Université de Lille

Année Universitaire 2020/2021 Faculté de Pharmacie de Lille

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 16 juin 2021

Par Mme LECLERCQ Inès

Les anticorps anti-CGRP dans le traitement de la migraine

<u>Membres du jury</u> :

Président : Professeur Gressier Bernard

Professeur de Pharmacologie à la faculté de Pharmacie de Lille, PU-PH à Armentières

Directeur de thèse : Professeur Thierry Dine

Professeur de Pharmacie clinique à la faculté de Pharmacie de Lille, PU-PH au GHLH

Membre extérieur : Docteur Nicolas Bilbaut

Neurologue à la clinique Ambroise Paré à Saint-Omer

Faculté de Pharmacie
de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 🖷 : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Université de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon président de thèse, Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER

Vous m'avez fait l'honneur de présider cette thèse. J'ai pu apprécier tout au long de mes études vos qualités d'enseignant. Lors de mon stage hospitalier de 5ème année, vous m'avez permis d'acquérir les principes méthodologiques nécessaires à la maîtrise de la procédure en labo.

Recevez ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

A mon assesseur, Monsieur le Professeur Thierry DINE

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Durant mon stage hospitalier de 5ème année, vous m'avez fait bénéficier de vos nombreuses connaissances. Je vous en remercie chaleureusement.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Nicolas BILBAULT

Vous me faites l'honneur de prendre place dans ce jury. Je vous remercie d'avoir pris sur votre temps pour encadrer mon travail, me conseiller et me guider pendant la réalisation de cette thèse. Vos conseils m'ont été d'une grande aide.

Merci encore.

A mes maîtres de stage, qui ont su me transmettre leur savoir tout au long de mes études universitaires.

A mes parents, pour l'aide morale et la motivation que vous m'avez apportées, pour votre soutien indéfectible et inconditionnel et vos encouragements tout au long de ces années d'études.

A mon frère, merci pour ta bonne humeur constante et l'animation que tu assures au sein de la famille. Et bientôt à toi de soutenir ta thèse.

A toute ma Famille. Mille mercis pour tous les moments de bonheur partagés avec vous.

A mes amis pour avoir rendues ces années universitaires inoubliables.

Merci à tous pour votre présence en ce jour si solennel et important pour moi.

Table des matières

Remerciements....13
I. Épidémiologie de la migraine....19
1. Prévalence....19
2. Impact individuel....20
3. Impact sociétal....21
II. Clinique de la migraine....23
1. Migraine sans aura....23
2. Migraine avec aura....25
3. Migraine épisodique....27
4. Migraine chronique 27
III. Physiopathologie de la migraine....29
1. Déclenchement de la crise migraineuse....29
a. Hyperexcitabilité du cortex cérébral....29
b. Dysfonctionnement du tronc cérébral....29
2. Mécanismes de l'aura migraineuse....31
a. Dépression corticale envahissante (DCE)....31
b. Hypoperfusion cérébrale....31
3. Mécanismes de la céphalée migraineuse....33
a. Activation du système trigémino-vasculaire (STV)....33
b. Transmission et modulation centrale de la nociception trigéminale....33
c. Sensibilisation périphérique et centrale 33
4. Lien entre aura et céphalée migraineuse....34
5. Rôles du CGRP....35
IV. Traitements médicamenteux actuels de la migraine....37
1. Traitements de crise....37
a. Traitement non spécifiques....37
b. Traitement spécifiques....38
i. Les triptans....38
iiii. Stratégie thérapeutique....42
2. Traitements de fond....45
a. Efficacité des différentes molécules....45
b. Bétabloquant....45
c. Anti-sérotoninergiques....46

d. Antagonistes calciques....47
e. Anti-épileptiques....49
f. Antidépresseurs....50
g. Autres médicaments....51
h. Stratégies thérapeutiques....51
V. Anticorps anti-CGRP....53
1. Rappels sur les anticorps monoclonaux....53
2. Eptinézumab = ALD403....59
3. Erénumab = AMG 334....61
4. Frémanézumab = TEV48125....64
5. Galcanézumab = LY2951742 = GMB....65
6. Efficacité 67
7. Sécurité d'emploi 71
Annexes....75
Bibliographie....85

Introduction

La migraine est la maladie neurologique la plus fréquente au monde avec un impact socio-économique majeur, mais souvent négligé. En France, elle est ainsi responsable de 20 à 30 millions de jours d'absentéisme au travail par an.

Aujourd'hui, environ un tiers des migraineux n'ont pas de solution réellement efficace, n'étant pas soulagés par les traitements de fond existants. De plus, ces traitements classiques sont souvent responsables d'effets indésirables, d'où leur abandon par un tiers des patients.

Le développement clinique des anticorps monoclonaux ciblant le CGRP a donc suscité beaucoup d'espoirs dans la prophylaxie anti-migraineuse.

Je présenterai dans un premier temps l'épidémiologie de la migraine, la clinique, la physiopathologie, puis les traitements médicamenteux actuels, et j'aborderai dans une dernière partie les anticorps anti-CGRP.

I. Épidémiologie de la migraine

1. Prévalence

La prévalence des céphalées est de 47%. Près d'un sujet sur deux souffre d'une céphalée au cours de sa vie. La céphalée est l'un des motifs les plus fréquents de consultations médicales. Cette prévalence est très variable selon le type de céphalées primaires. On classe les céphalées primaires en quatre catégories :

- les migraines
- les céphalées de tension
- les céphalées chroniques quotidiennes
- les algies vasculaires de la face

Nous ne nous intéresserons ici qu'aux migraines.

La migraine est en effet la céphalée primaire la plus connue au niveau épidémiologique. L'ensemble des études réalisées dans les pays occidentaux industrialisés ont permis d'évaluer sa prévalence sur une année à 10 à 12% chez l'adulte. Cette prévalence est relativement stable dans le temps même si les données épidémiologiques ne remontent qu'à une vingtaine d'années, grâce à la première édition de la classification internationale des céphalées de l'International Headache Society (IHS). [1]

La prévalence est variable en fonction de l'origine géographique et de la race de la population étudiée. Les populations caucasiennes sont les plus migraineuses, tandis que les populations asiatiques sont les moins touchées par cette maladie. Les sujets d'origine africaine se situent en position intermédiaire.

Cette prévalence varie également selon les caractéristiques socio-démographiques, l'âge et le sexe. On observe une très nette prédominance féminine, le sexe-ratio variant de 1:2 à 1:3 à l'âge adulte. La prédominance féminine apparaît après la puberté, suggérant l'influence des hormones stéroïdes sexuelles féminines sur la prédisposition migraineuse. Cependant elle persiste après la ménopause.

La prévalence est augmentée dans la première partie de la vie, suivie d'un déclin. La prévalence maximale concerne en effet les sujets de 30 à 50 ans, ce qui correspond à une population de sujets actifs. Ceci explique l'importance de l'impact sociétal de la migraine. [2]

Cependant, les données sur la migraine sont encore assez peu nombreuses et beaucoup de questions restent floues. En effet, il est difficile de mettre en place des études longitudinales.

2. Impact individuel

L'impact individuel des céphalées primaires doit être pris en compte du fait de l'altération de la qualité de vie et de son retentissement fonctionnel.

Une étude épidémiologique, publiée en 1999, incluant une population nord-américaine, a montré que 300 000 migraineux restent couchés chaque jour aux États Unis à cause de la survenue d'une crise migraineuse. [3]

L'échelle MIDAS (Migraine Disability Assessment)(voir annexe 1) est une échelle qui permet de mesurer l'impact des migraines sur la qualité de vie. Elle donne la perte de productivité en nombre de jours sur les 3 derniers mois et prend en compte la vie professionnelle, domestique et relationnelle.

À l'issue du test, on détermine 4 grades :

- grade I : peu ou pas de sévérité, de 0 à 5 jours
- grade II : sévérité discrète, de 6 à 10 jours
- grade III : sévérité modérée, de 11 à 20 jours
- grade IV : sévérité importante, supérieur à 20 jours

Avec cette échelle, on a montré que 22% de migraineux français rentrent dans les grades III et IV. [4]

L'OMS a classé en 19ème position la migraine au sein des maladies les plus invalidantes, avant les maladies neurologiques (comme la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques ou encore l'épilepsie) mais après les maladies neuro-vasculaires et psychiatriques chroniques.

L'approche épidémiologique met en évidence cet impact individuel, mais ce dernier est souvent mal appréhendé en clinique, surtout en soins primaires. En effet, les médecins généralistes, bien qu'ils aient connaissance de l'invalidité de la maladie, n'ont pas toujours une prise en charge adaptée. La perte d'autonomie entraîne aussi une perte de la qualité de vie, s'exprimant pendant les épisodes de céphalées, mais aussi en dehors, par l'appréhension de la survenue de ceux-ci, ce qui engendre chez les patients des conduites d'évitement.

La réduction de la qualité de vie peut être mesurée grâce à des échelles génériques, comme la SF-36. Cette échelle contient une dizaine de questions pour apprécier l'état de santé perceptuel

d'un patient. On peut donc comparer cette réduction de qualité de vie à celle d'autres maladies chroniques. On montre ainsi que la migraine est perçue par les patients comme plus invalidante que l'asthme.

De plus, si la migraine est associée à une comorbidité dépressive, la réduction de la qualité de vie peut être encore majorée. [5]

3. Impact sociétal

L'impact sociétal est l'impact économique pour la collectivité. Il est lié soit aux coûts

« directs » ou « indirects ».

Le coût « direct » est représenté par la consommation des ressources diverses offertes par le système de santé, les consultations médicales et paramédicales, les examens complémentaires, la prescription de médicaments, le recours à des services d'urgence et les hospitalisations.

Le coût « indirect » résulte quant à lui de la perte de productivité professionnelle due à une maladie.

L'impact économique des céphalées est important compte-tenu des caractéristiques épidémiologiques suivantes :

- impact individuel élevé pour les sujets qui en souffrent
- prévalence élevée
- tranches d'âge où les sujets sont actifs professionnellement

Le coût global annuel de la migraine aux États-Unis a été estimé à 14,4 milliards de dollars, avec une population de 22 millions de migraineux.

En France, on se rapproche de ce coût alors qu'on estime à seulement 7 millions le nombre de migraineux. Nous avons très peu de données concernant les coûts indirects en France, mais à partir d'une modélisation on peut estimer que la migraine est responsable de la perte de 15 millions de jours de travail chaque année.

Le coût global de la migraine est estimé à 349 euros par migraineux par an en Europe (90% de cette somme concerne le coût « indirect » et 10%, le coût « direct ») [6][7][8]

II. Clinique de la migraine

Deux types de migraine existent :

- sans aura
- avec aura

Les migraineux peuvent avoir l'un des deux types de migraine ou l'alternance des deux.

Les crises sont très variables selon les malades et varient également chez un même individu (variabilité intra-individuelle). Le stress, la consommation d'alcool et certains facteurs environnementaux augmentent la fréquence des crises.

Chez les femmes, la baisse du taux d'œstrogènes peut provoquer des migraines menstruelles. [9]

1. Migraine sans aura

C'est la forme la plus fréquente, elle touche 80 à 90% des migraineux.

Le comité de classification des céphalées de la société internationale des céphalées se base sur des critères diagnostiques précis : **critères de diagnostic selon l'ICHD-III : 1.1** (voir annexe 2)

Il faut la survenue de cinq crises pour poser le diagnostic.

La crise peut durer de 4 à 72 heures en l'absence de traitement. Le plus souvent, la douleur est unilatérale (à droite ou à gauche) ; elle se situe au front, à la tempe et parfois s'étend à l'arrière de la tête/nuque. Elle est diffuse dès le début ou apparaît secondairement.

Le caractère pulsatile est typique de la migraine mais n'est présent qu'à l'effort ou à l'apogée de la crise.

La douleur est variable suivant les crises. 75% des migraineux ont une douleur sévère, qu'ils estiment à 7 ou 8 sur une échelle de 0 à 10.

Les migraines sans aura s'accompagnent de symptômes parmi lesquels les nausées sont les plus fréquentes (elles sont présentes dans près de 90% des cas).

Les vomissements sont moins fréquents et diminuent avec l'âge.

La sensibilité à la lumière, la photophobie et la sensibilité aux bruits, la phonophobie, peuvent accompagner aussi les crises. Le calme et l'obscurité vont soulager les migraineux.

Certains symptômes, appelés prémonitoires, surviennent dans les 24 heures avant la crise dans 15% des cas environ. On retrouve l'asthénie, la somnolence, l'irritabilité, les bâillements, la sensation de faim, l'accablement ou le sentiment d'euphorie, ...

Ces symptômes montreraient un dysfonctionnement hypothalamique initial pendant la crise de migraine.

En cas d'atypies cliniques, pour éliminer les autres causes de céphalées, un certain nombre de bilans peuvent être réalisés, tels une IRM cérébrale ou une ponction lombaire.

Le handicap est déterminé par la fréquence de la crise, par la sévérité des symptômes et par la réponse au traitement. [10]

2. Migraine avec aura

La Classification Internationale des Céphalées se base sur des critères diagnostiques bien définis pour caractériser les migraines avec aura, (voir annexe 3), les auras typiques avec céphalées (voir annexe 4) et les auras typiques sans céphalées (voir annexe 4). [3]

L'aura correspond à l'apparition de symptômes neurologiques, témoignant d'un dysfonctionnement du cortex ou du tronc cérébral. Ces symptômes précèdent le plus souvent la crise et sont réversibles.

On observe ces auras dans 10 à 20% des crises de migraine.

Ces auras sont visuelles, sensitives ou aphasiques.

Après l'aura, on peut avoir une céphalée migraineuse, une céphalée non migraineuse ou aucune céphalée.

L'aura débute progressivement sur quelques minutes, en général plus de 5 minutes. Ce phénomène est appelé la « marche migraineuse ». On différencie les auras migraineuses d'un accident ischémique transitoire par le caractère progressif de l'installation des symptômes.

La durée moyenne de l'aura est de 5 minutes à une heure, la majorité du temps entre un quart d'heure et une demi-heure. Il peut y avoir plusieurs types d'auras successifs.

Une fois que les signes de l'aura disparaissent, la céphalée s'installe. L'aura peut débuter en même temps que la céphalée ou parfois après.

Les migraineux peuvent alterner des crises avec ou sans aura. Les auras sensitives ou aphasiques isolées étant peu fréquentes, d'autres diagnostics peuvent être recherchés, comme une crise d'épilepsie ou un accident ischémique transitoire.

Le diagnostic différentiel avec les accidents ischémiques transitoires est parfois complexe si le patient présente un terrain vasculaire, si le patient a plus de 50 ans ou si l'interrogatoire est incertain. [11]

Les troubles visuels sont les symptômes les plus fréquents d'une aura migraineuse.

Le scotome scintillant est pathognomonique de la migraine. Il se définit par une zone aveugle, bordée d'un arc scintillant, formée de lignes brisées continues, similaire au dessin de « fortifications à la Vauban ». Il envahit graduellement un hémichamp visuel, de manière latérale homonyme et touche aussi la vision centrale. Quand on ferme les yeux, ces symptômes visuels persistent. Et quand l'aura se termine, le scotome part de manière progressive dans le

sens inverse de sa formation.

Les phosphènes sont des tâches lumineuses scintillantes, noires et blanches, très rarement colorées, pouvant se transformer en scotome, à type d'étoiles, de flashs, de zébrures. Ils apparaissent soit dans une partie du champ visuel de façon latérale homonyme, soit sur la totalité du champ visuel. Ces troubles peuvent être déficitaires sans scintillement. Le diagnostic différentiel avec les accidents vasculaires cérébraux (AVC) est alors plus difficile. Ce déficit visuel, qui n'est pas total dans la migraine, contrairement à l'AVC, se caractérise par une vision floue. Moins souvent, on peut voir les objets cerclés d'un liseré lumineux ou en mouvements (polyopsie). À l'interrogatoire, il est compliqué de retrouver l'aspect latéralisé dans un hémichamp visuel.

Chez l'enfant, les auras visuelles sont plus difficiles à déceler. On peut avoir une inversion du champ visuel, ou une micropsie, c'est à dire que la taille des personnes et des objets est plus petite que la réalité.

Concernant l'aura sensitive typique, elle est caractérisée par des engourdissements unilatéraux ou des paresthésies (fourmillements). Ils commencent à la main, parfois à un doigt et s'étendent progressivement aux autres doigts, à l'avant-bras, à l'hémiface homolatérale, puis vers les lèvres, la langue, la joue. L'avancement se fait selon une topographie chéiro-orale en une dizaine de minutes.

Chez l'enfant, des troubles de la perception du schéma corporel accompagnent certaines auras, le corps apparaît allongé, déformé, rétréci. La taille ou la forme des objets peut être déformée.

L'aura aphasique consiste en des difficultés de langage (manque du mot, troubles de la compréhension). On la retrouve le plus souvent associée aux autres types d'auras migraineuses.

La plupart du temps, l'aura est uniquement visuelle. Elle peut cependant, dans un faible pourcentage de crises avec aura, être associée à des troubles sensitifs ou du langage. [12]

3. Migraine épisodique

La migraine épisodique se caractérise par moins de 15 jours de céphalées par mois.

Les migraines épisodiques à haute fréquence (High-Frequency Migraine HFM) sont définies par 10 à 30 jours de céphalées par mois. Ces migraines ont plus de risque de progresser vers une migraine chronique. [13]

4. Migraine chronique

La migraine chronique se caractérise par au moins 15 jours de céphalées par mois.

En France, elle touche environ 1,7 % de patients. [14]

C'est une céphalée apparaissant au moins 15 jours par mois depuis plus de 3 mois, ayant les caractéristiques d'une céphalée migraineuse au moins 8 jours par mois.

La Classification Internationale des Céphalées se base sur des critères diagnostiques bien définis pour caractériser les migraines chroniques. (voir annexe 5)

L'abus médicamenteux est la principale cause d'une migraine chronique. La moitié des patients migraineux chroniques, après un sevrage médicamenteux, évoluent vers des migraines épisodiques.

On peut passer d'une migraine épisodique à une migraine chronique suite à une augmentation progressive de la fréquence des crises. [15]

L'indice de masse corporelle (IMC), la consommation trop élevée de caféine, la surconsommation d'antalgiques, le stress sont des facteurs de risque qui pourraient favoriser cette évolution de la migraine épisodique à chronique. [16]

Dans les migraines chroniques, la qualité de vie est plus perturbée, au niveau fonctionnel, émotionnel, etc... [17]

III. Physiopathologie de la migraine

La migraine est une pathologie cérébrale primitive. La crise démarre dans le cerveau par une activation neuronale inappropriée qui provoque un orage vasomoteur cérébral. Il y aurait une origine extra-cérébrale avec une multitude de facteurs déclenchant environnementaux ou alimentaires. La compréhension de l'origine des crises de migraines s'avère complexe avec des mécanismes encore mal élucidés.

1. Déclenchement de la crise migraineuse

Il existe de multiples facteurs déclenchants, d'ordre psychologique ou environnemental, qui ne sont ni nécessaires, ni suffisants pour déclencher une crise. Pour déclencher la crise, il faut que ces facteurs surviennent sur un terrain prédisposé, que l'on appelle terrain migraineux. Cette notion de terrain migraineux est pendant longtemps restée théorique, purement clinique. Il existe depuis quelques années deux directions différentes parfois alternatives, parfois cumulatives : hyperexcitabilité du cortex cérébral et dysfonctionnement du tronc cérébral.

a. Hyperexcitabilité du cortex cérébral

L'hyperexcitabilité du cortex cérébral repose sur des arguments cliniques. Le stress ou la stimulation sensorielle intense, en particulier visuelle (hyperexcitabilité du cortex occipital), déclencheraient les crises migraineuses. La sensibilité exacerbée, parfois permanente, à la lumière, aux bruits ou aux odeurs perdure entre les crises chez beaucoup de migraineux. Leur seuil d'inconfort visuel et olfactif est abaissé par rapport aux non migraineux.

La connaissance de cette hyperexcitabilité du cortex cérébral s'élargit avec l'électrophysiologie, les potentiels évoqués, la stimulation magnétique transcrânienne, la magnétoencéphalographie et la tomographie par émissions de positrons.

b. Dysfonctionnement du tronc cérébral

Le point de départ de la crise migraineuse dans le cerveau n'est pas encore connu, cependant des arguments cliniques montreraient qu'il pourrait se situer dans l'hypothalamus ou dans la partie supérieure du tronc cérébral. Des manifestations stéréotypées (appelées prodromes) apparaissent chez les migraineux quelques heures ou quelques jours avant le début des crises, permettant de prévoir la survenue de celles-ci. Elles sont dues à un dérèglement transitoire des fonctions homéostatiques de l'organisme comme la soif, la faim, la vigilance, l'humeur... Or, les noyaux régulant ces fonctions se trouvent dans l'hypothalamus et le mésencéphale.

Après l'implantation d'électrodes dans la substance grise périaqueducale du mésencéphale pour soigner des douleurs chroniques, certains patients non migraineux ont eu des céphalées similaires à des crises de migraine, et sensibles aux traitements antimigraineux spécifiques. Certains patients porteurs de cavernomes ou de malformations artérioveineuses se trouvant dans cette même région, ou plus haut dans le diencéphale, ont vu apparaître des céphalées migraineuses tardives après saignement de ces lésions. De plus, dans la sclérose en plaques, on a pu observer chez plusieurs patients l'apparition de céphalées migraineuses concordant avec l'émergence de plaques dans la substance grise périaqueducale.

En réalisant la tomographie par émission de positrons au cours d'une crise spontanée de migraine sans aura, on peut mettre en évidence une augmentation du débit sanguin cérébral dans la calotte mésencéphalique controlatérale à la douleur, dans une région correspondant au raphé dorsal et au locus coeruleus, ainsi que pour l'une d'entre elles, une augmentation de débit sanguin cérébral dans la substance grise périaqueducale, les noyaux rouges et l'hypothalamus.

L'augmentation du débit sanguin cérébral montre une activation des neurones intenses dans l'hypothalamus et le tronc cérébral qui persisterait après un traitement par triptan et pourrait expliquer pourquoi la céphalée revient souvent lorsque le médicament ne fait plus effet.

Tous ces résultats prouvent l'existence de centres générateurs de la crise migraineuse dans l'hypothalamus et le tronc cérébral. Cependant, il reste à démontrer comment ces centres peuvent déclencher l'activation du système trigémino-vasculaire, qui est à l'origine de la céphalée migraineuse. [18]

2. Mécanismes de l'aura migraineuse

a. Dépression corticale envahissante (DCE)

Un traumatisme cortical direct, un excès en ions potassium, hydrogène, ou de nitrosonium dans le milieu extracellulaire, une déplétion en ions magnésium, ou encore une stimulation des récepteurs au glutamate peuvent induire, chez l'animal, une DCE. Cette DCE serait à l'origine de l'aura migraineuse.

La DCE commence par une hyperactivité neuronale intense et brève. Elle induit une augmentation du débit sanguin local, à une libération massive d'ions K+ et de glutamate dans le milieu extracellulaire et une entrée d'eau, de calcium et de sodium dans les neurones et les astrocytes. Les neurones sont donc inactifs et surtout inactivables. Le débit sanguin va donc diminuer légèrement, de 20 à 30%.

Cette dépression progresse lentement sur le cortex, en moyenne de 2 à 6 mm/min, de proche en proche, dans toutes les directions. Une scissure corticale interrompt cette propagation. Les antagonistes du glutamate agissent en bloquant justement la propagation de la dépression corticale envahissante.

C'est dans le cortex occipital que le développement d'une DCE est le plus propice. En effet cette zone est très dense en neurones, eux-mêmes très riches en récepteurs au glutamate NMDA. [19]

b. Hypoperfusion cérébrale

La mesure du débit sanguin cérébral chez l'homme a montré qu'un hypodébit au niveau du cortex occipital accompagnait l'aura visuelle. L'hypoperfusion correspond à une DCE, témoin de la dépression neuronale. En général, cette hypoperfusion apparaît dans les 3 à 4 heures après le début des symptômes de la crise et continuerait même après la prise de triptan.

L'hypoperfusion corticale peut s'observer dans la crise de migraine sans aura comme dans l'aura migraineuse. On peut donc envisager deux hypothèses :

- Soit l'hypoperfusion est l'aboutissement d'une dépression neuronale, qui reste parfois silencieuse cliniquement. Cependant, on trouve une densité neuronale très élevée dans le cortex occipital qui rend l'éventualité d'une DCE asymptomatique peu plausible. De plus, l'hypoperfusion prolongée est contradictoire avec une seule vague de DCE. Il serait survenu plusieurs vagues de DCE successives, le plus souvent asymptomatiques.

- Soit l'hypoperfusion est l'aboutissement d'un phénomène vasculaire, la vasoconstriction artériolaire. Cette hypoperfusion postérieure apparaitrait au début de la crise migraineuse (avec ou sans aura) et pourrait engendrer une DCE selon son niveau d'excitabilité corticale et son intensité. Cette oligémie est alors responsable de l'aura clinique. [20]

3. Mécanismes de la céphalée migraineuse

a. Activation du système trigémino-vasculaire (STV)

Des expériences chez le chat et le rat ont montré que la stimulation du ganglion de Gasser et la stimulation du sinus sagittal supérieur entrainent une inflammation neurogène stérile de la dure mère. Une vasodilatation, une extravasation des protéines plasmatiques, une agrégation plaquettaire et une dégranulation mastocytaire seraient aussi observées. Dans les veines jugulaires internes et externes, le taux de CGRP augmente. Des neurones du noyau trijumeau et du thalamus sont activés.

Malheureusement chez l'homme les mécanismes d'activation du STV sont mal connus, mais une élévation du taux de CGRP dans les veines jugulaires internes et externes au moment des crises migraineuses a été observée.

b. Transmission et modulation centrale de la nociception trigéminale

L'activation du complexe trigémino-cervical explique la localisation postérieure, occipitale et cervicale de la douleur lors de crises migraineuses.

Les neurones de 2nd ordre appartenant à la voie trigéminale se projettent sur les noyaux du tronc cérébral, sur le cervelet, l'hypothalamus, le cortex limbique et le thalamus.

Au contraire, les neurones nociceptifs appartenant au noyau trijumeau bulbaire et aux cornes dorsales de la moelle pourront être inhibés par des fibres venant de structures sus-jacentes.

c. Sensibilisation périphérique et centrale

Beaucoup d'arguments vont dans le sens d'une sensibilisation périphérique et centrale :

- La baisse du seuil de la douleur pendant la crise, et qui peut perdurer 4 jours après la crise
- Se pencher en avant, ou tousser aggravent la douleur lors de la crise
- Le « blink reflex », le réflexe du clignement est augmenté si on applique un stimulus thermique douloureux sur le front
- Une hyperalgie et une allodynie cutanée apparaît chez 2/3 des patients migraineux pendant une crise. Un stimulus qui, au départ n'est pas douloureux, peut le devenir.

Sont sensibilisés les premiers, les neurones périphériques, puis les neurones centraux de deuxième ordre, et parfois même de troisième ordre, ce qui explique l'extension extra

céphalique de la douleur. La sensibilisation centrale progresse de manière autonome, ce qui pourrait expliquer la chronicité des crises. [21]

4. Lien entre aura et céphalée migraineuse

Chez un cinquième des patients migraineux, une aura précède la céphalée, mais souvent l'un n'entraine pas l'autre. En effet, il existe 3 possibilités :

- La céphalée migraineuse peut survenir sans aura,
- L'aura migraineuse peut survenir sans céphalée
- L'aura peut apparaître au cours de céphalées non migraineuses.

La DCE déclenche l'activation du noyau bulbaire du trijumeau et la vasodilatation réflexe de la dure mère qui dépend du STV. Elle nécessite l'intégrité du trijumeau et de l'innervation parasympathique. La DCE active les métalloprotéinases, qui vont altérer les protéines de la membrane basale et de la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, les substances pro-inflammatoires sont relarguées dans le tissu cérébral et arrivent aux afférences méningées trigéminées. Les terminaisons nerveuses du STV périphérique seraient activées par la DCE, qui ensuite activerait le noyau du trijumeau, puis par voie réflexe parasympathique produirait une vasodilatation des vaisseaux méningés, tout cela induisant la céphalée.

Cette théorie ne s'applique sans doute pas à la migraine sans aura. [22]

5. Rôles du CGRP

L'implication du CGRP dans la physiopathologie de la migraine est aujourd'hui bien connue.

Le CGRP est un neuropeptide composé de 37 acides aminés. Il est dérivé du gène codant la calcitonine par un épissage alternatif de son ARN messager. Il fait partie d'une famille de peptides comprenant : la calcitonine, l'adrénimédulline, l'adrénomédulline 2 et l'amyline. Il est exprimé au niveau du système nerveux central et périphérique, et est impliqué dans la douleur. Au départ, on le considère comme un vasodilatateur puissant. [23] [24]

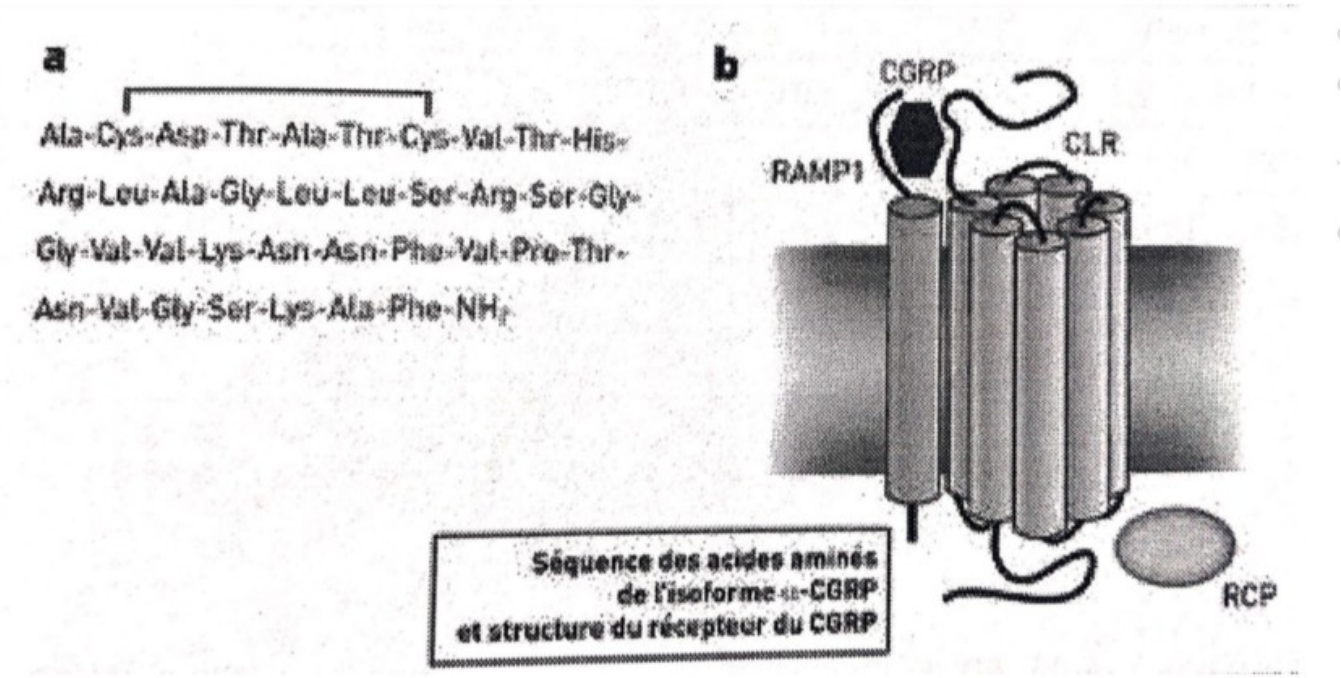


Figure 1 : Structure du CGRP [25]

Deux isoformes existent :

- Alpha codée par le gène CALCA : exprimé majoritairement dans le système nerveux périphérique et central et au niveau du système trigéminal,
- Béta codée par le gène CALCB : exprimé majoritairement dans le système nerveux mésentérique.

Ils possèdent des activités biologiques identiques, cependant leurs expressions sont différentes.

Le CGRP a une action grâce au récepteur du CGRP qui est couplé à une protéine G. Celle-ci est formée de 3 sous unités :

- CLR = calcitonine like receptor qui possède 7 domaines transmembranaires,
- RAMP 1 = receptor activity modifying protein 1, indispensable au fonctionnement du récepteur,
- RCP = receptor component protein.

Le récepteur active la voie de signalisation de l'AMPc.

Le CGRP est retrouvé dans plus de 50% des neurones du système trigéminal.

Lors d'une crise migraineuse, il a été démontré qu'il existait une augmentation de la libération de CGRP dans la circulation cérébrale. [26] [27]

Le CGRP joue son rôle dans la migraine grâce à une augmentation de la sensibilité à ce neuropeptide. Effectivement une injection en intra-veineuse de CGRP chez un patient migraineux peut entrainer une céphalée proche des céphalées habituelles.

De même, les récepteurs au CGRP périphériques se trouvent au niveau des cellules de l'immunité, des parois des artères, des cellules de Schwann. Ceci explique la production des médiateurs pro-inflammatoires et la vasodilatation des artères cérébrales lié à la libération de CGRP.

Le CGRP joue un rôle dans la transmission glutamatergique, dans la production de certaines substances comme le monoxyde d'azote, et dans la relaxation des fibres musculaires lisses trigéminales. [28] [29] [30]

IV. Traitements médicamenteux actuels de la migraine

1. Traitements de crise

On distingue 2 types de traitements de la crise :

- Traitements non spécifiques : antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Traitements spécifiques : triptans et dérivés ergotés

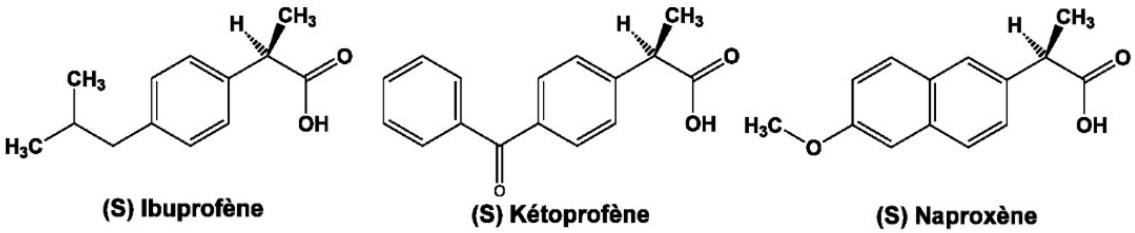
a. Traitement non spécifiques

Les AINS font partie des traitements non spécifiques de la crise migraineuse. On retrouve parmi eux le naproxène, l'ibuprofène, le kétoprofène et le diclofénac.

Le kétoprofène possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le « traitement de la crise de migraine avec ou sans aura ».

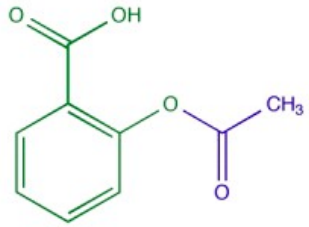
L'ibuprofène a une AMM dans le « traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura ».

Les autres AINS ne possèdent pas d'AMM spécifique dans le traitement de la crise migraineuse.



Molécules d'AINS dans le traitement de crise de la migraine
(https://www.societechimiquedefrance.fr/Ibuprofene.html)

L'acide acétylsalicylique est efficace contre les crises de migraine, soit en monothérapie, soit en association avec le métoclopramide. L'association des deux molécules possède une AMM dans le « traitement symptomatique de la crise de migraine et des troubles digestifs associés ».



Molécule d'aspirine (https://www.societechimiquedefrance.fr/Aspirine.html)

Le paracétamol est souvent inefficace dans la migraine. Il n'a pas d'AMM dans le traitement de la crise migraineuse.

L'acide acétylsalicylique associé au métoclopramide améliore les troubles digestifs, cependant son action antalgique n'est pas augmentée.

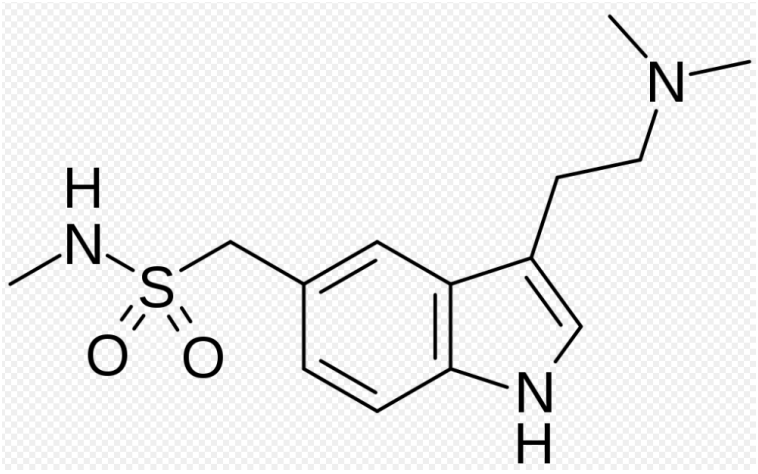
D'après les recommandations de l'AHS « il est recommandé d'éviter les opioïdes (codéine, dextropropoxyphène, tramadol, morphine, et autres opioïdes forts), seuls ou en association, qui peuvent aboutir à un abus médicamenteux, voire à un comportement addictif ». De plus, ils peuvent augmenter les nausées.

Voici un tableau récapitulatif des médicaments ayant l'AMM dans le traitement de la crise de migraine (voir annexe 6). [31]

b. Traitement spécifiques

i. Les triptans

Les triptans agissent sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT1 B et D. Ces récepteurs se trouvent au niveau des vaisseaux méningés innervés par les fibres trigémino-vasculaires.



Molécule de base des triptans (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sumatriptan#section=Structures)

Les récepteurs 5HT1D se localisent sur les terminaisons présynaptiques de ces neurones nociceptifs et dans le noyau bulbospinal du trijumeau.

Ils ont une action tant au niveau vasculaire qu'au niveau neuronal.

Ils provoquent la constriction des vaisseaux, qui sont dilatés pendant la crise de migraine, inhibent l'inflammation neurogène causant la migraine et enfin bloquent la transmission centrale des influx nociceptifs.

Ce type de molécule a pour avantage d'avoir une action vasoconstrictrice majoritairement sur les vaisseaux riches en récepteurs 5HT1.

Ils sont efficaces aussi bien sur la céphalée que sur les symptômes digestifs associés, et même sur la phonophobie et la photophobie.

Sept molécules ont une AMM dans le « traitement de la phase céphalique de la crise migraineuse » :

- almotriptan
- eletriptan
- frovatriptan
- naratriptan
- rizatriptan
- sumatriptan
- zolmitriptan

La différence entre ces triptans est minime, mais la variabilité interindividuelle est importante.

L'évaluation de l'efficacité des crises se fait sur au moins trois crises. Le fait de ne pas être répondeur à un triptan ne signifie pas que cette personne sera forcément non répondeuse à un autre triptan.

Le sumatriptan peut être associé au naproxène pour une meilleur efficacité.

Dans tous les cas, il faut prendre le plus vite possible le triptan pour une meilleure efficacité.

Efficacité des triptans :

De nombreux essais thérapeutiques ont démontré leur efficacité contre placebo.

Une méta-analyse a été réalisée comparant la tolérance et l'efficacité des triptans à leur chef de file, le sumatriptan. Les résultats apparaissent sur la figure ci-dessous.

Le taux de réponse du médicament à 2 heures après la prise varie de 40 à 70 % selon les différentes molécules.

L'efficacité du médicament par rapport au placebo (le gain thérapeutique) varie de 17 à 40 % pour le soulagement à 2 heures et de 10 à 35 % pour la disparition totale des céphalées à 2 heures.

L'absence complète de céphalées 24 heures après la prise du médicament, critère le plus important, est de 10 à 30 %.

La réponse du traitement au niveau intra-individuelle est relativement correcte, de 50 à 72%. Sachant que la réponse des triptans ne s'épuise pas dans le temps.

Au niveau de la récurrence, elle est variable suivant la demi-vie du triptan. En effet, plus celle-ci est longue, plus la récurrence est faible.

Une amélioration des symptômes associés, comme les nausées, vomissements, photo- et phonophobie, a été démontrée suite à la prise d'un triptan, ce qui réduit encore le handicap fonctionnel des patients migraineux.

Le sumatriptan, administré par voie injectable possède la plus haute efficacité, avec un délai d'action d'environ 10 minutes. Il est indiqué pour les migraineux ayant des crises très sévères et résistantes aux autres traitements.

Concernant la voie nasale, son efficacité est équivalente à celle de la voie orale, mais le délai d'action est plus court : une quinzaine de minutes en général.

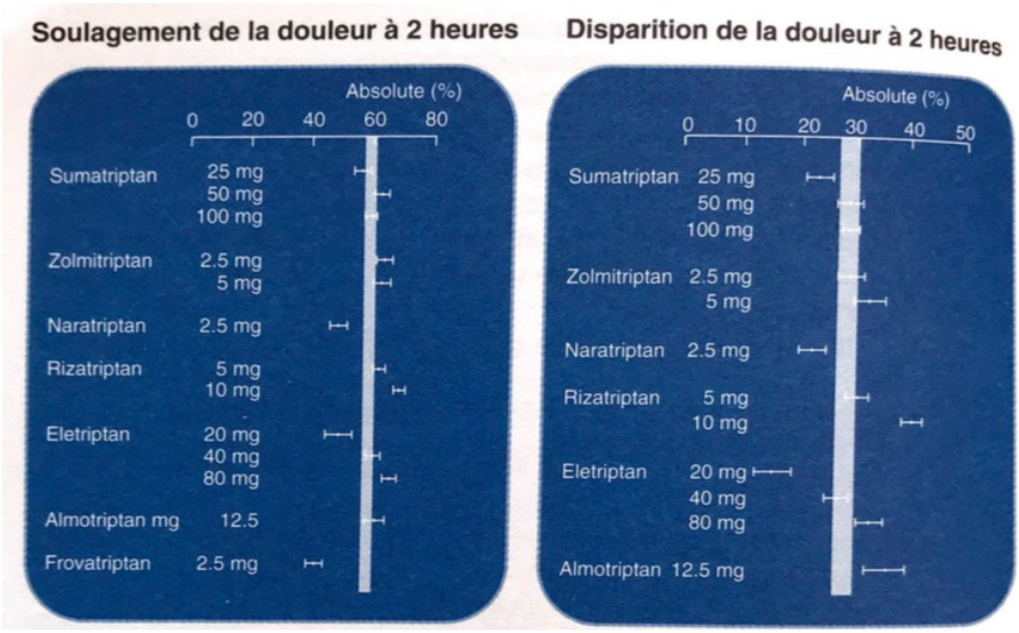


Figure 2 : Comparaison de l'efficacité des triptans [32]

Effet secondaires : mineurs

- fatigue
- vertiges
- somnolence
- fourmillements
- nausées
- sensation de pression ou de pesanteur sur le thorax, la langue, la mâchoire, un membre

Tous les triptans ont ces effets indésirables mais avec une incidence variable. Le sumatriptan (en SC) a l'incidence la plus élevée, tandis que l'almotriptan, le frovatriptan et la naratriptan ont l'incidence la plus faible.

Sécurité d'emploi des triptans :

Le principal risque est le risque coronaire. Il est équivalent pour tous les triptans. Donc,

l'insuffisance coronaire constitue une contre-indication à l'utilisation des triptans.

Mais la majorité de l'effet vasoconstricteur coronaire repose sur les récepteurs 5HT2A. Les triptans ont donc un faible potentiel vasoconstricteur sur les artères coronaires saines. Leur utilisation est sûre en l'absence d'insuffisance coronaire. La pharmacovigilance du sumatriptan montre une bonne sécurité d'emploi. En effet, depuis sa mise sur le marché, les complications cardiovasculaires rapportées ont été très peu élevées par rapport au nombre d'utilisation.

Des complications vasculaires, par exemple, des accidents vasculaires cérébraux ou des colites ischémiques, ont été également notifiées.

Ceci ne remet pas en cause la sécurité d'emploi des triptans, bien évidemment en respectant leurs contre-indications.

Contre-indications :

Absolues :

- infarctus du myocarde, angor d'effort ou de repos, accident vasculaire cérébral, pathologie vasculaire périphérique , hypertension artérielle non contrôlée, insuffisance

hépatique sévère

- hypersensibilité aux sulfamides pour l'almotriptan, le sumatriptan et le naratriptan
- + IMAO
- + macrolides et antifongiques azolés

Relatives :

- association de facteurs de risque vasculaire (tabac, HTA,..)
- traitement par l'ergotamine de moins de 24h. [33][34]

iiii. Stratégie thérapeutique

Tout d'abord, il faut interroger le patient sur son traitement de crise habituel et déterminer son efficacité.

Quatre questions sont à poser, d'après les recommandations de l'HAS :

- « Êtes-vous suffisamment soulagé un à deux heures après la prise de ce traitement ?
- Utilisez-vous une seule prise de ce traitement dans la journée ?
- Ce traitement est-il efficace sur au moins deux crises sur trois ?
- Ce traitement est-il bien toléré ? »

Si la réponse aux quatre questions est affirmative, il ne faut pas changer de traitement de crise.

S'il y a au moins un non, il est recommandé de prescrire un AINS et un triptan.

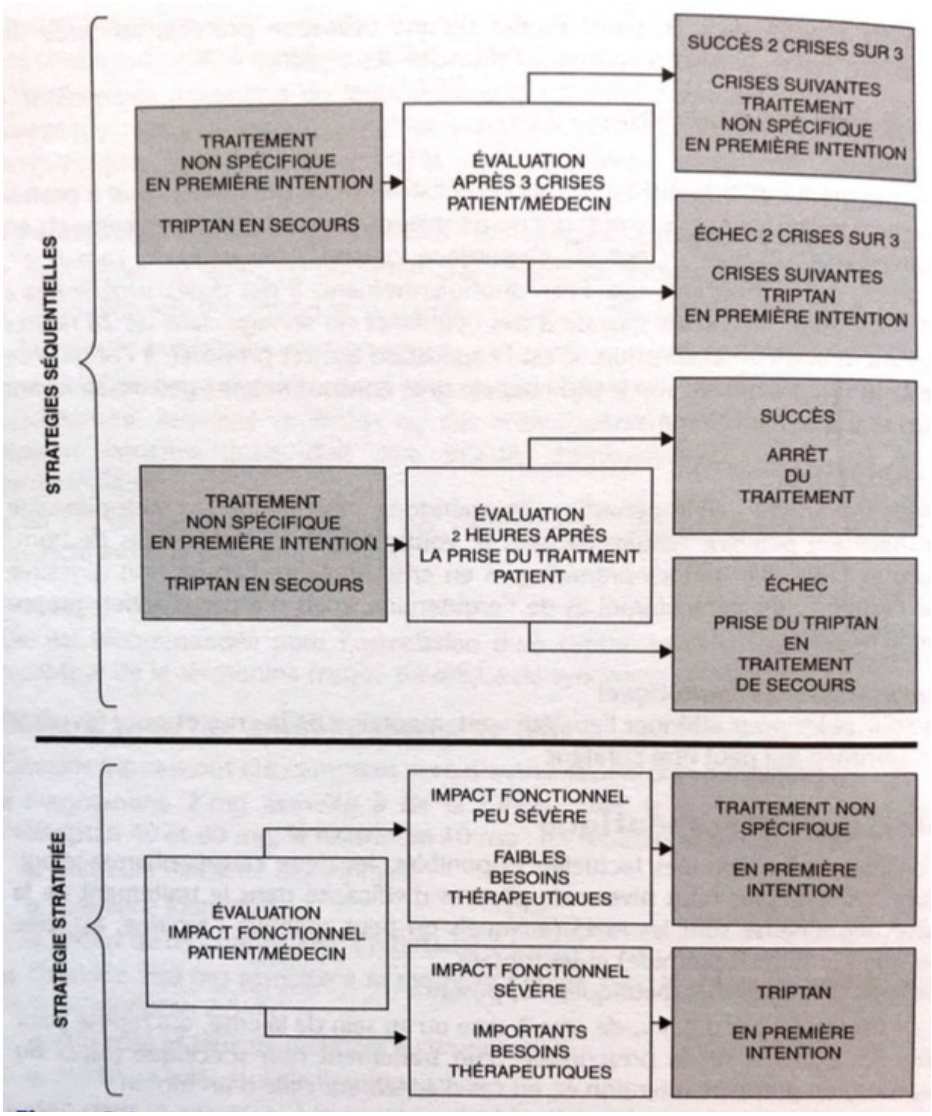


Figure 3 : Stratégies thérapeutiques au cours de la crise de migraine [35]

En première intention, le patient prendra l'AINS.

S'il n'est pas soulagé une à deux heures après la prise, il pourra prendre le triptan. On évaluera ce traitement sur trois crises. Si l'AINS est efficace sur au moins deux de ces trois crises, il pourra être poursuivi.

Dans le cas contraire ou en cas de mauvaise tolérance, le triptan devra être pris en première intention lors de la crise suivante.

On évaluera alors l'efficacité du triptan sur les trois crises suivantes. En cas d'inefficacité, il faudra essayer un par un les autres triptans jusqu'à trouver la molécule adaptée.

Si aucun triptan n'est efficace, on conseillera d'associer un AINS et un triptan en prise simultanée.

Afin d'éviter la survenue de céphalées chroniques par abus médicaments ou d'usage abusif de

traitements antalgiques chez les migraineux, on conseillera aux patients de compter le nombre de jours avec prise de traitement par mois.

Un traitement de fond sera éventuellement ajouté, dès lors qu'un traitement de crise est prescrit deux jours ou plus par semaine sur plus de trois mois.

Les différents traitements de crise ne réduiront pas la durée de l'aura.

Lorsqu'un patient présente une crise migraineuse avec aura, il ne faut pas prendre le triptan au moment de l'aura et avant l'apparition de la céphalée, car cela pourrait le rendre inefficace. Il est alors recommandé de prendre un AINS au début de l'aura et d'attendre l'apparition de la céphalée pour prendre un triptan. [33][34]

2. Traitements de fond

La réduction de la fréquence des crises est bien évidemment le principal objectif du traitement de fond anti-migraineux .

a. Efficacité des différentes molécules

On classe les molécules en trois catégories pour apprécier l'efficacité :

- **efficacité démontrée**, dans laquelle on retrouve le valproate et divalproate de sodium, le metoprolol, le propanolol, et le topiramate
- **efficacité probable**, où figurent l'amitriptyline, l'aténolol, le candesartan, la flunarizine, le nadolol, la naproxene sodique, le nebivolol, l'oxétorone, le pizotifène, le timolol et la venlafaxine
- **efficacité douteuse** avec la dihydroergotamine, l'indoramine et la gabapentine

Des tableaux sur les médicaments ayant eu l'AMM dans le traitement de fond de la migraine sont mis en annexe. (voir annexe 7)

b. Bétabloquant

Parmi les bétabloquants, six sont efficaces contre les migraines :

- aténolol
- bisoprolol
- métoprolol
- nadolol
- propanolol
- timolol

Le propanolol (Avlocardyl*, Hémipralon*) et le métoprolol (Seloken*, Lopressor*) possèdent une AMM dans la migraine.

Les bétabloquants sont surtout efficaces dans la migraine sans aura chez les patients stressés ou à tendance hypertensive. Ils se sont également avérés efficaces dans les migraines avec aura. Cependant, des cas d'aggravation de la durée ou fréquence des auras ont été décrits. Le mode d'action des bétabloquants dans la migraine est encore mal élucidé. On sait juste que

l'activité antagoniste pur sur les béta-récepteurs jouerait un rôle dans leur mécanisme d'action. Les six bétabloquants efficaces contre la migraine sont lipophiles et donc passent la barrière hémato-encéphalique facilement. Ils agiraient en réduisant l'hyperactivité catécholaminergique du système nerveux central.

On commence toujours par la dose la plus faible, puis on adapte au cas par cas en fonction de l'efficacité et des effets secondaires. Ces médicaments sont à prendre en une ou deux prises par jour.

Effets secondaires :

- asthénie
- fatigabilité à l'effort
- cauchemars
- insomnies
- dépression
- troubles de la mémoire
- impuissance

Contre indications :

- asthme
- bloc auriculo-ventriculaire de haut degré
- bradycardie
- insuffisance cardiaque
- syndrome de Raynaud [38]

c. Anti-sérotoninergiques

Ce sont des antagonistes des récepteurs 5HT2.

<u>Pizotifène (Sanmigran*)</u>

C'est un puissant antagoniste des récepteurs 5HT2. Il possède également une action antihistaminique et légèrement anticholinergique.

Posologie : 0,5 à 1,5 mg par jour, soit 1 à 3 comprimés par jour

Effets secondaires :

- prise de poids par augmentation de l'appétit
- somnolence
- fatigue
- nausées, bouche sèche, vertiges

Contre indications :

- glaucome à angle fermé
- rétention d'urines par troubles urétroprostatiques

Oxétorone (Nocertone*)

Il possède un effet antisérotonine, antihistaminique et neuroleptique faible.

Posologie : 1 à 2 comprimés par jour, à prendre le soir au diner ou au coucher.

Effets secondaires :

- somnolence
- rigidité
- tremblements
- états dépressifs
- augmentation de l'appétit

Éviter la prise de boissons alcoolisées susceptible d'augmenter le risque de somnolence. [39] [40]

d. Antagonistes calciques

Ils ont un effet vasodilatateur qui inhibe le vasospasme des artères cérébrales et un effet cytoprotecteur pendant la libération des ions calcium. De plus, ils influent sur la production de NO et la libération des neuropeptides impliqués dans les crises migraineuses.

Flunarizine (Sibélium*)

Mécanisme d'action : activité antidopaminergique, antisérotoninergique et antihistaminique et surtout anticalcique.

Posologie : ½ ou 1 comprimé par jour, soit 5 à 10 mg par jour en prise vespérale pour les

adultes de moins de 65 ans.

Pour les enfants : ½ comprimé le soir.

Dans tous les cas, le traitement ne doit pas excéder 6 mois.

Éviter la prise de boissons alcoolisées afin de limiter le risque de somnolence.

Effets secondaires :

- sédation
- prise de poids
- dépression
- constipation

Contre indications :

- maladie de Parkinson
- dépression

Vérapamil (Isoptine*)

C'est un inhibiteur calcique.

Il n'a pas d'AMM dans la migraine mais présente néanmoins une certaine efficacité.

Posologie : 240 à 320 mg en 3 prises ou en 1-2 prises en utilisant la forme à libération prolongée.

Effets secondaires :

- constipation
- hypotension
- insuffisance cardiaque

Contre indications :

- bloc auriculo-ventriculaire
- hypotension artérielle grave
- insuffisance cardiaque
- association aux bétabloquants

Interactions médicamenteuses :

- + antiarthymiques
- + médicaments contenant du triazolam

e. Anti-épileptiques

Seuls le valproate et le topiramate ont prouvé leur efficacité dans les migraines.

Valproate de sodium (Dépakine*)

Elle n'a pas d'AMM dans la migraine mais a montré son efficacité dans des essais contrôlés.

Posologie : 500 à 1500 mg par jour répartis en 3 prises.

Effets secondaires :

- somnolence
- nausées
- prise de poids
- tremblements
- chute de cheveux

Contre indications :

- grossesse
- antécédents d'hépatite ou d'hémopathie

Topiramate (Épitomax*)

Il a obtenu une AMM dans la migraine.

Il inhibe l'activation du système trigémino-vasculaire.

Posologie : 50 mg, 2 fois par jour.

Effets secondaires :

- fourmillements des extrémités
- perte de poids
- nausées
- diarrhées

- dépression
- somnolence, vertiges
- troubles du langage

Contre indications :

- femme en âge de procréer sans contraception efficace
- grossesse
- ATCD de colique néphrétique

Interaction médicamenteuse avec le Millepertuis. [41]

f. Antidépresseurs

Le seul antidépresseur ayant une efficacité dans la migraine est l'amitriptyline (Laroxyl*).

Posologie : 10 à 50 mg par jour, à prendre le soir, la posologie pouvant être augmentée jusque 75 mg par jour.

Effets secondaires :

- sécheresse de la bouche
- somnolence
- prise de poids
- constipation
- tachycardie
- troubles de la miction

Contre indications :

- glaucome à angle fermé
- troubles prostatiques
- infarctus du myocarde récent

Attention à l'association avec les IMAO.

g. Autres médicaments

D'autres médicaments en cours de développement ou ayant déjà fait leur preuve sont utilisés dans le traitement de fond de la migraine.

On retrouve les AINS qui, au long cours, diminueraient les crises, la dihydroergotamine, l'indoramine, les inhibiteurs de l'angiotensine, la vitamine B2, la toxine botulique, les herbes médicinales comme la grande camomille, la coenzyme Q10 ou encore le magnésium. [42]

h. Stratégies thérapeutiques

La mise en place du traitement de fond se fait en fonction de plusieurs critères, notamment la fréquence et l'intensité des crises, ainsi que le handicap social, familial et professionnel qu'elles engendrent.

Un tableau récapitulatif des posologies, effets indésirables, contre-indications des traitements de fond a été mis en annexe (voir annexe 8).

Un traitement de fond est envisagé dès que le patient présente au moins une crise par semaine.

Le traitement est jugé efficace s'il permet d'obtenir au bout de trois mois une réduction de la fréquence des crises d'au moins 50%.

Il faut tenir compte aussi de la baisse de la consommation des traitements antalgiques, de l'intensité et de la durée des crises. Si le patient n'est pas soulagé, on peut augmenter les posologies ou proposer un autre traitement de fond.

Il est possible d'associer deux traitements de fond à faible dose pour minimiser les effets indésirables de chaque molécule.

Quand faudra-t-il arrêter le traitement de fond ? Il sera poursuivi en cas d'efficacité pendant six mois à un an, puis diminué de manière très progressive et ensuite arrêté. Si la fréquence des crises augmente par la suite, on pourra reprendre le traitement. [43]

V. Anticorps anti-CGRP

1. Rappels sur les anticorps monoclonaux

Les anticorps (Ac), aussi appelés immunoglobulines (Ig), sont des glycoprotéines produites en réponse à un antigène. Elles sont synthétisées et sécrétées par les lymphocytes B, les plasmocytes pendant la réponse immunitaire humorale adaptative. L'anticorps va se fixer à l'antigène pour former un complexe immun. [44]

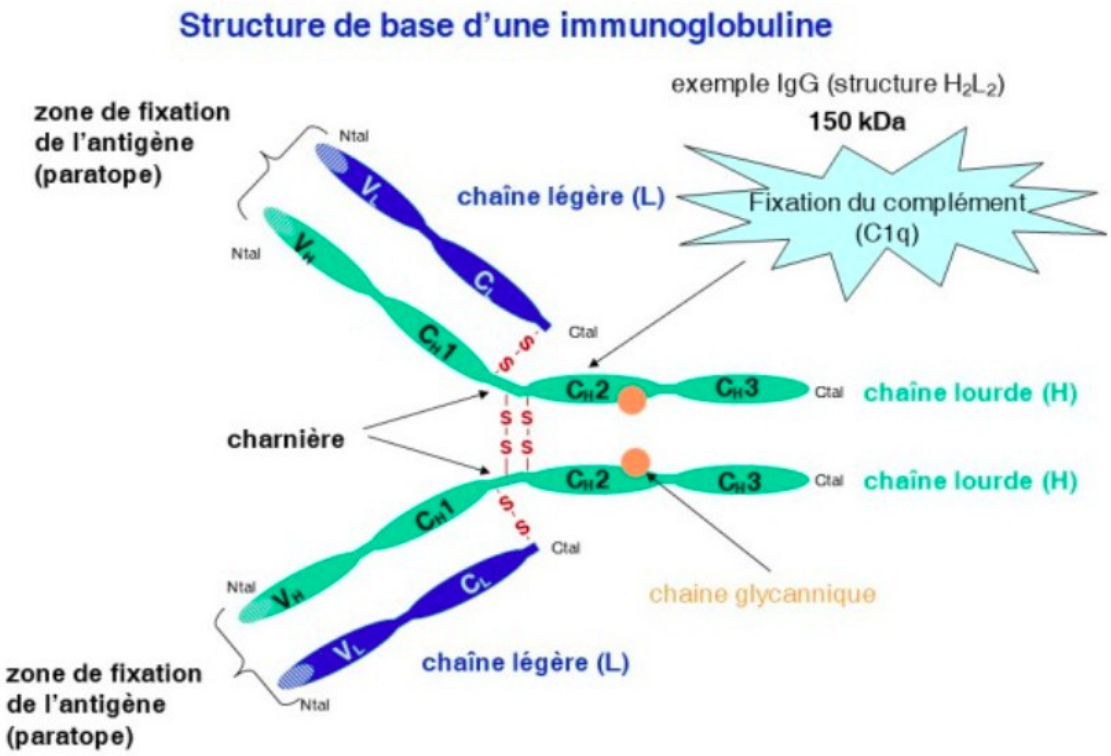


Figure 4 : Structure de base d'une immunoglobulines [45]

Un anticorps est constitué de 2 chaines lourdes (H) et de 2 chaines légères (L), toutes deux reliées par des ponts disulfures (intra ou interchaines). On retrouve un domaine constant (C) et un domaine variable (V) dans chaque chaine. Les chaines lourdes existent sous 5 types gamma, alpha, mu, delta et epsilon. Cette classification caractérise le type d'immunoglobuline (IgA, IgG, IgM, IgD et IgE).

La partie constante permettra d'activer le complément et de pouvoir être reconnu par le récepteur des FcR des différentes cellules immunitaires, comme les natural killer (NK) ou les macrophages.

La partie variable se constitue de régions hypervariables, les CDR (= complementarity determining regions). Il forme le paratope qui interagit avec l'épitope.

L'immunoglobuline présente deux paratopes similaires. Il pourra ainsi lier deux structures antigéniques identiques par anticorps.

Une Ig est dite monospécifique lorsqu'elle est capable de reconnaître un Ag spécifique.

Une Ig est dite bivalente lorsqu'elle est capable de lier deux Ag identique par Ac. [46]

Il existe 4 types d'anticorps différents :

- Les anticorps murins, présentant le suffixe -omab. Ils sont produits chez la souris. Ils sont de moins en moins utilisés en raison de la production d'anticorps humains anti-souris.
- Les anticorps chimériques, présentant le suffixe -ximab. Ils sont humains à 60%. Cet anticorps est constitué avec les parties constantes des chaines lourdes et légères d'anticorps humain greffées sur les parties variables d'un anticorps murin. On peut développer des Ac humains anti Ac chimérique dans certains cas.
- Les anticorps humanisés, présentant le suffixe -zumab. Ils sont humains à 90%. Des parties hypervariables d'un anticorps murins sont greffées sur une immunoglobuline humaine. Il est mieux supporté par l'organisme car il s'apparente plus « au soi ». Sa demi-vie longue dans l'organisme rend son efficacité meilleure.
- Les anticorps humains, présentant le suffixe -umab. Ils sont 100% humains, leur intérêt majeur est qu'ils limitent l'immunogénécité et donc diminuent le risque de synthèse des Ac humains anti-souris.

Comment sont produits ces anticorps monoclonaux ?

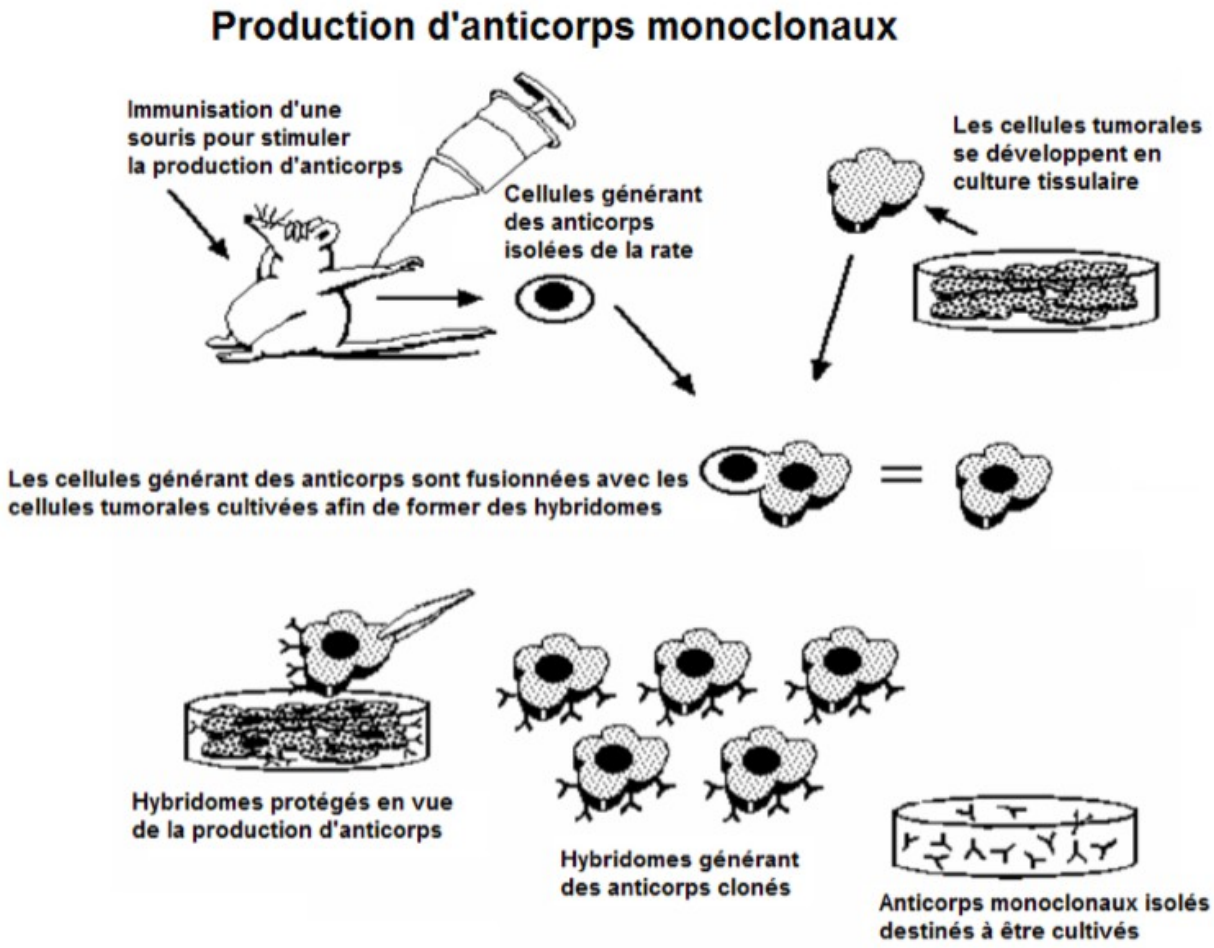


Figure 5 : Schéma de la production des anticorps monoclonaux [47]

La technique de production des anticorps monoclonaux est celle des hybridomes. Elle a été élaborée par Georges Köhler et César Milstein, ils obtiendront le prix Nobel de Médecine en 1984.

Tout d'abord, l'Ag est injecté à une souris, quelques semaines après des Ac contre cet Ag sont sécrétés par des lymphocytes B activés (plasmocytes) qui sont sélectionnés. Pour obtenir des hybridomes, on fait fusionner ces Ac avec des cellules myélomateuses immortelles grâce à de l'éthylène glycol. Ces cellules myélomateuses sont dépourvues d'enzymes hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT-) et thymidinekinase (TK-). En effet, ces enzymes sont utilisées dans les voies de synthèse des nucléotides puriques.

Ensuite, on dépose les cellules dans un milieu de culture sélectif hypoxanthine-aminoptérine-thymidine (HAT) sur des plaques multipuits. La voie de synthèse de nucléotides des cellules myélomateuses est bloquée. On récupère et repique les cellules hybrides produisant HGPRT+ et TK+.

Les protéines de fusion et les fragments d'Ac pégylés ont été développés dans le but de diminuer toujours plus l'immunogénicité de ces Ac, et d'augmenter leurs propriétés. On les développe par génie génétique. [48][49][50]

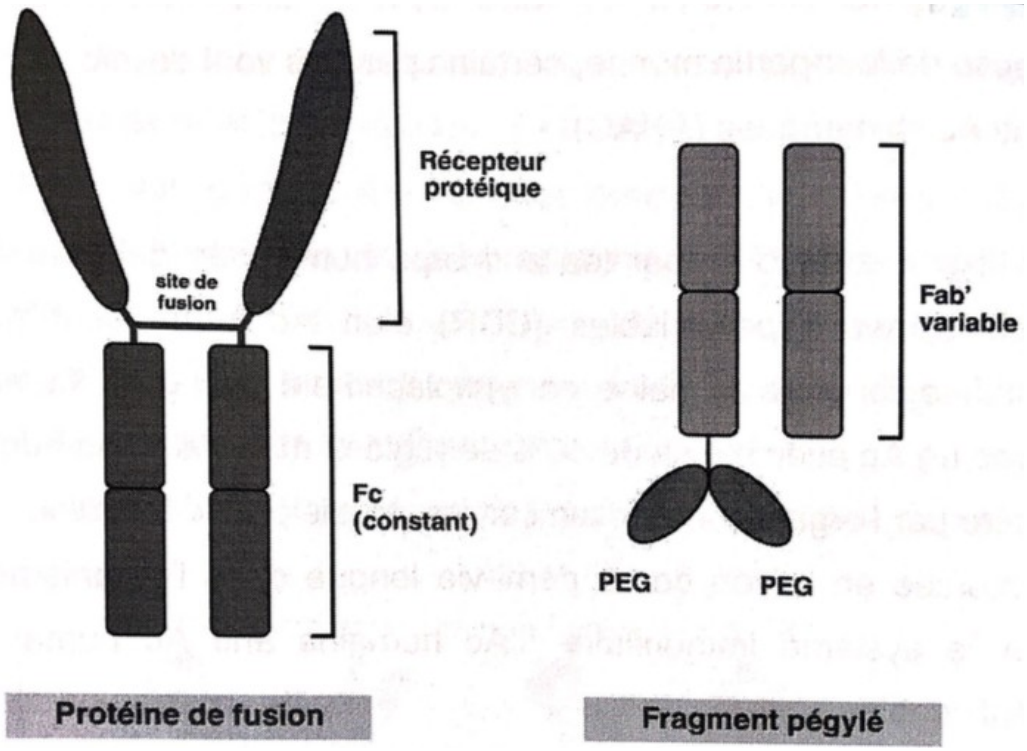


Figure 6 : Schéma d'une protéine de fusion et d'un fragment pégylé [51] D. Jelinek, J. Li, Immunoglobuline Structure, Middleton's Allergy E-book : Principales and Practice 2013 : 30

Ces protéines de fusion sont formées en deux parties :

- un récepteur protéique : partie effectrice
- et un fragment Fc (d'origine humaine) : la demie vie est augmentée et permet de diversifier les propriétés fonctionnelles

Reconnaissable en nomenclature par leur suffixe -cept.

Les fragments pégylés sont formés par la conjugaison :

- d'un fragment Fab'
- et de deux molécules de polyéthylène glycol = PEG, permet d'augmenter la demie vie du fragment d'Ac

Pour éviter l'encombrement stérique et faciliter la liaison entre le fragment Fab' à la cible, le PEG est situé à l'opposé du paratope. [52][53][54]

Les fonctions des anticorps :

- **Neutralisation** : les anticorps neutralisent les bactéries, les toxiques, les virus, ce sont les agents du « non soi ». Les IgG agissent au niveau systémique tandis que les IgA au niveau muqueux. La neutralisation interagit avec les fonctions biologiques de l'antigène, son élimination sera facilitée par des mécanismes effecteurs.
- **Opsonisation** : un complexe immun se forme, les récepteurs spécifiques de la région Fc reconnaissent le fragment Fc des anticorps, et sont présents sur les cellules phagocytaires.
- **Activation du complément** : action par cascade d'activation pour au final constituer le complexe d'attaque membranaire (CAM). Ce complexe permettra au complément d'avoir une action cytolytique sur les cibles. On aura une liaison entre l'anticorps et l'antigène, la molécule C1q pourra s'y fixer et activer la voie classique pour se débarrasser des agents du « non soi ».
- L a **cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps** (ADCC) : après liaison entre l'anticorps/antigène avec le Fc RIII des cellules effectrices (natural killers, macrophages, polynucléaires neutrophiles) il y a libération de perforines, de granzymes puis lyse de la cellule.
- **L'activation des mastocytes, éosinophiles, basophiles** : la fixation de l'allergène sur l'IgE entraine la dégranulation des cellules effectrices qui libèrent les médiateurs pré et néoformés. On retrouve la lysoPAF, la MBP, l'ECP et l'histamine à l'origine des oedèmes, de l'inflammation et du prurit. [55][56]

Concernant les anti CGRP, ils se fixent au récepteur du CGRP que l'on retrouve essentiellement dans le ganglion trigéminale. Ces anticorps vont se lier de manière compétitive et spécifique au CGRP pour inhiber sa fonction au niveau de son récepteur, cela bloque le signal nociceptif et la vasodilatation des vaisseaux cérébraux.

Deux mécanismes d'action sont mise en évidence pour les anticorps anti CGRP, ils bloquent le CGRP directement ou bloquent son récepteur. [57]

De nouvelles thérapeutiques ont été présentées au congrès de l'ANN à Los Angeles en 2018, notamment les anticorps monoclonaux ciblant le CGRP.

Le travail de Zeller et al. a prouvé l'intérêt de l'utilisation des anticorps dans le traitement de la migraine. Ainsi, a été prouvée que l'injection systémique d' anticorps anti CGRP inhibe l'inflammation neurogène chez les murins, tout en gardant une pression artérielle et un rythme cardiaque stable. Le délai d'action est de 1 à 2h et l'effet dure 7 jours. [58]

2. Eptinézumab = ALD403

Développé par Alder Biopharmaceuticals, il est administré par voie intraveineuse une fois tous les trois mois. Il est actuellement en phase 3.

C'est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 anti-CGRP se liant à haute affinité avec le ligand du CGRP. Il entraine son inactivation de manière puissante et prolongée. Ce traitement a une efficacité rapide et une durée d'action importante de 27 jours. Il pourra donc être administré tous les semestres par voie intra-veineuse.

Il possède une biodisponibilité de 100% avec une concentration immédiate à la fin de la perfusion. [59]

Ce médicament a été évalué lors des études Promises-1 et Promises-2 des essais de phase 3 randomisés, et contrôlé par placebo et à groupes parallèles, pour le traitement de la migraine.

D'une part, Promise-1 évalue jusqu'à quatre perfusions intra-veineuses trimestrielle ou de placebo, chez des patients atteints de migraines épisodiques.

D'autre part, Promise-2 évalue jusqu'à deux perfusions intra-veineuses trimestrielles ou de placebo, chez des patients atteints de migraines épisodiques.

Le traitement par Eptinézumab a montré son efficacité et a réduit significativement le score SF-36 dès le premier mois d'utilisation comparé au placebo. (score SF-36 évalue la santé physique et mental d'un patient)[60]

Les résultats entre les études Promise-1 et Promise-2 sont les mêmes.

Plus de 75% des patients ont eu des résultats favorables sur la réduction de la fréquence des migraines d'au moins 25%.

Chez les patients atteints de migraine chronique, une réduction de plus de 25% de la fréquence des migraines a été montré.

Chez les patients traités par Eptinézumab présentant une réduction de la fréquence mensuelle des migraines supérieure à 50%, plus de la moitié d'entre eux ont présenté une réduction de plus de 75%. [61]

Les analyses post-hoc des données de Promise-2 indiquent que les patients bénéficiant d' une réduction de 25% à 50% de la fréquence mensuelle des migraines présentent une amélioration de la qualité de vie similaire à celle des patients atteignant une réduction de 50 à 75%.

Pour conclure, l'Eptinézumab a considérablement réduit le nombre de jours de migraine

comparé au placebo dans les études de phase 3. De surcroît, il fait preuve d'une bonne tolérance.

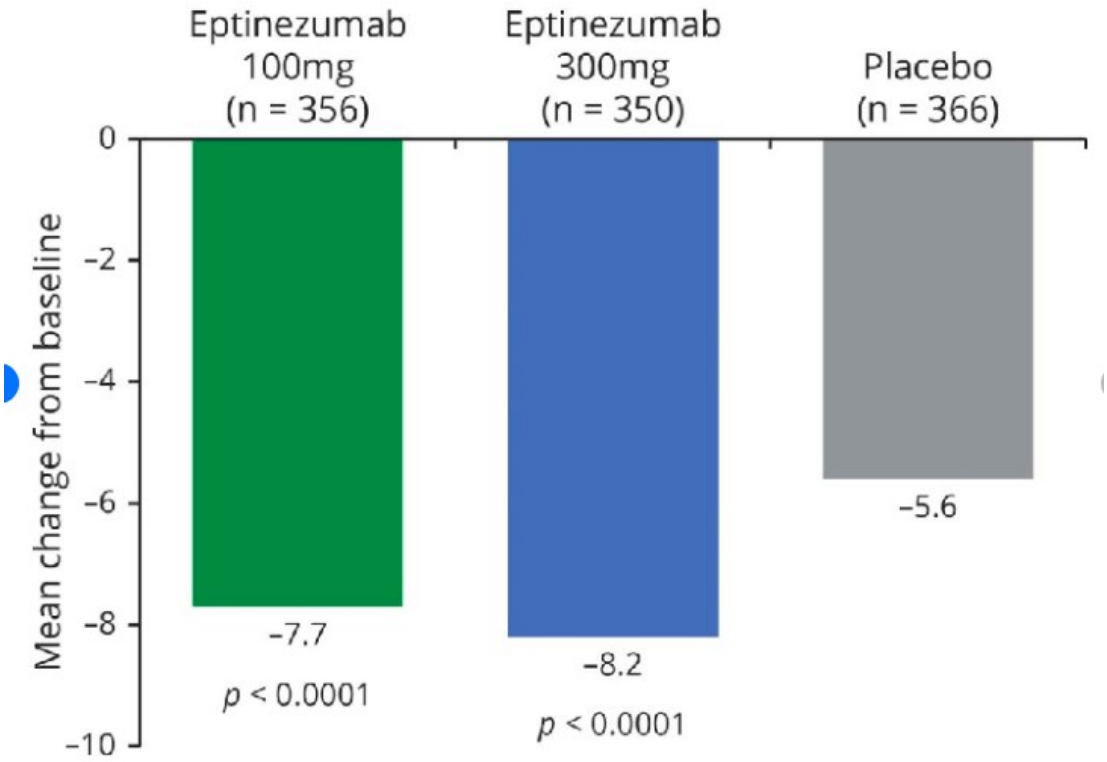


Figure 7 : Comparaison des différents anticorps anti-CGRP [62]

3. Erénumab = AMG 334

Développé par Amgen en association avec Novartis, cette molécule a également obtenu de bons résultats. Son autorisation de mise sur le marché a été avalisée en mai 2018. Aimovig existe en deux dosages : 70 et 140mg.

L'Erénumab ayant une demi vie de 21 jours, l'injection se fait en sous cutanée une fois par mois.

C'est un anticorps monoclonal entièrement humain ciblant et bloquant sélectivement le récepteur canonique du peptide apparenté au CGRP. Il possède une chaine légère de 25 kD et une chaine lourde de 50 kDa.

Il est utilisé comme traitement préventif de la migraine chez l'adulte.

L'innocuité et l'efficacité durable de l'Erénumab chez les patients atteints de migraines chroniques ont été démontrées dans la phase initiale de traitement en double aveugle de 24 semaines de l'étude de phase 3 Strive. [63]

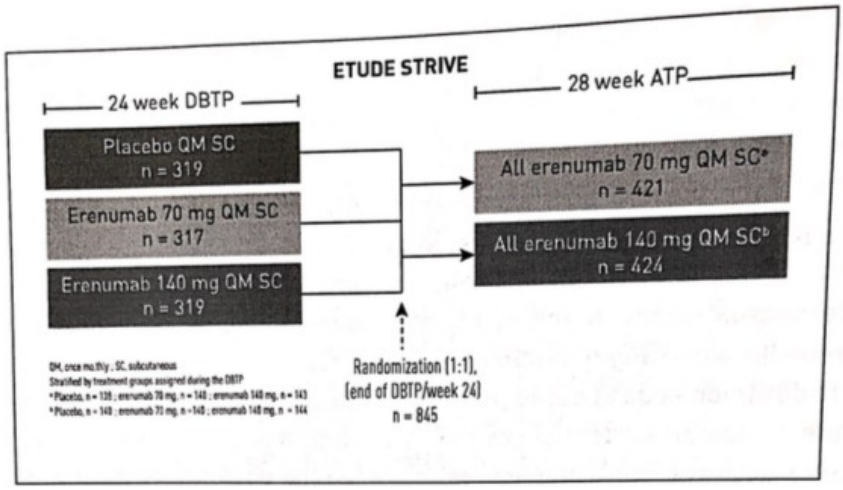


Figure 8 : Efficacité à long terme de l'érénumab [64]

Une deuxième sous étude de Strive a démontré également l'efficacité et l'inocuité de l'Erénumab pendant 52 semaines de traitement chez des patients atteints de migraines épisodiques, après échecs d'autres traitements préventifs antérieurs. [65]

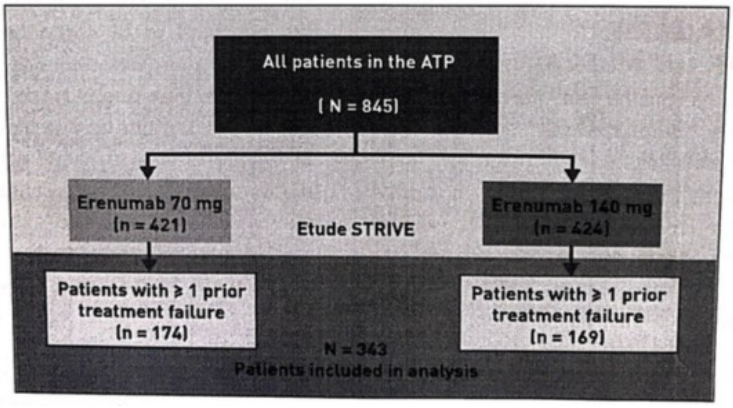


Figure 9 : Répartition des patients (double aveugle, phase de traitement actif) [64]

Ainsi, environ 52% des patients ayant reçu une dose de 70mg d'Erénumab et qu'environ 55% des patients ayant reçu une dose de 140mg ont montré une réduction du nombre moyen de jours avec migraine supérieur à 50% par rapport aux valeurs initiales.

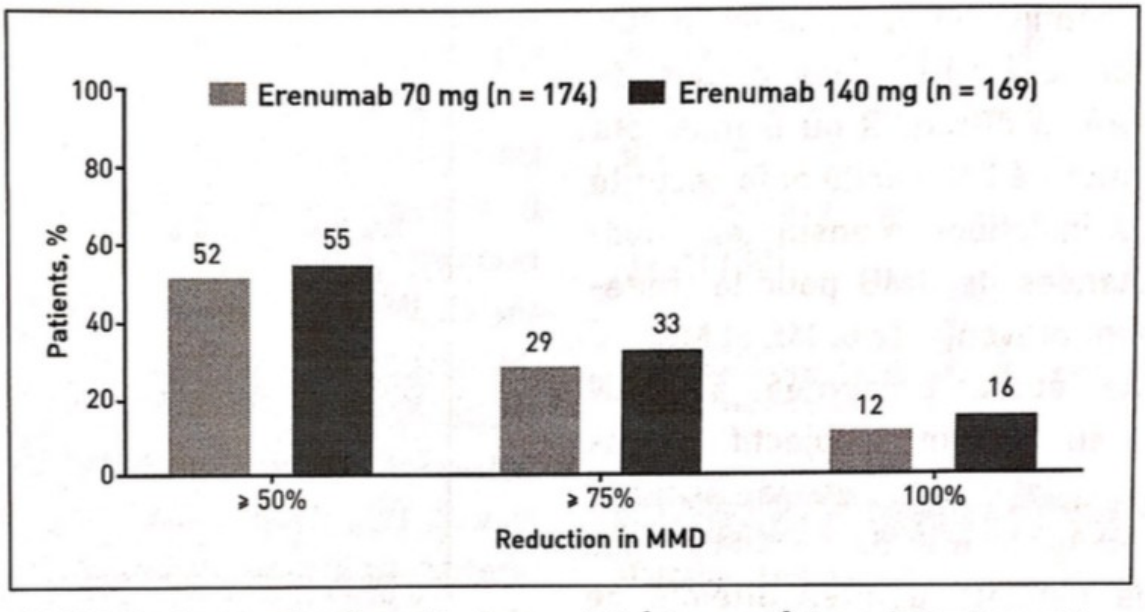


Figure 10 : Proportion de patients ayant obtenu >50%, >75% et 100% de réduction du nombre moyen de jours avec une migraine par rapport au niveau de référence de l'étude [64]

L'Erénumab est bien toléré globalement. [66]

L'étude Liberty est une étude internationale, multicentrique, randomisée en double aveugle menée par Novartis. Elle est destinée à comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'Erénumab contre placebo. Une efficacité dès le premier mois a été démontrée chez les patients atteints de migraines chroniques et épisodiques. [67]

L'Erénumab a été adminsitré en sous cutanée une fois par mois aux patients migraineux, dont les traitements antérieurs avaient échoué dans la phase de traitement en double aveugle contre placebo. Après 3 mois de traitement, l'Erénumab a démontré son efficacité.

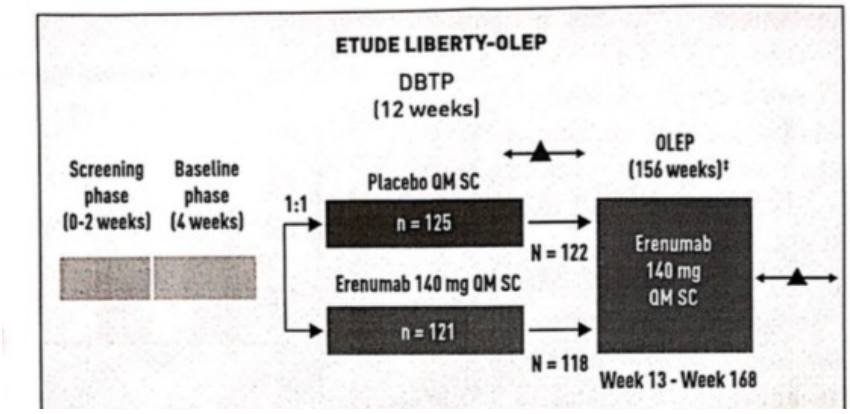


Figure 11 : Efficacité de l'érénumab chez tous les patients ayant terminé les trois premiers mois du programme de l'étude Liberty [64]

Seuls 5% des 240 patients ont arrêté le traitement en cours de l'étude, en raison du manque d'efficacité, ou de la décision du médecin ou du patient. Aucun effet indésirable a conduit à l'arrêt du traitement. [68]

En ce qui concerne les patients atteints de migraine chronique, l'Erénumab a montré une efficacité durable sur 1 an. Presque 70% des patients ayant reçu 140mg et plus de 50% ayant reçu 70mg ont noté une baisse de plus de 50% des migraines. [69]

Sur le plus long terme, l'Erénumab 140mg a montré une efficacité supérieure à l'Erénumab 70mg.

4. Frémanézumab = TEV48125

Le Framanézumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé (IgG2Aa) ciblant sélectivement le peptide lié au CGRP. Il est approuvé aux États-Unis et pour certains pays de l'Union Européenne dans le traitement préventif de la migraine chez l'adulte.

Développé par Teva Pharmaceuticals, c'est l'anticorps le plus efficace dans la réduction du nombre de jours de migraine par mois. Il est commercialisé sous le nom Ajovy*. Il est administré par voie sous cutanée tous les mois à la dose de 225 mg ou tous les trois mois à la dose de 675mg. Après les injections trimestrielles, au cours du 3e mois, les résultats sont comparables à ceux révélés avec le schéma des injections mensuelles. [70]

5. Galcanézumab = LY2951742 = GMB

La 4e molécule ayant fait l'objet d'étude est le Galcanézumab. Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type IgG4 humanisé à 90% et murin à 10% se liant puissamment et sélectivement au peptide lié au gène de la calcitonine CGRP.

Il est développé par Arteaus Pharmaceutics et Eli Lilly a obtenu les droits d'exploitation.

Il est commercialisé aux États-Unis sous la spécialité Emgality* (voie sous cutanée), et depuis très peu de temps en France.

De nombreuses études ont montré l'efficacité et la sécurité sur le long terme du Galcanézumab. [71] [72]

L'étude de phase 3 Regain, randomisée, multicentrique, en double insu contre placebo des doses de Galcanézumab versus placebo. La durée de traitement était de 3 mois, et possible période de traitement open-label extension de 9 mois. La posologie du Galcanézumab pouvait varier. 1 037 patients atteints de migraines chroniques ont fini le traitement au cours de la période de double insu.

Au 12e mois, la moitié des patients ont eu une réponse supérieure à 50% et plus d'un tiers supérieure à 75%. Le Galcanézumab est très bien toléré, comme le montre le faible taux d'arrêt, et le peu d'effets indésirables.

Le Pr Goadsby a présenté des données encourageantes issues d'essais cliniques portant sur ces anticorps et a souligné le profil d'innocuité favorable de cette classe de médicaments : « même s'il reste encore beaucoup à apprendre dans le domaine de la migraine, l'arsenal thérapeutique d'options de traitement préventif connaît actuellement une évolution prometteuse ».

Type d'anticorps monoclonal	Étude	MC	ME	Administration
Eptinézumab	Promise-1		+	1 perf, i. v ; 4x/an
	Promise-2	+		2 perf, t. les 3 mois
Érénumab	Strive		+	s.c 1/mois
	Olep	+		s.c 1/mois
	Liberty		+	s.c 1/mois
Frémanézumab	Halo	+	+	s.c 1/mois ou s.c, 1x/t les 3 mois
Galcanézumab	Regain	+	+	s.c
	Ole	+	+	s.c

Figure 12 : Études de phase 3sur des anticorps monoclonaux dans le traitement de la migraine chronique (MC) et épisodique (ME) [72]

Tous ces médicaments sont un réel espoir pour les migraineux que rien ne soulage. La Commission de la transparence de la Haute autorité de santé estime que 16 800 personnes sont concernées. C'est peu par rapport aux 12 à 15 millions de migraineux français. Mais ces patients sont « désespérés », n'hésite pas à dire le Pr Ducros. « Ils n'ont pas de vie et n'ont pas attendu le confinement pour être confinés. La migraine est la maladie qui impacte le plus la qualité de vie chez les moins de 50 ans. Tous âges confondus, elle arrive en deuxième position derrière la lombalgie »

6. Efficacité

Trois anticorps : le Galcanézumab, l'Eptinézumab, et le Frémanézumab bloquent le CGRP en tant que ligand alors que l'Erénumab est dirigé contre le récepteur du CGRP. On pourrait être amené à penser que l'Erénumab ne bloque pas complètement le système homéostasique, et donc serait moins efficace. Mais les études des différentes phases permettent d'affirmer que les effets pharmacologiques sont différents selon que les anticorps soient dirigés contre son récepteur ou son ligand.

Ces anticorps ont prouvé une certaine efficacité sur la réduction du nombre de jours avec migraine. [73]

Anti-corps	Cible Ac	Population incluse	JM/m rando.	Voie	Nb d'administrations	Dose mg	Δ JM/m (IC 95 %)	Référence
LY2951742	Ligand	4-14 jours avec migraine par mois, traitement préventif interdit, moins de trois échecs antérieurs à des traitements préventifs, abus médicamenteux interdit	6,7-8,8	SC	6 (1/15 jours)	150	-1,2 IC 90 % -1,9/-0,6 S9-S12	26
ALD 403	Ligand	5-14 jours avec migraine par mois, traitement préventif interdit, abus médicamenteux interdit	8,4-8,8	IV	1	1 000	-1 IC 95 % -2/0,1 S5-S8	28
TEV-48125	Ligand	8-14 jours avec migraine par mois, traitement préventif autorisé [1], moins de trois échecs antérieurs à des traitements préventifs, triptans autorisés autant que nécessaire, moins de 4 jours par mois avec utilisation d'opioïdes et de barbituriques	11,3-11,5	SC	3 (1/30 jours)	225 675	-2,81 IC 95 % -4,07/1,55 S9-S12 -2,58 IC 95 % -3,87/-1,30 S9-S12	25 25
AMG 334	Récepteur	4-14 jours avec migraine par mois, traitement préventif interdit, moins de trois échecs antérieurs à des traitements préventifs, abus médicamenteux interdit	8,6-8,9	SC	3 (1/30 jours)	7 21 70	0,1 IC 95 % -0,8/1,1 S9-S12 -0,1 IC 95 % -1,1 /0,9 S9-S12 -1,1 IC 95 % -2,1/-0,2 S9-S12	27 27 27

Cible Ac : cible de l'anticorps [ligand CGRP ou récepteur du CGRP] ; SC : sous-cutanée ; IV : intraveineuse ; JM/m rando. : nombre mensuel de jours avec migraine à la randomisation ; Δ JM/m : diminution du nombre mensuel de jours avec migraine [entre le mois de prérandomisation et le mois d'évaluation] par rapport au placebo ; S9-S12 : évaluation sur la période entre la 9e semaine et la 12e semaine après la randomisation ; S5-S8 : évaluation sur la période entre la 5e et la 8e semaine après la randomisation.

Figure 13 : Synthèse de l'efficacité des anticorps monoclonaux ciblant le CGRP dans le traitement prophylactique de la migraine au cours des études thérapeutiques controlées de phase II [74]

	LY2951742	ALD403	TEV-48125		AMG 334		
	150 mg	1 000 mg	225 mg	675 mg	7 mg	21 mg	70 mg
Céphalée	S	NS	S	S	NS	NS	S
Traitement	NR	NS	S	S	NS	NS	S
HIT-6	NS	NS	NR	NR	NR	NR	NS
MSQ	NS	NS	NR	NR	NR	NR	NS
MIDAS	NR	NR	S	S	NR	NR	NS
Référence	*26*	*28*	*25*	*25*	*25*	*27*	*27*

Céphalée : nombre mensuel de jours avec céphalée (migraine et non migraine) ; Traitement : nombre moyen de jours avec utilisation d'un traitement de crise ; HIT-6 : évaluation de l'impact fonctionnel ; MSQ : évaluation de la qualité de vie ; MIDAS : évaluation de la productivité ; S : significatif en faveur du verum ; NS : non significatif ; NR : non rapporté.

Figure 14 : Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité des anticorps monoclonaux ciblant le CGRP dans le traitement prophylactique de la migraine au cours des études thérapeutiques controlées de phase II [74]

Il est plus difficile d'évaluer l'efficacité avec les critères secondaires.

Le Frémanézumab a montré la plus grande efficacité dans la réduction du nombre mensuel de jours, presque 3 jours par rapport au placebo, alors que la différence n'est que de 1,2 jours pour le Galcanézumab, 1,1 jours pour l'Erénumab et de 1 jours pour l'Eptinézumab. [64][65][66]

Cette différence s'expliquerait par le fait que le Frémanézumab a été testé chez des migraineux épisodiques à haute fréquence, tandis que les autres anticorps ont été testé sur des patients atteints de migraine au moins 5 ou 6 jours par mois.

De même, le Frémanézumab s'est montré significativement supérieur au placebo dans les migraines chroniques. [67] Les résultats des ETC sur la migraine chronique des trois autres anticorps sont en encore attente.

La magnitude de l'effet prophylactique de ces anticorps est très satisfaisante chez les patients ayant une réduction de 50% du nombre mensuel de jours avec migraine.

Le taux de répondeurs à 50% est très bon et le taux de répondeur à 75% bon aussi.

	ALD403	LY2951742	TEV-48125		AMG 334		
	1 000 mg	150 mg	225 mg	675 mg	7 mg	21 mg	70 mg
R50	75 % (54)	70 % (45)	53 % (28)	59 % (28)	29 % (30)	34 % (30)	46 % (30)
R75	44 % (35)	49 % (27)	34 % (11)	31 % (11)	ND	ND	ND
R100	26 % (15)	32 % (17)	ND	ND	ND	ND	ND
Référence	*28*	*26*	*25*	*25*	*27*	*27*	*27*

ND : donnée non disponible dans la publication et ses appendices en ligne.
Après chaque pourcentage de taux de répondeurs est noté entre parenthèses le taux de répondeurs dans le groupe ayant reçu le placebo.

Figure 15 : Taux de répondeurs à 50%, 75% et 100% rapportés dans les études thérapeutiques contrôlées ayant évalué un anticorps monoclonal ciblant le CGRP dans la prophylaxie de la migraine épisodiques [67]

Ces taux doivent être interprétés avec attention, car les réponses à 75 et 100% étaient des

critères d'évaluation exploratoire. De plus, la réponse thérapeutique a également été élevée dans les groupes de patients que la randomisation a assigné au placebo. Ces taux de répondeurs pourraient donc être expliqués par un effet placebo élevé, en partie secondaire aux grandes attentes des patients vis à vis d'une prophylaxie anti-migraineuse présentée comme « spécifique » et au mode d'administration injectable des médicaments à l'étude. Les prochaines études devront essayer de réduire cet effet placebo. Malgré cette réserve, ces taux de répondeurs peuvent néanmoins faire discuter l'existence de « super-répondeurs » qui seraient les migraineux ayant une sensibilité particulièrement élevée aux CGRP. Si l'existence de « super répondeurs » se confirme, il restera à identifier les marqueurs, clinique ou biologique, qui pourraient permettre de préalablement les identifier dans le cadre d'une prophylaxie « personnalisée ». Dans cette perspective, du fait de l'implication du CGRP dans la photophobie, il sera utile de s'intéresser à ce signe d'accompagnement cardinal de la crise migraineuse qui peut également être présent entre les crises.

De nombreuses données expérimentales attestent du rôle du CGRP dans l'aversion à la lumière qui caractérise la photophobie. Les données les plus fermes ont été obtenues chez des souris génétiquement modifiées chez lesquelles une surexpression de RAMP1 a été ainsi induite. Quand ces souris transgéniques sont exposées au CGRP, administré par voie cérébroventriculaire, leur comportement est modifié avec une réduction du temps passé dans une ambiance lumineuse. Ce temps passé en ambiance lumineuse apparaît ainsi significativement inférieur à celui observé chez des souris génétiquement modifiées recevant du véhicule et chez les souris naturelles recevant du CGRP [80][81]. Si le rôle du CGRP dans l'aversion à la lumière est unanimement reconnu, il reste néanmoins à préciser à quel niveau ce neuropeptide agit.

Les études thérapeutiques contrôlées de phase II n'ont pas démontré l'efficacité à long terme de l'utilisation de ces anticorps anti-CGRP. La durée de ces études n'était que de trois mois. Cette dernière pourrait être limitée par le développement d'anticorps, potentiellement neutralisants, dirigés contre les anticorps monoclonaux anti-CGRP. Les ETC de phase II sont plus rassurantes sur ce point (tableau 5). Sachant que l'incidence d'apparition de tels anticorps pourrait augmenter avec la répétition des injections d'anticorps monoclonaux anti-CGRP et que les tests actuellement utilisés n'ont pas encore une sensibilité et une spécificité parfaites.

Anticorps	Données disponibles dans les publications et leurs appendices	*Référence*
ALD403	À la fin de l'étude, anticorps anti-ALD403 chez 11 (14 %) patients ayant reçu ALD403 Pas d'impact sur la pharmacocinétique et l'efficacité du ALD403	*28*
LY2951742	En prérandomisation, anticorps anti-LY2951742 chez 8 patients (faux positifs) À la fin de l'étude, anticorps anti-LY2951742 chez 20 patients (ayant reçu ou pas LY2951742 ? non précisé) Pas d'impact sur la pharmacocinétique du LY2951742	*26*
TEV-48125	En prérandomisation, anticorps anti-TEV-48125 chez 2 (1%) patients (faux positifs)	*25*
AMG 334	À la fin de l'étude, anticorps anti-AMG 334 chez 33 (10 %) patients ayant reçu AMG 334 À la fin de l'étude, anticorps neutralisant AMG 334 chez 9 (3 %) patients ayant reçu AMG 334 Pas d'impact sur la survenue d'événements indésirables	*27*

Figure 16 : Anticorps dirigés contre les anticorps monoclonaux ciblant le CGRP dans les études thérapeutiques controlées de phase II ayant évalué les anticorps monoclonaux ciblant le le CGRP dans la prophylaxie de la migraine épisodique [82]

Il faut rappeler que les études thérapeutiques controlées ci-dessus ont été des études versus placebo, et ont englobé des migraineux ayant eu au plus deux échecs antérieurs aux autres traitements prophylactiques utilisés actuellement. Pour préciser le potentiel des anticorps anti-CGRP, leur futur développement clinique devra évaluer leur efficacité contre des traitements prophylactiques pour les migraineux débutant une prophylaxie, mais aussi leur efficacité chez les migraineux dits réfractaires. [83]

En plus de l'autorisation de mise sur le marché, de telles données vont être indispensables pour que les autorités de santé établissent le service médical rendu permettant de placer de tels traitements dans l'arsenal thérapeutique des anti-migraineux. Et ainsi établir les modalités de prise en charge par la collectivité.

Il faudra déterminer la durée optimale d'une prophylaxie avec ces anticorps monoclonaux anti-CGRP afin de savoir si la durée de 6 ou 12 mois habituellement recommandée pour la prophylaxie migraineuse peut être appliquée à cette nouvelle thérapeutique.

Pour finir, la question de l'efficacité des anticorps anti-CGRP sur l'aura migraineuse n'est pas encore résolue. Les ETC de phase II ne permettent pas de préciser l'effet sur les auras migraineuses. Des patients atteints de cette forme clinique de migraine ont été inclus dans ces études mais aucune d'elles spécifiquement sur l'évolution des crises avec aura sous traitement. [84]

Une étude réalisée sur des tranches de cerveau de rat a montré que du CGRP endogène était libéré pendant la dépression corticale envahissante et que des anti-CGRP pouvaient diminuer la magnitude de la DCE in vitro [85]. La DCE pourrait donner un stress oxydatif capable d'induire une libération de CGRP à partir d'une culture de neurones de ganglions rachidiens. [86] Il ne reste plus qu'à montrer que cette activation épigénétique existe aussi in vivo.

7. Sécurité d'emploi

Les études thérapeutiques contrôlées (ETC) de phase II ont permis de mettre en évidence la bonne sécurité d'emploi des anticorps anti-CGRP dans le traitement de la migraine. La survenue des effets indésirables est similaire entre les patients placebo et ceux traités avec anticorps.

Pas d'effets indésirables graves, ni aucune anomalie de la pression artérielle, des fonctions vitales, de l'ECG ou des constantes n'ont été mise en évidence.

On relèvera uniquement des réactions au point d'injection, érythème et douleur, dans moins de 20% des patients. Il faudra cependant surveiller cette bonne sécurité d'emploi sur le long terme. En effet, son utilisation pourrait être limitée par les effets potentiellement délétères d'une inhibition prolongée des effets physiologiques du CGRP, et d'un possible passage de la barrière hématoméningée.

Le CGRP joue dans de nombreuses fonctions physiologiques, comme dans l'homéostasie cardiovasculaire. En effet, il joue sur le contrôle de la pression artérielle. [87]

On pourrait donc s'interroger sur la sécurité d'emploi ; d'une part, sur une éventuelle vasoconstriction des petites artères qui conduirait à une hypertension ; d'autre part, sur l'interaction avec les médicaments antihypertenseurs agissant sur la vasodilatation, et pour finir sur la réponse homéostatique lors d'une ischémie au niveau coronarien ou cérébral.

Aujourd'hui, des données rassurantes ont été montrées sur les gépants. [88]

Elles ont été obtenues dans des conditions expérimentales de blocage du CGRP selon les modalités toniques ou phasiques de courte durée, elles ne peuvent donc pas être conjecturées pour les anticorps anti-CGRP.

À long terme, la sécurité d'emploi des anticorps anti-CGRP pourrait être aussi limitée par un possible passage de la barrière hématoméningée, engendrant une inhibition du système du CGRP au niveau du système nerveux central.

Le CGRP et les récepteurs s'expriment au niveau neuronal et glial dans le système nerveux central. Ils ont un rôle dans la nociception et dans la neuroplasticité, mais le mécanisme n'est pas encore complètement élucidé. [89]

Si on mettait en évidence un passage des anticorps monoclonaux anti-CGRP au niveau de la barrière hématoméningée, on pourrait discuter de leur effet prophylactique dû au blocage du

CGRP au niveau des structures impliquées dans la physiopathologie de la migraine et dans l'intégration douloureuse. Une éventuelle toxicité devra être envisagée à cause du blocage au niveau d'autres structures cérébrales, le cervelet par exemple. [90]

Normalement, la taille des anticorps anti-CGRP ne leur permet pas de traverser la barrière hématoméningée. Mais rien ne le confirme pour le moment. Il n'est pas exclu qu'une modification de la perméabilité de cette barrière puisse faciliter ce passage. [91]

Si tel est le cas, une modification critique de la perméabilité pourrait permettre un accès au SNC, surtout lors de migraine chronique ou épisodique à haute fréquence, qui se caractérise par une fréquence importante des crises et induirait une « ouverture » de cette barrière pendant un temps prolongé. [92]

De surcroit, la sécurité d'emploi par rapport à la grossesse chez une migraineuse n'est pas encore démontrée, puisque les anticorps monoclonaux anti-CGRP sont des immunoglobulines G traversant le placenta.

Le développement des anticorps anti-CGRP est une belle avancée dans le traitement de la migraine. L'efficacité et la sécurité d'emploi sur le court terme sont démontrées, il faut cependant confirmer celles-ci sur le plus long terme.

Conclusion

Les anticorps anti-CGRP constituent donc le premier traitement de fond spécifique de la migraine. Il s'agit d'une avancée majeure du fait de leur efficacité supérieure aux traitements actuellement disponibles et de leur bonne tolérance. Leur coût est cependant élevé : entre 400 et 600 euros par mois. [93]

En décembre 2020, la Commission de transparence de la Haute Autorité de Santé a rendu un avis favorable à la commercialisation de ces traitements en France, mais avec une amélioration du service médical rendu de classe V, ce qui signifie "absence de progrès thérapeutique". Par conséquent, il a été décidé de ne pas rembourser ces médicaments.

Cette décision a été jugée incompréhensible par les neurologues et les associations de patients, notamment car les anticorps anti-CGRP sont déjà commercialisés et remboursés pour tout ou partie dans plusieurs pays européens (Allemagne, Belgique, Danemark, Espagne, Italie, Luxembourg, Slovaquie, Suisse). Certains patients n'ont d'ailleurs pas hésité à s'y approvisionner à leurs frais.

En mars 2021, le galcanezumab (Emgality*) a tout de même été commercialisé en France, sans être remboursé.

Les négociations sont encore en cours entre le gouvernement et les laboratoires concernés.

Par ailleurs, les anticorps anti-CGRP pourraient être également indiqués dans l'algie vasculaire de la face, une céphalée nettement plus rare, mais très invalidante.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire MIDS (Migraine Disabilité Assessment)

DATE : **NOM :** **PRÉNOM :**

QUESTIONNAIRE MIDAS (MIgraine Disability Assessment)

Son intérêt : évaluer le handicap fonctionnel dû aux céphalées ou à la migraine, en mesurant l'intensité des symptômes, leur impact sur la vie quotidienne, pour déterminer d'emblée le médicament dont la puissance est la plus appropriée.

Il peut être renseigné par le patient lui-même.

QUESTIONNAIRE MIDAS

Durant les 3 derniers mois, en raison de vos céphalées/migraines :

		JOURS
1	Combien de jours avez-vous manqué le travail (ou l'école) ?	
2	Pendant combien d'autres jours avez-vous eu une productivité de travail réduite de plus de 50% ?	
3	Pendant combien de jours n'avez-vous pas pu faire vos activités ménagères habituelles ?	
4	Pendant combien de jours votre productivité en tâches ménagères était réduite de plus de 50% ?	
5	Pendant combien de jours avez-vous manqué à vos activités familiales, sociales ou de loisirs ?	
	TOTAL	

On détermine 4 grades :

Grade I	Peu ou pas de sévérité	0 à 5 j
Grade II	Sévérité discrète	6 à 10 j
Grade III	Sévérité modérée	11 à 20 j
Grade IV	Sévérité importante	>20 j

www.antalvite.fr

Annexe 2 : Critères de diagnostic selon l'ICHD-III : 1.1

1.1 Migraine sans aura

Termes utilisés précédemment :

Migraine commune ; hemicrania simplex.

Description :

Céphalée récurrente se manifestant par des crises durant de 4 à 72 heures. Les caractéristiques typiques de la céphalée sont la topographie unilatérale, le type pulsatile, l'intensité modérée ou sévère, l'aggravation par l'activité physique de routine et l'association à des symptômes comme la nausée et/ou la photophobie et la phonophobie.

Critères diagnostiques :

A. Au moins cinq crises[1] répondant aux critères B-D
B. Crises de céphalée durant 4 à 72 heures (sans traitement ou avec un traitement inefficace)[2,3]
C. Céphalée ayant au moins deux des quatre caractéristiques suivantes :
   1. topographie unilatérale
   2. type pulsatile
   3. intensité douloureuse modérée ou sévère
   4. aggravée par ou entraînant l'évitement de l'activité physique de routine (*par ex.*, marche ou montée des 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

Annexe 3 : Critères de diagnostic selon l'ICHD-III : 1.2.1

1.2 Migraine avec aura

Termes utilisés précédemment:

Migraine classique; migraine ophtalmique; migraine hémiparesthésique, migraine hémiplégique ou aphasique; migraine accompagnée; migraine compliquée.

Description:

Crises récurrentes, durant plusieurs minutes, de symptômes unilatéraux totalement réversibles, visuels, sensitifs ou autres, qui se développent habituellement de façon graduelle et sont généralement suivis par la céphalée et les signes associés de la migraine.

Critères diagnostiques:

A. Au moins deux crises répondant aux critères B et C
B. Au moins un symptôme entièrement réversible d'aura :
   1. visuel
   2. sensitif
   3. parole et/ou langage
   4. moteur
   5. tronc cérébral
   6. rétinien
C. Au moins trois des six caractéristiques suivantes :
   1. au moins un symptôme d'aura se développe progressivement sur ≥5 minutes
   2. deux ou plusieurs symptômes d'aura surviennent successivement
   3. chaque symptôme d'aura dure 5-60 minutes[1]
   4. au moins un symptôme d'aura est unilatéral[2]
   5. au moins un symptôme d'aura est positif[3]
   6. l'aura est accompagnée, ou suivie dans les 60 minutes, d'une céphalée
D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

Annexe 4 : Critères de diagnostic selon l'ICHD-III : 1.2.1.1 et 1.2.1.2

1.2.1.1 *Aura typique avec céphalée*

Description :

Migraine avec aura typique au cours de laquelle l'aura est accompagnée ou suivie dans les 60 minutes d'une céphalée ayant ou n'ayant pas les caractéristiques migraineuses.

Critères diagnostiques :

A. Crises répondant aux critères de la 1.2.1 *Migraine avec aura typique* et au critère B ci-dessous
B. Céphalée, avec ou sans caractéristiques migraineuses, accompagnant l'aura ou la suivant dans les 60 minutes.

1.2.1.2 Aura typique sans céphalée

Description :

Migraine avec aura typique au cours de laquelle l'aura n'est accompagnée ou suivie d'aucune céphalée.

Critères diagnostiques :

A. Crises répondant aux critères de la 1.2.1 *Migraine avec aura typique* et au critère B ci-dessous
B. Absence de céphalée accompagnant l'aura ou la suivant dans les 60 minutes.

Annexe 5 : Critères de diagnostic selon l'ICHD-III : 1.3

1.3 Migraine chronique

Description:

Céphalée survenant au moins 15 jours par mois depuis plus de 3 mois, ayant les caractéristiques d'une céphalée migraineuse au moins 8 jours par mois.

Critères diagnostiques:

A. Céphalée (migraineuse ou tensive[1]) au moins 15 jours/mois depuis plus de 3 mois, et répondant aux critères B et C
B. Survenant chez un patient ayant eu au moins cinq crises répondant aux critères B-D de la 1.1 *Migraine sans aura* et/ou aux critères B et C de la 1.2 *Migraine avec aura*
C. Au moins 8 jours/mois depuis plus de 3 mois, la céphalée répond à l'un des éléments suivants[2]:
    1. critères C et D de la 1.1 *Migraine sans aura*
    2. critères B et C de la 1.2 *Migraine avec aura*
    3. considérée à son début par le patient comme étant une migraine et soulagée par un triptan ou un dérivé ergoté
D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3[3-5].

Annexe 6 : Médicaments ayant l'AMM dans le traitement de la crise de migraine [30]

Médicaments ayant l'AMM dans le traitement de la crise de migraine

	Médicament (DCI)	Posologie adulte (maximale)
AINS	Migpriv® (aspirine 900 mg/ métoclopramide 10 mg)	1 sachet (3 sachets/j)
	Biprofénid® (kétoprofène cp 150 mg)	1 cp (2 cp/j)
	Advil® (ibuprofène cp 400 mg)	1 cp (2 cp/j)
Ergotamine	Gynergène caféiné® (tartrate d'ergotamine cp 1 mg)	1 à 2 cp (6 mg/j. 10 mg/sem.)
Dihydroergotamine	Diergospray® (spray nasal 4 mg)	1 pulvérisation × 2 (4 pulvérisations/crise)
	Dihydroergotamine® (1 mg/mL sol injectable)	1 ampoule IM, SC ou IV (2 ampoules/j)
Triptans	Almogran® (almotriptan cp 12,5 mg)	1 cp (25 mg)
	Imigrane® (sumatriptan) :	
	cp 50 mg	1 cp (300 mg)
	spray nasal 10 et 20 mg	1 spray (40 mg)
	sous-cutané 6 mg	1 inj. (12 mg)
	Maxalt® (rizatriptan cp 5 et 10 mg)	1 cp (20 mg)
	Naramig® (naratriptan 2,5 mg)	1 cp (5 mg)
	Relpax® (élétriptan 20 et 40 mg)	1 cp (80 mg)
	Tigréat®, Isimig® (frovatriptan 2,5 mg)	1 cp (5 mg)
	Zomig®, Zomigoro® (zolmitriptan 2,5 mg)	1 cp (10 mg)

Principes actifs	Posologie (par jour)	Effets indésirables	Contre-indications
Traitement symptomatique de la crise de migraine et des troubles digestifs associés			
Acétylsalicylate de lysine + métoclopramide	900 mg en début de crise	Liés au métoclopramide Troubles neuro-psychiques, dyskinésies tardives, syndromes extra-pyramidaux, troubles endocriniens Liés au salycilé Troubles digestifs, syndrome hémorragique, accident de sensibilisation, syndrome de Reye	Liés au métoclopramide Phéochromocytome, hémorragie gastro-intestinale, sténose ou perforation digestive, antécédents de dyskinésie tardive médicamenteuse, C.I. chez l'enfant Liés au salycilé Ulcère gastro-duodénal en évolution, hypersensibilité aux salicylés, risque hémorragique
Traitements spécifiques : dérivés ergotés			
Ergotamine (tartrate)	Adulte/enfant > 10 ans Adulte : 2 mg/j (jusqu'à 6 mg/j maxi et 10 mg/sem maxi) Enfant > 10 ans : ½ dose	Ergotisme, nausées, vomissements	Hypersensibilité aux dérivés de l'ergot de seigle ; maladie artérielle oblitérante, insuffisance coronaire, choc, hypertension artérielle, infection sévère, insuffisance hépatique sévère
Dihydroergotamine	Adulte > 16 ans et < 65 ans Solution endonasale 1 pulvérisation dans chaque narine en début de crise Solution injectable 1 ampoule renouvelable, 30 à 60 minutes plus tard 2 mg maxi par jour et 8 mg maxi par semaine	Ergotisme, précordialgies pour la forme injectable, réactions locales transitoires à type d'obstruction nasale et de rhinorrhée pour la forme endonasale	
Traitements spécifiques : agonistes sélectifs des récepteurs 5HT1 (adulte de 18 à 65 ans)			
Almotriptan	Cp à 12,5 mg/maximum 25 mg/j	Bouffées vasomotrices, vertiges, sensation de faiblesse, asthénie, somnolence, nausées, vomissements, rares cas de spasmes coronariens Hypertension modérée ou sévère, sensation de fourmillement, de chaleur, de pression ou d'oppression	Hypersensibilité, antécédents de : infarctus du myocarde ou pathologie cardiaque ischémique, vasospasme coronarien (Angor de Prinzmetal) pathologie vasculaire périphérique accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire Patients ayant une insuffisance hépatique sévère Hypertension modérée ou sévère et chez les patients ayant une hypertension légère non contrôlée Association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) Allergie croisée aux sulfamides (sauf rizatriptan et zolmitriptan)
Elétriptan	Cp à 40 mg/maximum 80 mg/j		
Frovatriptan	Cp à 2,5 mg/maximum 5 mg/j		
Naratriptan	Cp à 2,5 mg/maximum 5 mg/j		
Rizatriptan	Cp à 5 et10 mg, lyophylisat à 10 mg/maximum 20 mg/j		
Sumatriptan	Cp à 50 mg/maximum 300 mg/j Injection SC ampoule 6 mg/maximum 12 mg/j Pulvérisation nasale à 10 et 20 mg/maximum 40 mg/j		
Zolmitriptan	Cp à 2,5 mg, orodispersible à 2,5 mg/maximum 10 mg/j		

Cp : comprimé ; lyo : lyophilisat ; SC : sous-cutanée.

Annexe 7 : Tableau des médicaments ayant l'AMM dans le traitement de fond de la migraine [30][36]

Médicaments ayant l'AMM dans le traitement de fond de la migraine

	Médicament (DCI)	Posologie journalière	Effets secondaires	Contre-indications
β-bloquants	Propanolol (Avlocardyl®) Métoprolol (Seloken®, Lopressor®)	20-160 mg 50-200 mg	Fréquents : asthénie mauvaise tolérance à l'effort Rares : insomnie cauchemars impuissance dépression	Asthme Insuffisance cardiaque Bradycardie BAV Syndrome de Raynaud
Antisérotoninergiques	Pizotifène (Sanmigran®) Oxétorone (Nocertone®) Méthysergide (Désérnil®)	0,5-3 mg (1-3 cp) 60-180 mg (1-3 cp) 1 prise le soir 2-6 mg (1-3 cp) Arrêt 1 mois Tous les 6 mois	Somnolence Prise de poids Somnolence Diarrhée Nausées Vertiges Insomnie Fibrose péritoine	Glaucome Troubles prostatiques HTA Artériopathie Insuffisance coronaire Insuffisance rénale
Anti-calciques	Flunarizine (Sibélium®)	5-10 mg (½-1 cp) maximum 6 mois	Somnolence Prise de poids Syndrome strié	Syndrome parkinsonien Dépression

Suite

	Médicament (DCI)	Posologie journalière	Effets secondaires	Contre-indications
Anti-épileptiques	Topiramate (Épitomax®)	50-100 mg en 2 prises	Paresthésies Troubles cognitifs Troubles de l'humeur	Hypersensibilité aux sulfamides Néphrolithiase
Autres classes	Amitriptyline (Laroxyl®)	10-50 mg 1 prise le soir	Somnolence Prise de poids Sécheresse buccale	Glaucome Adénome prostatique
	Dihydroergotamine (Séglor®, DHE, Ikaran®)	10 mg 2 prises		Association aux triptans
	Indoramine (Vidora®)	50 mg 1-2 prises	Somnolence Congestion nasale	Insuffisance cardiaque hépatique et rénale

Annexe 8 : Posologie, effets indésirables, contre-indications des traitement de fond [30]

Principes actifs	Posologie (par jour)	Effets indésirables	Contre-indications
Propranolol Métoprolol Timolol (hors AMM) Aténolol (hors AMM) Nadolol (hors AMM) Nébivolol (hors AMM)	40–240 mg 100–200 mg 10–20 mg 100 mg 80–240 mg 5 mg	Fréquents : asthénie, mauvaise tolérance à l'effort Rares : insomnie, cauchemars, impuissance, dépression	Asthme, insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, bradycardies NB : possibilité d'aggravation des migraines avec aura
Oxétorone	60–180 mg (1–3 cp) en une prise le soir	Fréquent : somnolence Rare : diarrhée nécessitant l'arrêt du traitement	
Amitriptyline	10–50 mg le soir	Sécheresse de bouche Somnolence Prise de poids	Glaucome, adénome prostatique
Pizotifène	3 comprimés par jour à doses progressives	Sédation Prise de poids Rares : troubles digestufs, vertiges, douleurs musculaires, asthénie	Glaucome, troubles urétro-prostatiques
Valproate de sodium (hors AMM)	500–1000 mg	Nausées, prise de poids, somnolence, tremblement, alopécie, atteinte hépatique	Pathologies hépatiques
Méthysergide	2–6 mg (1–3 cp) Arrêt nécessaire 1 mois tous les 6 mois	Fréquents : nausées, vertiges, insomnie Rare : fibrose rétropéritonéale	HTA, insuffisance coronarienne, artériopathies, ulcère gastrique, insuffisance hépatique et rénale, association aux triptans
Flunarizine	10 mg (1 cp le soir) Pas plus de 6 mois consécutifs	Fréquents : somnolence, prise de poids Rares : dépression, syndrome extra-pyramidal	Syndrome dépressif, syndrome extra-pyramidal
Gabapentine (hors AMM)	1200–2400 mg	Nausées, vomissements, convulsion, somnolence, ataxie, vertiges	Hypersensibilité à la gabapentine
Dihydroergotamine	10 mg/j	Nausées	Association aux triptans
Indoramine	50 mg/j	Somnolence, congestion nasale, sécheresse de la bouche, troubles de l'éjaculation	Hypersensibilité à l'un des composants du produits, maladie de Parkinson, insuffisance cardiaque, hépatique et rénale sévère
Candesartan (hors AMM)	8–16 mg	Hypotension artérielle Vertiges	Hypersensibilité Insuffisance hépatique et rénale sévère 2e et 3e trimestre de la grossesse
Venlafaxine (hors AMM)	75–150 mg	Nausées Vertiges Hypersudation Somnolence Nervosité Sécheresse de bouche	Hypersensibilité à la venlafaxine Association aux IAMO non sélectifs Galactosémie congénitale Allaitement

Adapté de Géraud G, Fabre N. Guide pratique des migraines et des céphalées. Paris: MMI; 2001.

Bibliographie

[1] FABRE, Nelly, GÉRAUD, Gilles, LANTÉRI-MINET, Michel, *et al. Les Céphalées en 30 Leçons.* Elsevier Masson, 2015.

[2] BERG J, STOVNER Lj, Cost of migraine and other headaches inEurope. Eur J Neurol 2002 ; 12 : 59-62

[3] Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache discorders. 2nd edition. Cephalalgia 2004 ; 24 : 1-160

[4] JENSEN RM, LYNGBERG A, JENSEN RH. Burden of cluster headache. Cephalalgia 2007 ; 27 : 535-41

[5] JENSSEN R, STOVNER Lj. Epidemilogy anf vomobirdity of headache. Lancet Neurol 208 ; 7 : 354-61

[6] LANTÉRI-MINET M, VALADE D, GÉRAUD G, CHAUTARD MH, LUCAS C. Migraine and probable migraine – results of Framing 3, a French natio wide survey carried out accourding to the 2004 IHS Classification. Cephalalgia 2005 ; 25 : 1145-58

[7] RASMUSSEN BK, OLESEN J. Symptomatic and nonsymptomatic headache in a general population. Neurology 1992 ; 42 : 1225-31

[8] STOVNER L, HAGEN K, JENSEN R et Al. The global burden of headache : a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia 2007 ; 27 : 193-21

[9] ANNEQUIN D, BOUSSER MG, DE LIGNIERES B, FABRE N, MASSIOU H, PRADALIER A ET Al. Migraine : la clinique. In : La migraine : connaissances descriptives, traitements et prévention 1 vol. Paris : INSERM (Expertise collective) ; 1998 : 39-96

[10] CUTRER FM, OLESEN J. Migraines with aura and their subforms. In : Olesen J, Goadsby Pj, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. Eds. The headaches. 2nd edition. Lippincott Williams and Wilkins ; 2000 : 407-40

[11] FABRE N. Migraine et diagnostic. In : Bousser MG, Ducros A, Massiou H. Eds. Migraine et céphalées. Doin ; 2005 : 351-60

[12] ZAGAMI AS, BAHRA A. Symptomatology of migraine without aura. In : Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfekt-Hansen P, Welch KMA. Eds. The Headaches. 2nd edition. Lippincott Williams and Wilkins ; 2000 : 399-405

[13] 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

[14] LANTÉRI-MINET, Michel, DEMARQUAY, G., ALCHAAR, Haiel, *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, de l'ANLLF et de la SFETD. *Douleur et analgésie*, 2014, vol. 27, no 3, p. 163-180.

[15] 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.

[16] Headache Classification Committee. New appendix criteria open for a brader concept of chronic migraine. Cephalalgia 2006 ; 26 : 742-46

[17] Headache Classification Committee of International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Discorders, 3rd edition. Cephalalgia Int J Headache. 2013 Jul ; 33 : 629-808

[18] BURSTEIN R, LEVY D, JAKUBOWSKI, WOOLF CJ. Peripheral and central sensitization related to headaches. In : Olesen j, Goadbsy PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hanser P, Welch KM. Eds. The headaches. Lippincott Williams and Wilkins ; 206 : 121-30

[19] DODICK DW, CAMPBELL KJ. Cluster headache : diagnostic, management and treatment. In : Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. Eds. Wolff's Headache. Oxford University Press ; 2001 : 283-309

[20] Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine ? . Cephalalgia 2007 ; 27 : 1429-39

[21] CUTRER FM, MOSKOWITZ MA. Physiopathologie de la migraine. In : Bousser MG, Ducros A, Massiou H. Migraine et céphalées. Doin ; 2005 : 65-76

[22] GOADSBY PJ. Pathophysiology of Headache . In : Silberstein SD, Liption, Dalessio DJ. Eds. Wolff's Headache. Oxford University Press ; 2001 : 57-72

[23] ASHINA H, SCHYTZ HW, ASHINA M. CGRP in human models of primary headaches. Cephalalgia Int J Headache. 2016 Dec 9

[24] BRAIN SD, GRANT AD. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and

adrenomedullin. Physiol Rev. 2004 Jul;84(3):903–34

[25] Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) : a new target for migraine. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2015 ; 55 : 533-52

[26] Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of trigeminovasculature system. Ann Neurol 1988 ; 23 : 193-6

[27] 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.

[28] 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.

[29] RUSSO AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) : a new target for migraine. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2015 ; 55 : 533-52

[30] ASHINA M, bendtsen L, JENSEN R et al. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. Pain 2000 ; 86 : 133-8

[32] Ferrari MD et al. Lancet 2001 ; 358 : 1668-75

[33] MASSIOU H, RADAT F, BOUSSER MG. Traitement de la migraine. In : Bousser MG, Ducros A, Massiou H. Eds. Migraine et céphalées. Doin ; 2005 : 133-61

[34] LANTERI-MINET, M., VALADE, D., GÉRAUD, G., *et al.* Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. *J Eur Urgences Réanimation*, 2013, vol. 25, no 2, p. 92-107.

[35] Lantéri-Minet M. Neurologies 2007 ; 10 : 1-6

[36] FERRARI MD, ROON KI, KIPTON RB et al. Oral triptan in acute migraine tratment : a metaanalysis of 53 trials. Lancet 2001 ; 358 : 1668-75

[37] GÉRAUD G, KEYWOOD C, SENARD JM. Migraine headache recurrence : relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinectic propoerties of triptans. Headache 2003 ; 42 : 376-88

[38] Tfelt-Hansen P, Rolan P. B-adrenoceptor locking drugs in migraine prophylaxie. In : Olensen J, Goadsby Pj, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KM. Eds. The headaches. 3rd edition. Lippincott Williams ant Wilkins ; 2006 : 519-28

[39] Tfelt-Hansen P, Saxena PR. Antiserotonin drugs in migraine prophylaxis. In : Olesen J, Goadsby Pj, Ramadan NM, Tfelt-Hanser P, Welch KM. Eds. The headaches. 3rd edition. Lippincott Williams ant Wilkins ; 2006 : 529-37

[4 0] http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.15.1.3.html#ID-173 (Dernière consultation le 28/12/20)

[41] SILBERSTEIN SD, Tfelt-Hansen P. Antiepileptic drugs in migraine prophylaxis. In : OlessenJ, Goadsby Pj, Ramadan NM, Tfekt-Hansen P, Welch KM. Eds. The headaches. 3rd edition. Lippincott Willimans and Wilkins ; 2006 : 545-51

[42] Tfelt-HansenP, Saxena PR, Dalhof C, Pascual J, Lainez M, Henry P et al. Ergotamine in the acute tratment of migraine ; A review of migraine. A review and European consensus. Brain 2000 ; 123 : 9-18

[43] Lipton RB, Stewart WF, Stone AM et Al. Stratified care vs step care strategies for migraine : the Disability In Strategies of Care (DISC) study : a randomized trial. JAMA 2020 ; 284 : 2599-605

[44] L. Geskin, Monoclonal antibodies, Dermatologic clinics 2015 ; 33(4) : 777-786

[45] https://acthera.univ-lille.fr/co/01_structure.html (dernière consultation le 24/04/21)

[46] D. Jelinek, J. Li, Immunoglobulin Structure, Middelton's Allergy E-Book : Principles and Pratice 2013 : 30

[47]https://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/capacitybuilding/manuals/Manual%20FR/Module%2012.pdf (Dernière consultation le 13/03/21)

[48] D. Bellet, V. Dangles-Marie, Anticorps humanisés en thérapeutique, Med Sci 2005 ; 21 : 1054-1062

[49] N. Gensous, D. Turpin et al., Génèse des anticorps, Revue du Rhumastime 2016 ; 83(1) : 27-32

[50] D. Ribatti, From the discovery of monoclonal antibodies to their therapeutic application : an historical reappraisal, Immubnology letters 2014 ; 161(1) : 96-99

[51] D. Jelinek, J. Li, Immunoglobuline Structure, Middleton's Allergy E-book : Principales and Practice 2013 : 30

[52] J. Liu, The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations, Annales of Medecine and Surgery 2014 ; 3(4) : 113-116

[53] C. Dumet, J. Pottier, V. Gouilleux, H. Watier, New structural formats of therapeutic antibodies for the rheumatology, Joint Bone Spine 2017

[54] BA. Baldo, Chimeric Fusion Proteins Used for Therapy : Indications, Mechanisms, and Safety, Drug Saf 2015 ; 38(5) : 455-479

[55] Thèse : Les anticorps monoclonaux : pharmacothérapie et place dans la thérapeutique actuelle par Clément Bardet (2012)

[56] Thèse : De la sérothérapie à l'immunothérapie moderne, un siècle d'avancées médicales par Marie Demont (2015)

[57] S. Siberil, C-A. Dutertre, C. Boix, J-L. Teillaud, Therapeutic monoclonal antibodies : a short historical perspective, a lot of engineering, and … some clinical succes, Transfusion clinique et biologique 2005 ; 12 : 114-122

[58] Bustuchina Vlaicu M. Céphalées et migraine. La place des anticorps monoclonaux. Neurologies 2018 ; 21 : 204-8

[59] Baker B, et al. Rational Design of a Monoclonal Antibody (mAb) Inhibiting Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), ALD403, Intended for the Prenvetion of Migraine. Neurology 2017 ; 88 : P2.155

[60] Diamond ML, Lipton R, Horblyuk R et al. Early Impact of Eptinezumab on the Health-Related Quality of loge (HRQoL) of Patients with Episodic or Chronic Migraind : SF-36 Analysis Across the Spectrum of Migraine. P.10-0252, ANN 2019

[61] Winner P, McAllister P, Kassel E et al. Eptinezumab Reduces Migraine Frequency Within the First Month After Treatment in Patients with Episodic or Chronic Migraine. P10-23. ANN 2019

[62] https://www.researchgate.net/figure/Primary-endpoint-Change-from-baseline-to-week-12-in-mean-monthly-migraine-days-full_fig3_340140104 (dernière consultation le 06/04/21)

[63] Goadsby, P et al, A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. N Engl Jmed 2017 ; 337 : 2123-32

[64] Uwe Reuter et al. AAN 2019

[65] Reuter U, Schwedt TJ, Kundrow D et al.Long terme Efficacy of Erenumab in Patients With Episodic Migraine Who Have Failed Prior Preventive Migraine Therapies. P10-020. ANN 2019

[66] Reuter U, Schwedt TJ, Kundrow D et al.Long terme Efficacy of Erenumab in Patients

With Episodic Migraine Who Have Failed Prior Preventive Migraine Therapies. P10-020. ANN 2019

[67] Reuter U, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. Lancet. 2018 ; 392 : 2280-87

[68] Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet et al. Assessment of the Efficacy of Erenumab During the Open-label Treatment (13-24 Weeks) of Subjects With Episodic Migraine Who Failed 2-4 Prior Prenventive Treatments : Results of the LIBERTY Study. Poster 10-002. ANN 2019

[69] Tepper SJ, Ashina M, Reuter U et al. Assessment of the Long-term Safety and Efficacity of Erenumab During Open-label Treatment in Patients With Chronic Migraine. ANN 2019. P.10-016

[70] Blaiss CA, Stevanovic D, Cohen JM et al. Quarterly. Administration of Fremanezumab Does Not Show « Wearing Off » Effect During the Third Month After Injection. P2.013. ANN 2019

[71] Detke HC, Goadsby PJ, Wang S et al. Galcanezumab in chronic migraine : The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology 2018 11 ; 91

[72] https://francais.medscape.com/voirarticle/3606615 (dernière consultation le 02/02/21)

[73] Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM et al. Safety, tolerability, and afficacy of TEV48125 for preventive tratment of chronic migraine : a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b sutdy. Lancet Neurol 2015 ; 14 : 1081-9

[74]

[75] Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings ELH et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic : a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Neurol 2014 ; 13:885-92

[76] Sun H, Dodick DW, Silberstein S et al.Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol 2016 ; 15 = 382-90

[77] Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein S 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 ;

13 : 1100-7

[78] Bigal ME, Edwinsson L, Rapoport AM et al. Safety, tolerability, and afficacy of TEV48125 for preventive tratment of chronic migraine : a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b sutdy. Lancet Neurol 2015 ; 14 : 1091-100.

[79]

[80] Recorber A, Kuburas A ? Zhang Z et al. Role of calcitonin gene-related peptide in light-aversive behavior : implications for migraine. J Neurosci 2009 ; 29 : 8798-804

[81] Recorber A, Kaiser EA, Kuburas A, Russo AF. Induction of multiple photophobic behaviors in a transgenicmouse sensitized to CGRP. Neuropharmacology 2010 ; 58 : 156-65

[82]

[83] Schulman EA, Peterlin BL, Lake AE 3rd et al. defining refractory migraine : result of the RHSIS survey of American Headache Society members. Headache 2009 ; 49 : 509-18

[84] Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. Nat Rev Neurol 2013 ; 9 : 637-44

[85] Tozzi A, de Lure A, Di Flippo M et al. Critical rôle of calcitonin gene-related peptide receptors in cortical spreading depression. Proc Natl Acad Sci USA 2012 ; 109 : 18985-90.

[86] shatillo A, Koroleva K, Giniatullina R et al. Cortical spreading depression induces oxidative stress in the trigeminal nociceptive system ; Neuroscience 2013 ; 253 : 341-9

[87] BrainSD,Grant AD. Vascular actions of calcitorin gene-related peptide and adrenomedullin, Physiol Rev 2004 ; 84 : 903-34

[88] Bigal ME, Walter S, Rapport AM. Calcitorin Gene-Related Peptide CGRP and migraine. Current understanding and state of develoment. Headache 2013 ; 53 : 1230-44

[89] Benarroch EE.CGRP ; Sensory neuropeptide with multiple neurologic implications. Neurology 2011 ; 77 : 281-7

[90] Morara S, Rosina A, Provini L et al Calcitorin gène-related peptide receptor expression in the neurones and glia of developing rat cerebellum ; an autoradiographic and immunohistochemical analysis. Neuroscience 2000 ; 100 : 381-91.

[91] Tfelt-Hansen P Site of effect of LY2951742 for migraine prophylaxis. Lancet Neurol 2015 ; 14 : 31-2.) (Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings LH et al. Site of effet LY2951742 for migraine prophylaxis. Authors' reply. Lancet Neuro 2015 ; 14 : 32-3

[92] Goadsby PJ, Holland PR. Migraine Therapy : Current Approaches and New Horizons. Neurotherapeutics. 2018 ; 15 : 271-3

[93] Bustuchina Vlaicu M. Céphalées et migraine. Nouvelles thérapies. Les techniques de neurostimulation. Neurologies 2018 ; 21 : 208-16

Université de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille

3 rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03 20 96 40 40
http://pharmacie.univ-lille.fr/

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LECLERCQ Inès INE : 09070516550K

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 16 (jour) 06 (mois) 2021 (année) à 17h00 Amphithéâtre ou salle : Amphi Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

REÇU le 26 MAI 2021 Rep

Avis du directeur de thèse

Nom : DINE Prénom : Thierry

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 7/5/21
Signature:

Avis du président du jury

Nom : GRESSIER Prénom : Bernard

☐ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Professeur B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Date : 08/05/21
Signature:

Décision du Doyen

☒ Favorable

☐ Défavorable

Le 21/6/21

Le Doyen

B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2020

Scanné avec CamScanner

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2020/2021

Nom : LECLERCQ

Prénom : Inès

Titre de la thèse : Les anticorps anti-CGRP dans le traitement de la migraine

Mots-clés : Migraine, anticorps monoclonaux, CGRP, santé publique, traitement, innovation

Résumé : La migraine est une maladie chronique très fréquente, dont l'impact sur l'activité professionnelle et la qualité de vie peut être invalidant. C'est un enjeu de santé publique majeur. Les conséquences socio-économiques ne sont pas négligeables.
Jusqu'à présent, les thérapeutiques utilisées en prophylaxie ont une efficacité limitée et des effets indésirables fréquents, souvent cause d'une mauvaise observance des patients, voire d'un arrêt du traitement.
Une nouvelle classe de médicaments, les anticorps monoclonaux anti-CGRP, représente une avancée majeure dans la prise en charge des migraines sévères, réfractaires aux autres traitements. Cependant, ces thérapeutiques ne sont pas encore remboursées, faute d'essai thérapeutique sur l'ASMR.

<u>Membres du jury</u> :

Président : Professeur Gressier Bernard

Professeur de Pharmacologie à la faculté de

Pharmacie de Lille, PU-PH à Armentières

Directeur de thèse : Professeur Thierry Dine

Professeur de Pharmacie clinique à la faculté de

Pharmacie de Lille, PU-PH au GHLH

Membre extérieur : Docteur Nicolas Bilbaut

Neurologue à la clinique Ambroise Paré à Saint-Omer