capacité à diminuer la DCE, semble apporter un bénéfice dans la migraine avec aura (42), mais reste à confirmer par des études complémentaires.

## **b. Traitement prophylactique de la migraine**

### **i. Migraine épisodique**

Les données factuelles concernant le traitement de fond de la migraine sont bien moins nombreuses que dans le traitement de crise, comme le constatent les différentes recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de la Société Française d'Etudes des migraines et Céphalées (SFEMC) (40). Les molécules utilisées relèvent d'une grande variabilité de classes pharmacologiques (43), suggérant le probable caractère pluriel des sites d'action possibles sur le plan physiopathologique. Les principales thérapeutiques efficaces en prophylaxie de la migraine auraient un potentiel d'inhibition de la DCE, qui pourrait être lié à une modulation de la transmission glutamatergique. Le manque d'études



comparatives entre ces différentes molécules ne permet pas de dégager la supériorité de l'une d'entre elles : les seules études face-face disponibles sont celles comparant le propranolol et le topiramate (44).

Les recommandations françaises datant de 2002 (45) proposaient d'utiliser en première intention dans la migraine épisodique le métoprolol, le propranolol, l'oxétorone ou l'amitriptyline, puis en seconde intention le pizotifène, la flunarizine, le valproate de sodium, la gabapentine, et l'indoramine, le méthysergide étant réservé aux patients migraineux sévères. Devant une stratégie différente proposée par les recommandations européennes (46) et nord-américaines (47), et de nouvelles données, une révision des recommandations françaises a été proposée en 2014 (40), et a permis d'établir d'une part l'efficacité du topiramate, et d'autre part la présomption d'inefficacité de la dihydroergotamine. Figurent donc en recommandations de grade A (efficacité démontrée) : le valproate de sodium et divalproate de sodium, le metoprolol, le propranolol (il est d'ailleurs recommandé de commencer par les bêta-bloquants sauf contre-indications), et le topiramate. En recommandations de grade B (efficacité probable), on retrouve : l'amitriptyline, l'atenolol, le candesartan, la flunarizine, le nadolol, le naproxène de sodium, le nebivolol, l'oxétorone, le pizotifène, le timolol, la venlafaxine.

Les recommandations françaises stipulent que le traitement de fond est indiqué selon la fréquence, l'intensité des crises, et le handicap familial, social et professionnel généré. La consommation de six à huit prises de traitement de crise par mois depuis trois mois est également une indication à l'instauration d'un traitement prophylactique, et ce même en cas d'efficacité du traitement de crise. L'objectif de l'instauration d'un traitement de fond est i) la réduction d'au moins 50% du nombre de jours avec céphalées migraineuses à 3 mois ii) la restauration d'une bonne qualité de vie iii) la prévention de la surconsommation d'antalgiques afin de limiter l'évolution de la migraine épisodique vers la migraine

chronique.

En pratique, le choix thérapeutique repose avant tout sur le souci d'obtenir un ratio bénéfice/risque satisfaisant, en induisant le moins d'effets indésirables possible. En cas d'efficacité insuffisante, la posologie peut être augmentée en l'absence d'effets indésirables, ou le choix d'une autre monothérapie peut être effectué, tout en sachant que l'évaluation du traitement de fond s'effectue trois mois après son introduction. L'association de deux molécules ayant des mécanismes d'action différents est parfois envisagée, bien qu'aucune bithérapie n'ait pour le moment été validée dans le traitement de fond de la migraine épisodique.

L'efficacité partielle, et souvent entachée d'effets indésirables des traitements de fond de la migraine, incite à poursuivre les efforts dans les avancées thérapeutiques. Celles-ci s'orientent à la fois vers une approche pharmacologique pure, ciblant préférentiellement l'inhibition de la DCE (tonabersat), mais également vers une approche chirurgicale se voulant « étiologique » avec la fermeture du foramen ovale perméable (FOP). Ces deux perspectives ne se sont pas avérées concluantes, puisqu'une étude thérapeutique contrôlée (ETC) de large envergure ciblant le tonabersat n'a pas permis de confirmer son bénéfice versus placebo (48). L'importante controverse portant sur l'intérêt de la fermeture du FOP, basé en prérequis sur un éventuel lien entre prévalence du FOP et prévalence de la migraine avec aura, a abouti à la remise en question de cette hypothèse : d'une part, ce lien épidémiologique est contesté, d'autre part la morbidité de cette approche invasive n'est pas en faveur d'une utilisation en pratique courante (49). Un ETC a également été mené afin d'évaluer les antagonistes orexinergiques (filorexant), supporté par le constat d'une activation hypothalamique à la phase prodromale de la crise migraineuse, ne permettant pas de valider un effet prophylactique antimigraineux (50).

Les projets de développement clinique dans la prophylaxie de la migraine s'axent

actuellement sur les anticorps monoclonaux anti-CGRP.

## **ii.Migraine chronique**

Les cibles thérapeutiques dans la migraine chronique sont d'autant plus complexes, en comparaison à la migraine épisodique, qu'elles relèvent du domaine de la douleur chronique. Ainsi, elles font appel à des traitements ayant un effet sur la sensibilisation nociceptive, sans avoir forcément un potentiel antimigraineux intrinsèque.

L'ancienne classification internationale des céphalées ICHD-2 stipulait que la présence d'un abus médicamenteux devait conduire à exclure le diagnostic de migraine chronique pour retenir celui de céphalée par surconsommation d'antalgiques, et ainsi proposer en première intention un sevrage médicamenteux (14). Cette distinction n'est actuellement plus d'actualité selon la classification ICHD-3, le sevrage médicamenteux à lui seul ne permettant pas de faire disparaître le tableau de CCQ chez la plupart des patients (51). Même si une surconsommation d'antalgiques doit en pratique être recherchée et évitée, un traitement prophylactique pourrait être néanmoins plus efficace (52). Selon l'étude américaine AMPP (53), les antidépresseurs et antiépileptiques, et en particulier le topiramate, seraient les plus utilisés dans le traitement de fond de la migraine chronique.

La prise en charge thérapeutique dans la migraine chronique dans les pays occidentaux hormis la France recommande l'utilisation d'injections de toxine botulinique de type A (54,55), qui bloquerait la transmission douloureuse via le CGRP en périphérie. La neuromodulation par stimulation du système nerveux (stimulation du nerf grand occipital), est également une approche novatrice (56).

## **iii.Développement des anticorps monoclonaux**

Le développement clinique des anticorps monoclonaux ciblant le CGRP est actuellement le plus prometteur en matière de perspective thérapeutique dans la prophylaxie

antimigraïneuse.

Quatre anticorps monoclonaux ciblant le CGRP sont en cours de développement clinique dans le traitement de fond de la maladie migraïneuse, avec des résultats d'études de phase II disponibles.

Il s'agit de trois anticorps dirigés contre le CGRP en tant que ligand :

- LY2951742 (galcanezumab), développé par Arteaus Pharmaceuticals (57),
- ALD403 (eptinezumab), développée par Alder Biopharmaceuticals (58),
- TEV48125 (fremanezumab), développé par Teva Pharmaceuticals (59),

et d'un anticorps dirigé contre le récepteur du CGRP :

- AMG 334 (erenumab), développé par Amgen en association avec Novartis (60).

Les effets pharmacologiques observés des quatre molécules semblent similaires, qu'ils agissent contre le ligand (CGRP) ou contre son récepteur. Evalués dans le cadre d'ETC, ces quatre anticorps se sont révélés plus efficaces versus placebo, en termes de réduction du nombre mensuel de jours de céphalée migraïneuse. Le TEV 48125 a montré une réduction du nombre mensuel de jours avec migraine plus important, sachant toutefois qu'il était le seul anticorps à être évalué chez une population de patients souffrant tous d'une migraine à haute fréquence. Deux autres ETC de phase II ont par ailleurs démontré l'efficacité de l'anticorps TEV48125 et de l'anticorps AMG334 dans la migraine chronique (61,62). Les résultats des deux autres molécules dans la migraine chronique sont actuellement toujours en cours.

#### **iv. Etude LIBERTY**

L'étude CAMG334A2301 (LIBERTY) est une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée par le laboratoire Novartis, destinée à comparer

l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'AMG334 (erenumab) contre placebo chez des patients atteints de migraine épisodique après échec thérapeutique de deux à quatre traitements prophylactiques de migraine. Elle est menée dans 83 centres, dont cinq en France (Lille, Marseille, Nice, Rouen, Paris), et doit permettre d'inclure un total de 382 patients. L'étude comprend une phase en double aveugle de douze semaines, suivie d'une phase en ouvert de 52 semaines, puis d'une période de suivi après l'arrêt du traitement de douze semaines.

L'erenumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé qui cible les récepteurs du CGRP. Il a une demi-vie de 21 jours, justifiant une prise mensuelle et est administré par voie sous-cutanée à la dose de 70 mg.

Une obtention d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des anticorps monoclonaux anti-CGRP pourrait aboutir au premier semestre 2019. La proportion de patients concernés, plus particulièrement dans un centre de référence de prise en charge de la douleur, est donc à envisager. De plus, le prix des thérapeutiques, qui reste certes à déterminer, sera sans nul doute relativement élevé et aura des conséquences économiques notables pour les structures qui les prescriront.

Il nous a donc semblé intéressant, dans un premier temps d'évaluer, parmi les patients migraineux, lesquels seraient théoriquement éligibles à ce type de traitement, sur la base des critères de l'étude LIBERTY. Dans un second temps, nous proposons de discuter les raisons de non éligibilité des autres patients.

## **Objectif**

L'étude de phase III LIBERTY est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle de douze semaines, destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'anticorps monoclonal AMG 334 (70mg) chez des patients atteints de migraine épisodique, après

échec thérapeutique de deux à quatre traitements prophylactiques de la migraine. Cette étude est notamment menée au sein du Centre d'Etude et de Traitement de la Douleur (CETD) du CHRU de Lille.

L'objectif de notre travail, était de déterminer, parmi les patients migraineux suivis au CETD du CHRU de Lille, quelle proportion de patients serait éligible au traitement par anticorps monoclonal anti CGRP, selon les critères de l'étude LIBERTY, et de décrire cette population.

## **Patients et Méthodes**

### **Population**

Notre travail consistait en une étude monocentrique et rétrospective au sein du CETD du CHRU de Lille. La population décrite concernait l'ensemble des patients suivis en consultation de la douleur pour prise en charge d'une maladie migraineuse, ayant consulté entre janvier et juin 2016. Nos patients étaient tous suivis par le Dr LUCAS, neurologue et spécialiste de la migraine, ou le rencontraient pour la première fois à l'occasion de la consultation. Les patients qui consultaient pour la première fois étaient soit adressés par leur médecin traitant, soit adressés par un neurologue dans le cadre d'un avis spécialisé.

### **Recueil des données**

Les données furent recueillies de façon rétrospective entre décembre 2016 et mai 2017, à partir de la consultation de l'ensemble des dossiers des patients vus par le Dr LUCAS, entre janvier et juin 2016. Les éventuelles informations (efficacité des traitements, modifications thérapeutiques) présentes dans les dossiers au moment du recueil, mais ultérieures à juin 2016, n'étaient pas prises en compte.

Les dossiers médicaux de tous les patients étaient consultés. Les données démographiques (date de naissance, genre) et cliniques, étaient établies à partir des courriers de consultation et d'autres courriers de consultations de neurologie éventuels. Le recueil du motif de consultation (céphalées, douleurs non céphalalgiques, autres) et de l'étiologie des céphalées nous a permis de déterminer l'ensemble de la population suivi dans le cadre d'une maladie migraineuse.

La migraine était définie selon les critères diagnostiques de la classification internationale ICHD-3 Béta de l'IHS. Nos données étaient consignées dans un fichier standardisé et

anonymisé.

### **a. Les caractéristiques de la migraine**

- L'existence d'une migraine avec ou sans aura,
- Le nombre de crises migraineuses mensuel,
- Le nombre de jours de céphalées mensuel,
- L'existence de céphalées chroniques quotidiennes sur migraine chronique,
- Une migraine à haute fréquence, définie par 10 à 14 jours de céphalées migraineuses par mois,
  - L'existence de récurrences migraineuses, défini par la réapparition de la céphalée migraineuse entre 2 et 48 heures suivant son soulagement initial après la prise d'un traitement de crise adapté,
  - Une surconsommation d'antalgiques au moment de la consultation ou un antécédent,
  - Un syndrome anxieux associé, défini par un score à l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale) (70) (**Annexe 2**) de l'item anxiété supérieur à 10 et/ou des arguments cliniques,
  - Un syndrome dépressif, défini par un score à l'échelle HAD de l'item dépression supérieur à 10 et/ou des arguments cliniques.

### **b. Les données thérapeutiques**

- Le nombre de traitement reçu,
- L'efficacité de chaque traitement,
- Le caractère réfractaire de la migraine, défini ici par l'échec de deux traitements



prophylactiques ou plus,

- La présence d'une contre-indication à un traitement,
- La survenue d'effet indésirable,
- Le motif d'arrêt éventuel du traitement.

### **c. Les données permettant d'établir l'éligibilité du patient**

- Les antécédents médicaux et chirurgicaux,
- Les traitements associés,
- Une surconsommation d'antalgiques,
- Le statut gynécologique : grossesse, ménopause, allaitement, contraception.

### **d. Les critères d'inclusion de l'étude de phase III LIBERTY**

Le dernier courrier de consultation nous permettait de définir l'éligibilité du patient selon les critères de sélection de l'étude LIBERTY. Les éventuelles informations (efficacité des traitements, modifications thérapeutiques) présentes dans les dossiers au moment de recueil, mais ultérieures à juin 2016 n'étaient pas prises en compte. Les critères d'inclusion étaient :

- Age de 18 à 65 ans,
- Migraine documentée depuis plus de douze mois selon la classification internationale des céphalées, troisième édition,
- Quatre à 14 jours par mois de symptômes de migraine en moyenne, au cours des trois mois précédant,
- Moins de quinze jours par mois de symptômes des céphalées,

- Les patients doivent avoir présenté ce qui suit :
- Échec thérapeutique de deux à quatre traitements parmi : propranolol/metoprolol, topiramate, flunarizine, venlafaxine, amitriptyline, valprote/divalproex, lisinopril, candésartan, oxétorone, pizotifène
- Echec thérapeutique à un des traitements suivants ET autre échec thérapeutique (ou ne pas être suffisamment adapté sous ce traitement) à un second traitement parmi : propranolol/metoprolol, topiramate, flunarizine.

Le manque d'efficacité était défini par l'absence de réduction significative des céphalées pendant une durée suffisante (d'au moins deux-trois mois) à la dose thérapeutique, au cours des cinq années précédant la sélection. Le caractère « non adapté » du traitement correspondait aux patients pour lesquels le traitement ne convenait pas pour des raisons médicales telles que les contre-indications.

### **e. Les critères d'exclusion**

- Age supérieur à 50 ans lors de l'apparition des premiers signes de migraine,
- Incapacité à différencier une migraine des autres céphalées,
- Antécédent d'algie vasculaire de la face (AVF) ou de migraine hémiplégique (MH),
- Echec thérapeutique de plus de quatre traitements prophylactiques parmi les suivants : propranolol/metoprolol, topiramate, flunarizine, venlafaxine, amitriptyline, valprote/divalproex, lisinopril, candésartan, oxétorone, pizotifène,
- Traitement antérieur par injection de toxine botulique dans la région tête/cou dans les quatre mois précédant,
- Utilisation de l'un des traitements suivants quel que soit l'indication, un mois avant : ergotamine ou triptans dix jours par mois ou plus, analgésiques simples 15 jours par mois ou plus, analgésiques opiacés quatre jours par mois ou plus,

- Besoin prévisible d'utiliser des médicaments exclus,
  - Syndromes de douleur chronique actifs,
  - Antécédents ou signes actuels de troubles psychiatriques majeurs,
  - Signes de toxicomanie ou l'alcoolisme dans les douze mois,
  - Signes actuels de dépression : ne sont autorisés à participer à l'étude que les patients jugés stables s'ils ne prennent pas plus d'un médicament pour le trouble anxieux ou dépressif en question,
  - Antécédent d'épilepsie ou autre trouble neurologique majeur,
  - Risque suicidaire,
  - Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, angor instable, pontage aorto-coronarien ou autre intervention de revascularisation dans les douze mois précédant,
  - Antécédent ou diagnostic actuel d'anomalies à l'ECG,
  - Antécédent de tumeur maligne,
  - Antécédent de maladie hépatique ou perturbation actuelle du bilan hépatique,
  - Grossesse ou allaitement,
  - Femmes en âge de procréer si elles n'utilisent pas de moyen de contraception efficace.

## **Analyse statistique**

Les résultats des analyses descriptives étaient exprimés, pour les paramètres qualitatifs, en fréquence et en pourcentage. Les paramètres quantitatifs étaient exprimés en moyenne +/- déviation standard.

## Résultats

### Description de l'échantillon

Cinq-cents quarante patients ont été reçus en consultation au CETD dans le cadre de la prise en charge d'une maladie migraineuse, entre janvier et juin 2016, 438 femmes et 102 hommes, soit un sex-ratio de 4,3. Ils étaient âgés de 40,9 ans (+/-13,7 ans).

### Patients migraineux non réfractaires

Au sein de la cohorte des 540 patients migraineux, 366 patients (67,8%) présentaient une migraine non réfractaire, c'est-à-dire :

- Ne nécessitant aucun traitement de fond,
- Ou équilibrés sous traitement (pas d'adaptation thérapeutique proposée lors de la dernière consultation),
- Ou en cours d'adaptation thérapeutique, mais avec au maximum deux traitements prophylactiques différents.

Dans cet échantillon de 366 patients, 120 patients (32,8%) présentaient lors de la consultation, un tableau de CCQ sur une migraine chronique. On notait que 37 patients (10,1%) en CCQ présentaient une surconsommation d'antalgiques. On retrouvait également chez 31 patients (8,5%) un antécédent de migraine chronique. Deux-cent trente patients (62,8%) souffraient d'une migraine épisodique, et 38 patients (10,4%) présentaient une migraine épisodique à haute fréquence. Le statut entre migraine chronique et migraine épisodique n'était pas connu ou difficile à déterminer chez 16 patients (4,3%).

L'âge moyen des patients migraineux non réfractaires était de 41,3 (+/-14) ans. On

comptait 301 femmes et 65 hommes.

Un traitement de fond était reçu par 320 patients (87,4%), alors que 46 patients (12,6%) prenaient uniquement un traitement de crise. Parmi les patients traités en prophylaxie, 191 patients (59,7%) étaient traités en monothérapie, et n'avaient reçu qu'une molécule, 113 (35,3%) patients avaient reçu deux traitements de fond (monothérapies successives ou bithérapies), les 16 autres patients avaient reçu trois molécules ou plus.

## **Patients éligibles au traitement par anticorps monoclonal anti-CGRP**

Au sein de notre cohorte de patients migraineux, 118 patients (21,8%) présentaient :

- d'une part, une migraine épisodique et invalidante, c'est-à-dire signalant quatre à 14 jours de jours de migraine mensuels,
- et d'autre part, une migraine réfractaire, c'est-à-dire qu'ils avaient reçu au moins deux traitements prophylactiques de la migraine ne permettant pas une réduction significative du nombre de jours de migraine mensuels.

Ces patients étaient âgés de 41,6 (+/-12,7) ans. On comptait 94 femmes et 24 hommes.

Concernant les caractéristiques de la migraine :

- 57 patients (48,3%) présentaient une migraine à haute fréquence,
- 101 patients (85,6%) présentaient une migraine sans aura, 17 (14,4%) avec aura,
- 54 patients (45,8%) présentaient des récurrences migraineuses,
- 60 patients (50,8%) présentaient une anxiété,
- tous les patients présentaient une migraine épisodique, mais 57 patients, soit 48,3% d'entre eux avaient déjà présenté antérieurement un tableau de migraine chronique,
- 22 patients (18,6%) avaient présenté auparavant une surconsommation d'antalgiques.

**a. Selon les données thérapeutiques (Tableau 1) :**

- 18 patients (15,3%) avaient reçu deux traitements de fond,
- 51 patients (43,2%) avaient reçu trois traitements de fond,
- 41 patients (34,7%) avaient reçu quatre traitements de fond,
- 5 patients (4,2%) avaient reçu cinq traitements de fond,
- 3 patients (2,5%) avaient reçu six traitements de fond,
- 110 patients (93,2%) avaient présenté un échec à deux à quatre traitements prophylactiques, mais 61 patients (51,7%) avaient présenté un échec, ou bien étaient dits non adaptés à un traitement parmi bétabloquant, topiramate, flunarizine ET avaient présenté un échec, ou bien étaient dits non adaptés à un autre traitement, comme précisé dans les critères d'inclusion de l'étude.

Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude nous ont permis de préciser davantage la population de patients « éligibles » parmi les patients en migraine épisodique invalidante et réfractaire.

**Tableau 1 : Répartition des patients présentant une migraine épisodique invalidante et réfractaire selon le traitement prophylactique reçu, bénéfice et effets indésirables**

	<b>traitement reçu</b>	<b>échec ou efficacité partielle</b>	<b>survenue effet indésirable</b>
<i>Tricycliques</i>	97 (82,2%)	81 (68,6%)	16 (13,6%)
<i>Bétabloquant</i>	94 (79,7%)	82 (69,5%)	12 (10,2%)
<i>Oxétorone</i>	88 (74,6%)	71 (60,2%)	17 (14,4%)
<i>Topiramate</i>	69 (58,5%)	52 (44,1%)	17 (14,4%)
<i>Venlafaxine</i>	34 (28,8%)	31 (26,2%)	3 (2,5%)
<i>Valproate</i>	23 (19,5%)	19 (16,1%)	4 (3,4%)
<i>Pizotifène</i>	4 (3,4%)	4 (3,4%)	0
<i>Candésartan</i>	2 (1,7%)	0	0
<i>Lisiopril</i>	0	0	0
<i>Flunarizine</i>	0	0	0

## b. Selon les critères d'inclusion (Tableau 2)

- 116 patients avaient entre 18 à 65 ans,
- Tous avaient un antécédent de migraine depuis plus de douze mois,
- Tous les patients présentaient quatre à 14 jours mensuels de migraine,
- 110 patients présentaient un échec entre deux et quatre traitements prophylactiques (huit patients avaient reçu plus de quatre traitements), et 61 patients avaient présenté un échec, ou bien étaient dits non adaptés à un traitement parmi bétabloquant, topiramate, flunarizine ET avaient présenté un échec, ou bien étaient dits non adaptés à un autre traitement parmi eux.

**Tableau 2 : Patients en migraine épisodique réfractaire répondant aux critères d'inclusion de l'étude LIBERTY**

	Nombre de patients migraineux	Fréquence
Age entre 18 et 65 ans	116	98,3%
Migraine depuis plus de 12 mois	118	100%
4 à 14 jours mensuels de migraine	118	100%
Echec à 2 à 4 traitements de fond	110	93,2%
Echec thérapeutique <sup>1</sup>	61	51,7%
<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>100%</b>

<sup>1</sup> : échec thérapeutique à un bétabloquant et au topiramate



### **c. Selon les critères d'exclusion (Tableau 3):**

- Age de plus de 50 ans lors de la première migraine : aucun patient,
- Pas de différenciation possible entre les différents types de céphalée : aucun patient,
- Antécédent d'AVF ou de MH : un patient avec une AVF,
- Echec thérapeutique à plus de quatre traitements : huit patients (cinq en avaient reçu cinq et trois en avaient reçu six),
- Traitement par toxine botulique les quatre mois précédant : aucun patient,
- Utilisation de traitements contre-indiqués le mois précédant : deux patients,
- Besoin d'utiliser des traitements interdits dans une autre indication : cinq patients (valproate pour un patient, tricycliques pour quatre patients),
- Syndrome douloureux actif chronique : quatre patients présentaient une fibromyalgie,
- Antécédent psychiatrique majeur : aucun patient,
- Signes d'alcoolisme ou de toxicomanie : aucun patient,
- Signes actuels de syndrome dépressif : un patient présentait un syndrome dépressif non stable avec nécessité de prendre plus d'un traitement dans cette indication, et onze patients présentaient un syndrome dépressif stable dont quatre devant prendre un des traitements interdits au long cours,
- Un patient avait un antécédent d'épilepsie,
- Aucun patient n'avait d'antécédent vasculaire, de pathologie néoplasique ni de maladie hépatique,
- Une patiente était en cours de grossesse,
- Aucune patiente n'était en cours d'allaitement,
- 23 patientes en âge de procréer n'avaient aucune contraception efficace (24 patients étaient ménopausées, une patiente était enceinte, et 46 patientes en âge de procréer avaient une contraception efficace).

**Tableau 3 : Critères d'exclusion chez les patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude LIBERTY**

	Nombre de patients migraineux (n)	Fréquence(%)
Age >50 ans	0	0
Incapacité à différencier les types de céphalées	0	0
Antécédent d'AVF ou de MH	1	1,8
Echec de plus de 4 traitements de fond	8	14,8
Traitement par toxine botulique	0	0
Traitements CI <sup>1</sup>	2	3,7
Traitements interdits <sup>2</sup>	5	9,3
Syndrome douloureux actif chronique	4	7,4
Alcoolisme ou toxicomanie	0	0
Syndrome dépressif non stable	1	1,8
Antécédent d'épilepsie	1	1,8
Antécédent vasculaire	0	0
Néoplasie	0	0
Maladie hépatique	0	0
Grossesse	1	1,8
Allaitement	0	0
Pas de contraception efficace	23	42,6
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

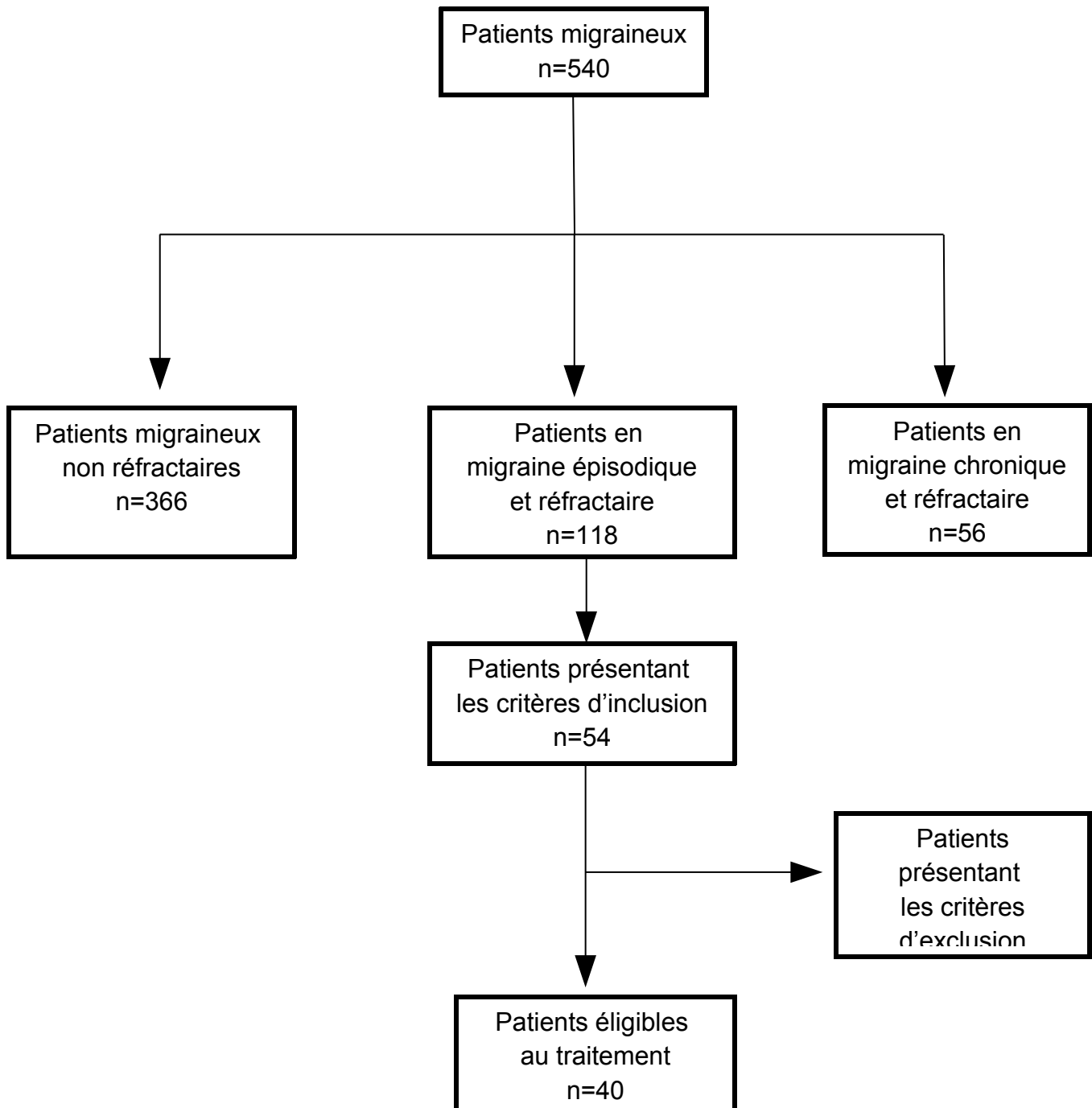
<sup>1</sup> : traitements contre-indiqués : utilisation le mois précédant d'ergotamine ou de triptans 10 jours par mois ou plus, d'analgésiques simples 15 jours par mois ou plus, d'opiacés 4 jours par mois ou plus.

<sup>2</sup> : besoin prévisible d'utiliser des médicaments exclus dans une autre indication : bêta-bloquant, topiramate, flunarizine, valproate/divalproex, antidépresseurs, IEC/ARAII, antagonistes de la sérotonine, toxine botulinique.

Selon notre modèle, 54 patients présentaient les critères d'inclusion à l'étude. Parmi eux, quatorze patients présentaient des critères d'exclusion. Au total 40 patients, soit 7,4 % de notre cohorte de patients migraineux, étaient éligibles à un traitement par anticorps monoclonal anti-CGRP selon les critères de l'étude LIBERTY.

La **figure 1**, présente l'organigramme des patients de notre cohorte.

Figure 1. Flow chart



## **Patients présentant une migraine chronique et réfractaire**

Au sein de notre cohorte de patient migraineux, 56 patients (10,4%) présentaient un tableau de CCQ dans le cadre d'une migraine chronique, et présentaient un échec ou une efficacité insuffisante à deux traitements de fond ou plus (bithérapie ou monothérapie successives).

Parmi cette population, on comptait 43 femmes et 13 hommes. L'âge moyen était de 37,4 (+/-13,4) ans. Sept patients (12,5%) souffraient d'une migraine avec aura, et 49 (87,5%) sans aura. Une surconsommation d'antalgiques était mise en évidence à l'interrogatoire chez 37 patients (66%). Vingt-sept patients (48,2%) présentaient un syndrome anxieux, et quatre (7,1%) présentaient un syndrome dépressif. Concernant les thérapeutiques reçues : neuf patients (16,1%) avaient reçus deux traitements prophylactiques différents, 25 patients (44,6%) en avaient reçu trois, 14 patients (25%) en avaient reçus quatre, et huit patients (14,3%) en avaient reçu plus de quatre. Les molécules les plus souvent prescrites étaient, de même que dans la migraine épisodique, les antidépresseurs tricycliques et les bêta-bloquants.

## Discussion

### Population étudiée dans notre cohorte

Notre population de patients migraineux était âgée de 40,9 ans en moyenne, ce qui correspond aux données épidémiologiques de la migraine dans la population générale (5). On note qu'au sein de notre cohorte, le sex ratio, de 4/1, est en faveur d'une prévalence de la migraine plus importante chez les femmes. Usuellement en population générale le sex ratio est de 3/1, mais on sait également que les femmes consultent plus (3). Le sex-ratio observé est donc cohérent avec les données de la littérature.

Selon les données françaises, 2,3% des patients migraineux bénéficiaient d'un traitement prophylactique, faisant du traitement de fond un élément thérapeutique largement sous utilisé (63). L'étude nord-américaine AMPP estimait que 39% de la population migraineuse relevait d'un traitement de fond, et que seul 12% en bénéficiait (53). Dans notre travail, 433 patients bénéficiaient d'un traitement de fond (80,2%), très nettement supérieur à la population générale, ce qui s'explique par le fait que les patients migraineux sont adressés le plus souvent pour un avis spécialisé devant les difficultés de prise en charge de la maladie migraineuse.

### Eligibilité des patients selon l'étude LIBERTY (migraine épisodique)

Selon notre travail, 40 patients (7,4%) parmi les 540 patients migraineux pris en charge en consultation de la douleur au CETD du CHRU de Lille entre janvier et juin 2016, seraient éligibles à un traitement par anticorps monoclonal anti-CGRP, si l'on s'en tient aux critères de l'étude de phase III LIBERTY. Par extension, on pourrait considérer que moins d'une

centaine de patients relèveraient de ce traitement sur une année, une fois l'AMM obtenue. Il s'agit, certes d'une population importante de patients, mais qui semble toutefois faible au regard de l'ensemble des patients migraineux d'une part (540 patients migraineux sur six mois pour un seul praticien), et des patients en migraine épisodique réfractaire d'autre part. En effet, parmi les 118 patients de notre cohorte présentant une migraine épisodique, invalidante sur la base de jours de céphalées migraineuses mensuels, et réfractaire, seulement 33,9% d'entre eux seraient susceptibles de relever d'un traitement par anticorps monoclonal. Ce relativement faible résultat en termes de nombre de patients nous interroge quant au reflet réel de la population concernée dans la perspective d'une commercialisation future. Cette remarque revient ainsi à signaler les biais potentiels de notre travail.

La méthodologie de notre étude était basée sur une analyse rétrospective d'une cohorte de patients migraineux suivis au CETD de Lille. Les critères d'éligibilité potentiels ont été élaborés à partir des critères d'inclusion et d'exclusion d'une étude de phase III.

### ***Critères d'inclusion de l'étude LIBERTY***

Les patients inclus dans l'essai de phase III devaient avoir reçu deux à quatre traitements prophylactiques de la migraine dont les bêta-bloquants et du topiramate. Ainsi, les patients ayant reçu plus de quatre traitements ne pouvaient pas être inclus. Selon ce critère, huit patients dans notre étude n'étaient, pour cette raison, pas éligibles. De façon nettement moins anecdotique, 57 patients n'étaient pas éligibles car, bien qu'ils aient été traités par deux à quatre traitements de fond, ils n'avaient pas présenté d'une part un échec à un traitement par bêtabloquant/topiramate/flunarizine ET un autre échec parmi ces trois molécules, comme précisé dans les critères d'inclusion de l'étude LIBERTY. Ce critère nous paraît extrêmement strict, et ne nous semble pas s'intégrer dans une recommandation de prescription pour l'usage d'un anticorps monoclonal anti-CGRP dans le

cadre d'une AMM. D'autre part, nous pouvons facilement expliquer qu'un nombre si important de patients ne réponde pas à ce critère. En effet, le recueil étant rétrospectif, et fait sur la base de la consultation de courriers médicaux, rédigés lors d'entretiens qui n'étaient pas spécifiquement menés pour une inclusion à une étude clinique, un certain nombre d'informations peut manquer et notamment les raisons précises de la non utilisation de telle ou telle molécule, ou encore la notion d'une prescription de courte durée pourvoyeuse d'effets indésirables ayant motivé un arrêt du traitement. Ceci est plus particulièrement vrai chez les patients ayant déjà consulté un ou plusieurs neurologues auparavant. Les patients n'ayant pas reçu de bêtabloquant pouvaient avoir une contre-indication cardiologique, ou avoir déjà présenté une mauvaise tolérance tensionnelle dès l'initiation du traitement, sans que cela ne soit forcément clairement stipulé dans les derniers courriers. De même, le choix de ne pas prescrire de topiramate pouvait tout à fait se justifier par un terrain anxio-dépressif fragile, et par l'évaluation de la balance bénéfice/risque, dans le cas de cette molécule pourvoyeuse de modifications thymiques ou encore de perte de poids. Seulement 61 patients avaient donc reçu un bêtabloquant et du topiramate.

On doit également prendre en compte le choix du prescripteur, sous tendu par le terrain et les antécédents du patient d'une part, et d'autre part par les habitudes locales et sa propre expérience. La flunarizine n'est pas prescrite dans notre centre car on ne peut l'utiliser que six mois sans avoir à l'interrompre du fait du risque de survenue d'un syndrome extrapyramidal, alors que l'oxétorone est largement prescrit. Par ailleurs, la plupart de nos patients étaient traités par un tricyclique (amitriptylline, clomipramine), qui était dans notre travail la molécule la plus fréquemment prescrite. Ce choix peut se justifier par : la relative bonne tolérance de ces molécules, la fréquente association avec la migraine de syndrome anxieux et/ou dépressif et de troubles du sommeil, le bénéfice de ces molécules dans les

états de mal migraineux et les tableaux de CCQ, et le faible coût. Les tricycliques sont également facilement introduits en première intention par les médecins traitants et neurologues non spécialistes de la migraine, et encore davantage dans le cadre de tableaux de CCQ ou d'états de mal migraineux, avec poursuite par la suite de ces traitements au long cours.

Les critères d'âge imposés par l'étude n'étaient, eux, pas limitants, puisque seulement deux patients étaient âgés de plus de 65 ans, ce qui est tout à fait compatible avec les données épidémiologiques de pic de prévalence de la migraine.

### ***Critères d'exclusion de l'étude LIBERTY***

Dans notre travail, les critères d'exclusion de l'essai de phase III ont conduit à ne pas considérer comme éligibles 14 patients supplémentaires parmi les 54 qui répondaient aux critères d'inclusion. Parmi les critères les plus limitants, on retrouvait : le nombre de traitements de fond reçus supérieur à quatre comme précisé plus haut, l'association avec un syndrome douloureux chronique actif, la nécessité d'utiliser un traitement interdit, la présence d'un syndrome dépressif non stable.

On comprend que le caractère particulièrement restrictif de ces critères s'applique tout à fait aux objectifs d'une ETC de phase III, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une molécule. En revanche, il ne correspond pas aux profils de nos patients en pratique courante. Nous pouvons également signaler le manque de précision lié à la difficulté de sélectionner les patients selon ces critères, sur la base d'un recueil rétrospectif, et non d'un interrogatoire prospectif, dans le cas de l'évaluation du caractère stable d'un syndrome dépressif par exemple (échelle standardisée d'anxiété et de dépression HAD réalisée en début de suivi mais pas de façon systématique à chaque consultation, absence d'expertise spécialisée psychiatrique systématique). Or en pratique



clinique, l'importante prévalence de syndrome dépressif, et de l'association d'une fibromyalgie ne rendraient probablement pas ces critères limitants à la prescription du traitement par anticorps monoclonal anti-CGRP.

Enfin, le critère d'exclusion le plus limitant était l'absence de contraception efficace (23 patientes parmi les 118 patients en migraine épisodique réfractaire). L'information concernant la contraception chez nos patientes était recueillie en début de suivi, et disponible dans les premiers courriers de consultation, mais elle n'était par la suite pas systématiquement réévaluée, ce qui suggère quelques données manquantes. Ensuite, cet élément nous indique la nécessité future, lors de la commercialisation des anticorps monoclonaux anti-CGRP, d'information et d'éducation des patientes en matière de contraception efficace et de suivi gynécologique, ainsi que les précautions de prescription indispensables.

Aucun patient n'était inéligible en raison d'un antécédent vasculaire, néoplasique ou hépatique.

La méta-analyse de Hou et al. rapporte les résultats des cinq études de phase II, sur un total de 1001 patients inclus (64). L'efficacité des anticorps monoclonaux anti-CGRP en traitement prophylactique de la migraine y est retenue : on observe une différence significative avec les groupes placebo pour un taux de réponse de 50% et de 75%. Les auteurs ne mettent pas en évidence de différence significative avec les groupes placebo concernant la fréquence de survenue des effets indésirables. Les effets indésirables les plus souvent rapportés étaient les infections du tractus respiratoire, rhinopharyngites, nausées et les douleurs au site d'injection. Ces données doivent être confortées par les résultats des essais de phase III en attente de publication.

## Patients en migraine chronique

Au sein de notre cohorte, on constate que 376 patients (120 avec une migraine non réfractaire, et 56 avec une migraine réfractaire), présentaient des CCQ dans le cadre d'une migraine chronique, soit 69,7%. L'incidence de la CCQ survenant chez un migraineux sur une année a été estimée à 2,5% aux Etats-unis (71). La population de patients en migraine chronique dans notre étude est donc nettement plus élevée qu'en population générale, confirmant la sévérité des patients suivis au CETD dans le cadre de leur maladie migraineuse.

L'étude LIBERTY s'intéresse spécifiquement à la migraine épisodique. L'analyse de notre cohorte pose question quant à la proportion importante de patients en migraine chronique et réfractaire, et le recours aux anticorps monoclonaux chez ces derniers. Les données de notre travail permettent de déterminer que 56 patients parmi les 540 patients migraineux de notre cohorte présentaient une migraine réfractaire à deux traitements prophylactiques et plus, c'est-à-dire environ 10,4%. De plus, près de 34% de ces patients migraineux chroniques ne présentaient pas de surconsommation d'antalgiques. Il nous semble ainsi que cette population de patients pourrait également légitimement être soumise à un traitement par anticorps monoclonal anti-CGRP dans le cadre d'une alternative thérapeutique.

Le TEV48125 et l'AMG 334 ont fait preuve de leur efficacité dans la migraine chronique dans une ETC de phase II (61,62). L'erenumab (AMG334), testé à deux dosages (70 et 140mg), réduisait de façon significative le nombre de jours de céphalées mensuels dans les quatre dernières semaines de suivi. Quarante pourcent des patients traités (versus 27% dans le groupe placebo), atteignaient une réduction de 50% du nombre de jours de

céphalées. Une étude de phase III évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi du TEV48125 dans la migraine chronique devrait débuter prochainement.

D'autre part, dans notre étude, 48,7% des patients en migraine épisodique et réfractaire au moment du recueil avaient déjà présenté antérieurement un tableau de migraine chronique. Cette donnée est intéressante car elle reflète particulièrement l'histoire naturelle de la maladie migraineuse et les possibles fluctuations entre migraine épisodique et migraine chronique. On peut observer une retransformation spontanée de la migraine chronique vers la migraine épisodique, estimée à 26% sur deux ans (65). L'évolution vers la migraine chronique se fait progressivement sur plusieurs mois, voire années, avec des rémissions spontanées possibles et fréquentes (66). En revanche, la stabilité au fil du temps chez un même individu est peu connue. On observe en réalité une variabilité interindividuelle au cours de l'histoire de la maladie (67). Serrano et Lipton, en 2017, ont évalué chez 6363 patients, le nombre de jours de céphalées par mois, à intervalles réguliers de trois mois, pendant 15 mois (68). Ainsi, 73,4% des patients en migraine chronique (initialement et à quatre ou cinq évaluations) présentaient au moins une période de migraine épisodique. A l'inverse, 7,6% des patients en migraine épisodique présentaient au moins une période de migraine chronique. Ces résultats impliquent des conséquences quant aux caractéristiques diagnostiques de ces différents tableaux de migraine.

Le bénéfice des anticorps monoclonaux anti-CGRP dans la migraine chronique, les fluctuations individuelles entre migraine épisodique à haute fréquence et migraine chronique, et la fréquence de patients en migraine chronique réfractaire, sont des arguments en faveur d'une indication à un traitement par anticorps monoclonaux anti-CGRP également chez ces patients.

## Conséquences en pratique courante

Au-delà d'un taux d'éligibilité aux anticorps monoclonaux anti-CGRP dans la migraine épisodique de l'ordre de 7,4% des patients migraineux, comme retrouvé dans notre travail, nous pourrions donc retenir, dans le cadre d'une vision plus large et davantage proche du quotidien clinique, un taux d'environ 21,8% de patients justiciables de ce traitement si l'on s'en tient aux patients en migraine épisodique, (sur la base des 118 patients en migraine épisodique invalidante et réfractaire malgré au moins deux traitements de fond envisagés), 32,2% si l'on considère également les 56 patients en migraine chronique réfractaire. Sur une année, le nombre de patients concernés serait de l'ordre de 350. D'autre part, notre travail a été mené au sein du CETD de Lille. Il ne faut donc pas négliger la population de patients suivis par un neurologue hospitalier au sein d'un autre service, ou encore par un neurologue libéral, qui pourrait relever d'un traitement par anticorps monoclonal, et être alors, en temps voulu, adressé en centre spécialisé.

Nous ne connaissons pas aujourd'hui les modalités de prescription auxquelles pourraient être soumis les traitements par anticorps monoclonal anti-CGRP, que ce soit l'usage d'un ordonnancier d'exception, un produit de délivrance hospitalière exclusive, une prescription par un neurologue hospitalier ou au sein d'un centre expert. Nous n'avons pas davantage connaissance du coût d'un tel traitement, qui restera à priori modéré, de l'ordre de 200 à 300 USD par mois, mais sans donnée plus précise connue à ce jour à ce sujet. Dans tous les cas, le coût en terme de dépenses de soins, ainsi que le retentissement pour l'organisation d'un centre tertiaire de prise en charge de la douleur seront probablement importants.

Au-delà de l'AMM, les données concernant la place de ces traitements dans l'arsenal thérapeutique disponible restent à définir. De nombreux patients ne répondent pas de façon

satisfaisante aux traitements médicamenteux, ou présentent des effets indésirables. Il convient de discuter du nombre de traitements prophylactiques permettant de poser le caractère réfractaire de la maladie, et par la même, l'indication à introduire un traitement par anticorps monoclonal anti-CGRP. Nous avons dans notre travail défini comme réfractaires les patients ayant eu deux échecs thérapeutiques successifs, ou en bithérapie. Or, cette limite, floue dans la littérature, reste encore à définir de façon consensuelle (69).

Les modalités d'administration plus contraignantes (injection, suivi systématique en centre de référence, contraception efficace obligatoire) ne feront pour autant probablement pas des anticorps monoclonaux une prescription systématique en cas d'échec thérapeutique.

## **Conclusion**

Notre étude fait apparaître un taux d'éligibilité aux anticorps monoclonaux anti-CGRP de 7,4% parmi une cohorte de 540 patients suivis au CETD du CHRU de Lille dans le cadre d'une migraine, et ce en appliquant stricto sensu les critères d'inclusion et d'exclusion d'une étude de phase III portant sur les patients présentant une migraine invalidante et réfractaire. L'ajustement de ce résultat à une vision de pratique clinique courante, rendrait compte d'un taux d'éligibilité de l'ordre de 22%. Par ailleurs, les récents résultats des études portant sur les patients en migraine chronique, en faveur d'un bénéfice des anticorps monoclonaux anti-CGRP, suggèrent que cette population de patients serait également justiciable de tels traitements. Dans notre travail, environ 10% des patients de la cohorte étaient en migraine chronique et réfractaire, ce qui constituerait au total environ 32% de patients migraineux suivis en centre la douleur pouvant relever d'un traitement par anticorps monoclonal anti-CGRP.

Des études d'impact médico-économiques seront nécessaires en vue de l'usage de cette voie thérapeutique novatrice, afin de déterminer particulièrement si le coût de ces thérapeutiques contrebalance le rapport financier entre coût direct des traitements et coût de la maladie migraineuse.

## Bibliographie

1. Masson E. Migraine de l'adulte : diagnostic, évaluation et traitement [Internet]. EM-Consulte. [cited 2018 Jan 25]. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/281302/migraine-de-l-adulte-diagnostic-evaluation-et-trai>
2. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain*. 2012 Jul;13(5):361–78.
3. Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Chautard MH, Lucas C. Migraine and probable migraine--results of FRAMIG 3, a French nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification. *Cephalalgia Int J Headache*. 2005 Dec;25(12):1146–58.
4. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB, AMPP Advisory Group. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia Int J Headache*. 2008 Nov;28(11):1170–8.
5. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):343–9.
6. Radat F, Mekies C, Géraud G, Valade D, Vivès E, Lucas C, et al. Anxiety, stress and coping behaviours in primary care migraine patients: results of the SMILE study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2008 Nov;28(11):1115–25.
7. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, Liberman J, Sawyer J. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalalgia Int J Headache*. 1999 Mar;19(2):107–114; discussion 74.
8. Lanteri-Minet M, Géraud G. Epidemiology of migraine: French key descriptive data. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jan;172(1):56–8.
9. 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. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues00353787v169i1S0035378712010466](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/00353787v169i1S0035378712010466) [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2018 Jan 25]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/785107/resultatrecherche/7>
10. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):988–94.
11. Pradalier A, Auray J-P, El Hasnaoui A, Alzahouri K, Dartigues J-F, Duru G, et al. Economic impact of migraine and other episodic headaches in France: data from the GRIM2000 study. *PharmacoEconomics*. 2004;22(15):985–99.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia Int J Headache*. 2013 Jul;33(9):629–808.

13. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001 Aug;41(7):638–45.
14. Lantéri-Minet M, Demarquay G, Alchaar H, Bonnin J, Cornet P, Douay X, et al. Démarche diagnostique générale devant une céphalée chronique quotidienne (CCQ) – Prise en charge d’une CCQ chez le migraineux : céphalée par abus médicamenteux et migraine chronique/Recommandations de la SFEMC, ANLLF et SFETD. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues00353787v170i3S0035378714000666](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/884842/resultatrecherche/15) [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2018 Jan 2]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/884842/resultatrecherche/15>
15. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia Int J Headache*. 2010 May;30(5):599–609.
16. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache*. 2006 Oct;46(9):1334–43.
17. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012 Dec;52(10):1456–70.
18. Wang S-J, Wang P-J, Fuh J-L, Peng K-P, Ng K. Comparisons of disability, quality of life, and resource use between chronic and episodic migraineurs: a clinic-based study in Taiwan. *Cephalalgia Int J Headache*. 2013 Feb;33(3):171–81.
19. Géraud G. Physiopathologie de la migraine. *Douleur Analgésie*. 2010 Sep 1;23(3):126–32.
20. Welch KMA, Goadsby PJ. Chronic daily headache: nosology and pathophysiology. *Curr Opin Neurol*. 2002 Jun;15(3):287–95.
21. Riant F, Roze E, Barbance C, Méneret A, Guyant-Maréchal L, Lucas C, et al. PRRT2 mutations cause hemiplegic migraine. *Neurology*. 2012 Nov 20;79(21):2122–4.
22. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*. 2007 Dec;47(10):1418–26.
23. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Apr 10;98(8):4687–92.
24. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2011 Jan;31(1):17–35.
25. Bolay H, Moskowitz MA. The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache. *Rev Neurol (Paris)*. 2005 Jul;161(6–7):655–7.
26. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2003 May;4(5):386–98.



27. Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. Headache. 2017 May;57 Suppl 2:47–55.
28. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. Annu Rev Physiol. 2013;75:365–91.
29. Moskowitz MA. Defining a pathway to discovery from bench to bedside: the trigeminovascular system and sensitization. Headache. 2008 May;48(5):688–90.
30. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. Lancet Lond Engl. 2001 Mar 31;357(9261):1016–7.
31. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Friston KJ, Ward NS, Frackowiak RSJ, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. Arch Neurol. 2005 Aug;62(8):1270–5.
32. Brain SD, Grant AD. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. Physiol Rev. 2004 Jul;84(3):903–34.
33. van Rossum D, Hanisch UK, Quirion R. Neuroanatomical localization, pharmacological characterization and functions of CGRP, related peptides and their receptors. Neurosci Biobehav Rev. 1997 Sep;21(5):649–78.
34. Ashina H, Schytz HW, Ashina M. CGRP in human models of primary headaches. Cephalalgia Int J Headache. 2016 Dec 9;
35. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol. 1990 Aug;28(2):183–7.
36. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann Neurol. 1993 Jan;33(1):48–56.
37. Lassen LH, Jacobsen VB, Haderslev PA, Sperling B, Iversen HK, Olesen J, et al. Involvement of calcitonin gene-related peptide in migraine: regional cerebral blood flow and blood flow velocity in migraine patients. J Headache Pain. 2008 Jun;9(3):151–7.
38. Olesen J, Diener H-C, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. N Engl J Med. 2004 Mar 11;350(11):1104–10.
39. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. Neurology. 2008 Apr 15;70(16):1304–12.
40. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. J Headache Pain. 2014 Jan 8;15:2.
41. Reuter U, Israel H, Neeb L. The pharmacological profile and clinical prospects of the oral 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine. Ther Adv Neurol Disord. 2015 Jan;8(1):46–54.

42. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010 Apr;9(4):373–80.
43. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Contin Minneap Minn.* 2015 Aug;21(4 Headache):973–89.
44. Diener H-C, Tfelt-Hansen P, Dahlfö C, Láinez MJA, Sandrini G, Wang S-J, et al. Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol.* 2004 Aug;251(8):943–50.
45. Géraud G, Lantéri-Minet M, Lucas C, Valade D, French Society for the Study of Migraine Headache (SFEMC). French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther.* 2004 Aug;26(8):1305–18.
46. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009 Sep;16(9):968–81.
47. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000 Sep 26;55(6):754–62.
48. Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, Christensen K, Olesen J. Effects of tonabersat on migraine with aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol.* 2009 Aug;8(8):718–23.
49. Diener H-C, Council of the European Headache Federation. Patent foramen ovale and migraine: no reason to intervene. *J Headache Pain.* 2007 Feb;8(1):3–6.
50. Chabi A, Zhang Y, Jackson S, Cady R, Lines C, Herring WJ, et al. Randomized controlled trial of the orexin receptor antagonist filorexant for migraine prophylaxis. *Cephalalgia Int J Headache.* 2015 Apr;35(5):379–88.
51. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology.* 2006 Jun 27;66(12):1894–8.
52. Hagen K, Albretsen C, Vilming ST, Salvesen R, Grønning M, Helde G, et al. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial. *Cephalalgia Int J Headache.* 2009 Feb;29(2):221–32.
53. Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, Loder E, Reed M, Lipton RB. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache.* 2007 Mar;47(3):355–63.
54. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia Int J Headache.* 2010 Jul;30(7):793–803.

55. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia Int J Headache*. 2010 Jul;30(7):804–14.
56. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2011 Feb;31(3):271–85.
57. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings ELH, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2014 Sep;13(9):885–92.
58. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Nov;13(11):1100–7.
59. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015 Nov;14(11):1081–90.
60. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):382–90.
61. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings ELH, Diener H-C, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015 Nov;14(11):1091–100.
62. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jun;16(6):425–34.
63. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lantéri-Minet M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology*. 2002 Jul 23;59(2):232–7.
64. Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P, et al. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2017 Dec;18(1):42.
65. Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology*. 2011 Feb 22;76(8):711–8.
66. Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol*. 2009 Jun;22(3):269–76.
67. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia Int J Headache*. 2011 Feb;31(3):301–15.

68. Serrano D, Lipton RB, Scher AI, Reed ML, Stewart WBF, Adams AM, et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *J Headache Pain*. 2017 Oct 4;18(1):101.
69. Schulman EA, Peterlin BL, Lake AE, Lipton RB, Hanlon A, Siegel S, et al. Defining refractory migraine: results of the RHSIS Survey of American Headache Society members. *Headache*. 2009 Apr;49(4):509–18.
70. Snaith RP, Zigmond AS. The hospital anxiety and depression scale. *Br Med J Clin Res Ed*. 1986 Feb 1;292(6516):344.
71. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008 Sep;48(8):1157–68.

# Annexes

## **Annexe 1 : Classification ICHD 3 - bêta (12)**

### **Migraine sans aura**

A - Au moins cinq crises répondant aux critères B à D

B- Crises céphalalgiques durant 4 à 72 heures (non traitées ou traitées inefficacement)

C- Céphalée ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :

- topographie unilatérale,
- tonalité pulsatile,
- intensité douloureuse modérée à sévère,
- aggravation ou limitation de l'activité physique de routine (montée et descente des escaliers).

D- Durant la céphalée au moins un des symptômes suivants:

- nausées et/ou vomissements,
- photophobie et phonophobie.

E- Non attribuée à un autre diagnostic de l'ICHD-3.

### **Migraine avec aura**

A- Au moins deux crises répondant aux critères B et C

B- Aura constituée de symptômes visuels et/ou de symptômes sensitifs et/ou de troubles de la parole/langage, tous étant réversibles, sans symptômes moteur, du tronc cérébral ou rétinien.

- au moins un des symptômes d'aura s'étant développé graduellement en au moins 5 minutes, et/ou deux ou plusieurs symptômes d'aura apparaissant successivement,
- chaque symptôme d'aura durant entre 5 et 60 minutes,
- au moins un des symptômes d'aura étant unilatéral,
  
- l'aura étant accompagnée ou suivie dans les 60 minutes d'une céphalée.

C- Au moins deux des quatre caractéristiques suivantes :

- topographie unilatérale,
- tonalité pulsatile,
- intensité douloureuse modérée à sévère,
- aggravation ou limitation de l'activité physique de routine (montée et descente des escaliers)

D- Non attribué à un autre diagnostic de l'ICHD-3 et un accident ischémique transitoire ayant été exclu.

**Annexe 2 : Echelle HAD (70)****Anxiété**

Je me sens tendu ou énervé.

- 0 Jamais.
- 1 De temps en temps.
- 2 Souvent.
- 3 La plupart du temps.

J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver.

- 0 Pas du tout.
- 1 Un peu mais cela ne m'inquiète pas.
- 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave.
- 3 Oui, très nettement.

Je me fais du souci.

- 0 Très occasionnellement.
- 1 Occasionnellement.
- 2 Assez souvent.
- 3 Très souvent.

Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté.

- 0 Oui, quoi qu'il arrive.
- 1 Oui, en général.
- 2 Rarement.
- 3 Jamais.

J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué.

- 0 Jamais.
- 1 Parfois.
- 2 Assez souvent.
- 3 Très souvent.

J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place.

- 0 Pas du tout.
- 1 Pas tellement.
- 2 Un peu.
- 3 Oui, c'est tout à fait le cas.

J'éprouve des sensations soudaines de panique.

- 0 Jamais.
- 1 Pas très souvent.
- 2 Assez souvent.
- 3 Vraiment très souvent.

**Dépression**

Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois.

- 0 Oui, tout autant.
- 1 Pas autant.
- 2 Un peu seulement.
- 3 Presque plus.

Je ris facilement et vois le bon côté des choses.

- 0 Autant que par le passé.
- 1 Plus autant qu'avant.
- 2 Vraiment moins qu'avant.

3 Plus du tout

.

Je suis de bonne humeur.

0 La plupart du temps.

1 Assez souvent.

2 Rarement.

3 Jamais.

J'ai l'impression de fonctionner au ralenti.

0 Jamais.

1 Parfois.

2 Très souvent.

3 Presque toujours.

Je me m'intéresse plus à mon apparence.

0 J'y prête autant d'attention que par le passé.

1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention.

2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais.

3 Plus du tout.

Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses.

0 Autant qu'avant.

1 Un peu moins qu'avant.

2 Bien moins qu'avant.

3 Presque jamais.

Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou télévision.

0 Souvent.

1 Parfois.

2 Rarement.

3 Très rarement.

**Résultats :**

Faire le total du versant anxiété et dépression : 21 points maximum pour chacun.

Entre 8 et 10 : état anxieux ou dépressif douteux.

Au-delà de 10 : état anxieux ou dépressif certain.

### **Annexe 3 : Score MIDAS (10)**

**Au cours des trois derniers mois, en raison de vos céphalées/migraines :**

1. Pendant combien de jours avez-vous été absent(e) du travail ou de l'école?
2. Pendant combien de jours votre productivité au travail ou à l'école a-t-elle été réduite de moitié ou plus?
3. Pendant combien de jours avez-vous été incapable d'effectuer des travaux domestiques ?
4. Pendant combien de jours votre capacité à effectuer des travaux domestiques a-t-elle été réduite de moitié ou plus ?
5. Pendant combien de jours avez-vous renoncé à des activités familiales, sociales ou de loisirs?

**On détermine 4 grades, en fonction du nombre de jours, soit :**

- Grade I : 0 à 5 jours, peu ou pas de sévérité
- Grade II : 6 à 10 jours, sévérité discrète
- Grade III: 11 à 20 jours, sévérité modérée
- Grade IV : 21 jours et plus, sévérité importante



**AUTEUR : Nom : BOUCHAIN-PAGES**

**Prénom : Benoîte**

**Date de Soutenance : 21 Février 2018**

**Titre de la Thèse : Etude de l'éligibilité au traitement par anticorps monoclonaux anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) des patients du Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur du CHRU de Lille présentant une migraine épisodique réfractaire.**

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement : Neurologie, Douleur, Thérapeutique**

**DES + spécialité : Neurologie**

**Mots-clés : Migraine réfractaire, traitement prophylactique, anticorps monoclonaux anti-CGRP, éligibilité**

**Introduction:** La migraine est une maladie chronique fréquente, à l'origine d'un retentissement individuel et socio-économique important. Douze pourcent des patients migraineux ont recours à un traitement prophylactique et de nombreux patients présentent une migraine réfractaire aux traitements de fond. Les nouvelles perspectives thérapeutiques s'axent actuellement sur le développement des anticorps monoclonaux anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP). L'objectif de notre étude était de déterminer la population de patients migraineux suivis au sein du centre d'évaluation de la douleur (CETD) du CHRU de Lille, éligible aux traitements par anticorps monoclonaux anti-CGRP dans le traitement de la migraine épisodique réfractaire.

**Patients et méthodes :** Nous avons inclus rétrospectivement l'ensemble des patients ayant consulté au CETD pour prise en charge d'une migraine entre janvier et juin 2016. L'éligibilité potentielle de nos patients était établie sur la base des critères de sélection de l'étude multicentrique de phase III Liberty, évaluant la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'erenumab chez des patients atteints de migraine épisodique après échec de deux à quatre traitements prophylactiques de la migraine.

**Résultats :** Les données de 540 patients migraineux ont été étudiées. Cent dix-huit patients (21,8%) présentaient une migraine épisodique invalidante et réfractaire. Quarante patients (7,4%) répondaient strictement aux critères de l'étude Liberty. Le taux d'éligibilité est estimé à 22% en adoptant des critères plus proches de la pratique clinique courante.

**Conclusion :** Une proportion élevée de patients est susceptible de bénéficier d'un traitement de fond de la migraine par anticorps monoclonal anti-CGRP. La fréquence de la migraine chronique et les fluctuations entre migraine réfractaire et migraine chronique suggèrent un taux d'éligibilité encore plus important. Des études d'impact socio-économique seront nécessaires pour évaluer le rapport entre coût du traitement et coût de la maladie.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur David DEVOS, Madame le Professeur Hélène ZEPHIR, Monsieur le Docteur Romain CHIQUET, Monsieur le Docteur Christian LUCAS**