

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 1^{er} Avril 2022
Par Mme Laure DEAN**



**LA MIGRAINE : FARDEAU DE LA MALADIE,
NOUVEAUX TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES
INNOVANTS ET ACCES AU MARCHÉ
(EXEMPLE D'AIMOVIG)**

Membres du jury :

Président : Professeur **Bernard Gressier**, Professeur des Universités - Praticien Hospitaliers en Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Professeur **Anne-Catherine Perroy** - Professeur des Universités en Législation et Déontologie pharmaceutique à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Docteur **Stéphanie Durlin** - Consultante en Affaires Réglementaires et Pharmaceutiques à Paris

| | | |
|---|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 1/9 |

| REDACTION | VERIFICATION | APPROBATION |
|---|--|----------------------------------|
| Audrey Hennebelle Assistante de direction | Cyrille Porta Responsable des Services | Delphine Allorge Doyen |

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S



Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE



| | | |
|---|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 2/9 |

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)



| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|--------------|-----------|--|-------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie | 82 |
| M. | DÉCAUDIN | Bertrand | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie | 82 |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie - Virologie | 82 |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | ODOU | Pascal | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | POULAIN | Stéphanie | Hématologie | 82 |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | STAELS | Bart | Biologie cellulaire | 82 |

Professeurs des Universités (PU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|--------------|-------------|--|-------------|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie | 87 |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | CHAVATTE | Philippe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | COURTECUISSÉ | Régis | Sciences végétales et fongiques | 87 |

| | | |
|---|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 3/9 |

| | | | | |
|-----|---------------|-----------------|---|----|
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Biophysique - RMN | 85 |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DEPREZ | Benoît | Chimie bioinorganique | 85 |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie | 86 |
| M. | ELATI | Mohamed | Biomathématiques | 27 |
| M. | FOLIGNÉ | Benoît | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie analytique | 85 |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | GOOSSENS | Jean-François | Chimie analytique | 85 |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie | 86 |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques | 26 |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | LESTRELIN | Réjane | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | MELNYK | Patricia | Chimie physique | 85 |
| M. | MILLET | Régis | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne | Biochimie | 87 |
| Mme | PERROY | Anne-Catherine | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | ROMOND | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie | 86 |
| M. | SERGHERAERT | Éric | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie industrielle | 85 |

| | | |
|---|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 4/9 |



| | | | | |
|-----|----------|----------|------------------------------|----|
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | WILLAND | Nicolas | Chimie organique | 86 |

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)



| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|-----------------|---|-------------|
| M. | BLONDIAUX | Nicolas | Bactériologie - Virologie | 82 |
| Mme | DEMARET | Julie | Immunologie | 82 |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | LANNOY | Damien | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | ODOU | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie | 82 |

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)



| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------------|--------------|--|-------------|
| M. | AGOURIDAS | Laurence | Chimie thérapeutique | 85 |
| Mme | ALIOUAT | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | ANTHÉRIEU | Sébastien | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie | 87 |
| M. | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 85 |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie - Virologie | 87 |
| M. | BELARBI | Karim-Ali | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | BERTHET | Jérôme | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie | 87 |

| | | |
|---|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 5/9 |

| | | | | |
|-----|--------------------|-----------------|--|----|
| M. | BOCHU | Christophe | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie | 86 |
| M. | BOSC | Damien | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie | 87 |
| Mme | CARON-HOUDE | Sandrine | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | CARRIÉ | Hélène | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | CHARTON | Julie | Chimie organique | 86 |
| M. | CHEVALIER | Dany | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie analytique | 85 |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques | 85 |
| M. | DHIFLI | Wajdi | Biomathématiques | 27 |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire | 87 |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | FARCE | Amaury | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | FLIPO | Marion | Chimie organique | 86 |
| M. | FURMAN | Christophe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie | 87 |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie | 87 |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle | 85 |

| | | |
|---|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 6/9 |

| | | | | |
|-----|-----------------|---------------|--|----|
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie | 86 |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie | 87 |
| M. | KAMBIA KPAKPAGA | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | KARROUT | Younes | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie | 87 |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | LELEU | Natascha | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LOINGEVILLE | Florence | Biomathématiques | 26 |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie | 86 |
| M. | MOREAU | Pierre-Arthur | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques | 85 |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie | 85 |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie | 87 |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques / Innovations pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Chimie thérapeutique | 86 |
| Mme | RIVIÈRE | Céline | Pharmacognosie | 86 |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie | 86 |

| | | |
|---|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 7/9 |

| | | | | |
|-----|------------|-----------|----------------------------------|----|
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie | 87 |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie | 87 |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Chimie organique | 86 |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | YOUS | Saïd | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques | 85 |



Professeurs certifiés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

Professeurs Associés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|----------|------------|----------------------------------|-------------|
| M. | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |

Maîtres de Conférences Associés

| | | |
|---|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 8/9 |



| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|------------|--|-------------|
| Mme | CUCCHI | Malgorzata | Biomathématiques | 85 |
| M. | DUFOSSEZ | François | Biomathématiques | 85 |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85 |
| M. | GILLOT | François | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | MITOUMBA | Fabrice | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 86 |
| M. | PELLETIER | Franck | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques | 85 |

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|----------|-----------|--|-------------|
| Mme | CUVELIER | Élodie | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | GRZYCH | Guillaume | Biochimie | 82 |
| Mme | LENSKI | Marie | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | HENRY | Héloïse | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | MASSE | Morgane | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|---------|---|-------------|
| Mme | GEORGE | Fanny | Bactériologie - Virologie / Immunologie | 87 |
| Mme | N'GUESSAN | Cécilia | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | RUEZ | Richard | Hématologie | 87 |

| | | |
|---|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 9/9 |

| | | | | |
|----|----------|--------|-----------------------|----|
| M. | SAIED | Tarak | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | SIEROCKI | Pierre | Chimie bioinorganique | 85 |

Enseignant contractuel

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|------|-------------|---------|---|
| M. | MARTIN MENA | Anthony | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

| Version | Modifié par | Date | Principales modifications |
|---------|-------------|------------|---------------------------|
| 1.0 | | 20/02/2020 | Création |
| 2.0 | | 02/01/2022 | Mise à jour |
| | | | |

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

Je tiens à remercier dans un premier temps Madame le Professeur Anne-Catherine Perroy, qui a accepté d'être ma directrice de thèse, pour sa disponibilité, son suivi et son implication mais surtout ses judicieux conseils pour la réalisation de cette thèse.

Je remercie Monsieur le Professeur Gressier de me faire l'honneur de présider cette thèse.

À Madame Stéphanie Durlin, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'avoir aidé dans la réalisation de celle-ci.

Je souhaite également remercier Paul, mon conjoint, et soutien de tous les jours.

Je tiens également à remercier mes parents, mes sœurs et mon frère et ainsi que le reste de ma famille, qui ont toujours été là pour moi.

Pour finir, je souhaite sincèrement remercier tous mes amis qui ont été présents durant mes années de pharmacie, pour leur soutien lors des moments difficiles mais aussi tous les moments de joie et de rire partagé.

**LA MIGRAINE : FARDEAU DE LA MALADIE,
NOUVEAUX TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES
INNOVANTS ET ACCES AU MARCHE
(EXEMPLE D'AIMOVIG)**

Table des matières

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 3 |
| PARTIE I : LA MIGRAINE | 5 |
| I. Classification de la migraine | 6 |
| 1. La migraine sans aura | 7 |
| 2. La migraine avec aura | 8 |
| 3. La migraine chronique | 9 |
| 4. Le diagnostic | 10 |
| 5. Le diagnostic différentiel | 11 |
| II. Signes cliniques de la migraine | 13 |
| 1. Les facteurs déclenchants | 15 |
| 2. Les prodromes et les postdromes | 16 |
| 3. L'aura (3) (10) (11) (12) | 16 |
| 4. La céphalée | 18 |
| III. Physiopathologie de la migraine | 19 |
| 1. Le caractère génétique | 20 |
| 2. L'origine des crises (11) (12) | 20 |
| 3. L'origine de la céphalée (11) (15) | 21 |
| IV. Epidémiologie de la migraine | 24 |
| V. Coût et impact sociétal de la migraine | 26 |
| PARTIE II : Prise en charge actuelle de la migraine | 30 |
| I. Les traitements de crise de la migraine | 32 |
| 1. Les traitements non spécifiques | 32 |
| 2. Les traitements spécifiques | 35 |
| 3. Stratégie thérapeutique des traitements de crise | 40 |
| II. Les traitements de fond de la migraine | 44 |
| 1. Les traitements médicamenteux | 46 |
| 2. La stratégie thérapeutique du traitement prophylactique | 51 |
| 3. Les traitements de fond non médicamenteux de la migraine | 53 |
| III. Cas particuliers du traitement de la migraine | 57 |
| 3. Les céphalées médicamenteuses | 59 |
| PARTIE III : L'INNOVATION THERAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA MIGRAINE | 62 |
| I. Le CGRP comme cible dans le traitement de la migraine | 63 |
| 1. Le rôle du CGRP dans la physiopathologie de la migraine | 63 |
| 2. Les gépants dans le traitement de crise de la migraine | 65 |

| | |
|---|------------|
| 3. Les anticorps monoclonaux ciblant le CGRP ou son récepteur dans le traitement prophylactique de la migraine..... | 68 |
| II. Les ditans, agonistes du récepteur 5-HT1F | 73 |
| III. Les anticorps monoclonaux ciblant le polypeptide activateur de l'adénylate-cyclase pituitaire (PACAP)..... | 75 |
| IV. Les canaux ioniques TRP dans la migraine..... | 78 |
| 1. Le TRPV1 | 78 |
| 2. Le TRPV4 | 79 |
| 3. Le TRPM8..... | 80 |
| 4. Le TRPA1 | 81 |
| PARTIE IV : EVALUATION DES TRAITEMENTS INNOVANTS DANS LA PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE AUPRES DE LA HAS : EXEMPLE D'AIMOVIG®..... | 84 |
| I. Les études cliniques d'Aimovig® | 86 |
| 1. Migraine chronique : Étude de phase II (20120295 ou Étude 1)..... | 86 |
| 2. Migraine épisodique : Etudes STRIVE & ARISE..... | 88 |
| 3. Migraine épisodique chez les patients en échec à au moins deux traitements antérieurs : étude LIBERTY | 89 |
| II. L'évaluation d'Aimovig® par la Commission de la Transparence | 91 |
| 1. Aimovig® | 93 |
| 2. Contexte de la demande d'inscription d'Aimovig®..... | 94 |
| 3. L'avis de la Commission de la Transparence..... | 96 |
| III. La négociation de prix d'Aimovig® | 101 |
| 1. L'avis d'efficience de la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) (article R161-71-3 du CSS)..... | 101 |
| 2. La fixation du prix..... | 106 |
| CONCLUSION | 109 |
| BIBLIOGRAPHIE | 113 |

INTRODUCTION

La migraine touche directement plus d'un milliard de personnes dans le monde ce qui fait d'elle la maladie neurologique la plus fréquente (1).

La crise de migraine est caractérisée par des maux de tête récurrents d'intensité modérée à sévère accompagnée par une multitude d'autres symptômes tels que nausées, vomissements, photophobie et phonophobie et sa survenue est dépendante de facteurs favorisants très variés.

Extrêmement invalidante, la migraine est hétérogène en durée, en sévérité et en fréquence.

Il s'agit d'une pathologie impliquant un lourd retentissement familial, social et professionnel. En effet, dans le Global Burden Of Disease Study de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2016, la migraine était classée 2^{ème} maladie la plus invalidante en termes d'années perdues, devant d'autres maladies chroniques de gravité reconnue comme le diabète (2).

Connue depuis des siècles, la migraine présente néanmoins une physiopathologie encore compliquée à établir. Insuffisamment reconnue, sous diagnostiquée ou mal traitée, cette maladie peut donc être difficilement prise en charge.

Une avancée majeure dans le traitement de la migraine a émergé dans le début des années 90 avec l'introduction des agonistes aux récepteurs 5-HT_{1B/D} appelés triptans. Néanmoins, cette classe de médicaments présente des limites tels qu'un soulagement de la douleur incomplet ou irrégulier.

Les triptans, représentant l'unique classe de médicaments spécifiquement conçue, développée et approuvée pour le traitement de crise de la migraine depuis ces 20 dernières années, constituent le « standard of care » pour le traitement de la crise de migraine, si bien que les patients non répondeurs se retrouvent en errance thérapeutique.

Face à ce besoin médical important dans une pathologie très invalidante et coûteuse pour la société, la migraine continue de susciter l'intérêt des chercheurs pour développer de nouvelles voies thérapeutiques tels que les anticorps monoclonaux anti-CGRP.

Dans une première partie, nous présenterons une approche globale de la migraine en nous intéressant aux mécanismes physiopathologiques, aux symptômes et à l'impact de la migraine sur la qualité de vie du patient ainsi que l'impact sociétal (**Partie I**). Dans une seconde partie, nous réaliserons un état des lieux des traitements actuels de crise et de fond disponibles sur le marché mais aussi les méthodes alternatives utilisées pour soulager ou diminuer les crises (**Partie II**). Dans une troisième partie, nous verrons les différentes voies thérapeutiques innovantes dans le traitement de la migraine avec un accent sur les anticorps anti-CGRP (**Partie III**). Enfin, en quatrième partie, nous nous pencherons sur une classe de traitement prophylactique innovante : les anticorps anti-CGRP avec l'exemple d'Aimovig®, son évaluation par la HAS et la fixation de son prix (**Partie IV**).

PARTIE I : LA MIGRAINE

Dans une première partie, la classification de la migraine par *l'International Classification of Headache Disorders* sera définie en tenant compte de la migraine avec et sans aura, de la migraine chronique et de leurs différents diagnostics (I). Ensuite, les caractéristiques cliniques comprenant les facteurs déclenchants, les différentes phases de la migraine tels que les prodromes et post-dromes, l'aura et la céphalée seront décrits (II) et expliqués dans le cadre de l'analyse de la physiopathologie de la migraine (III). Enfin, nous expliquerons comment la migraine est devenu un problème de santé publique de par son épidémiologie (IV) et son impact sociétal (V).

I. Classification de la migraine

Longtemps mal définie, la migraine a fait l'objet d'une classification nosographique ICDH (*International Classification of Headache Disorders*) établie par l'IHS (*International Headache Society*). Cette classification ICDH propose des critères diagnostiques pour les différentes formes de céphalées primaires et secondaires et définit la migraine comme étant une **céphalée primaire fréquente et invalidante**.

Selon la classification issue de la troisième version publiée en 2018 de l'ICDH (ICDH-3) (3), la migraine peut se présenter sous deux formes cliniques principales :

- ICDH-3 Code 1.1 : « *La migraine sans aura est un syndrome clinique caractérisé par des maux de tête avec des caractéristiques spécifiques et des symptômes associés* ».
- ICDH-3 Code 1.2 : « *La migraine avec aura est principalement caractérisée par des symptômes neurologiques focaux transitoires qui précèdent habituellement ou accompagnent la céphalée* ».

Il arrive également que certains patients présentent une phase prodromique, survenant des heures ou des jours avant la céphalée, et/ou une phase postdromique au moment de la résolution de la crise de migraine. Ces phases comprennent différents symptômes tels que l'hyperactivité, l'hypoactivité, la dépression, les envies spécifiques de certains aliments, bâillements répétitifs, fatigue et raideur et/ou douleur au niveau du cou.

Lorsqu'un patient répond à un critère de plus d'un type, sous-type ou sous-forme de migraine, tous doivent être diagnostiqués et codés. A titre d'exemple, un patient présentant des attaques fréquentes avec aura mais aussi quelques attaques sans aura doit être codé comme 1.1 *Migraine avec aura* et 1.2 *Migraine sans aura*.

En premier lieu sera définie la migraine sans aura (1), puis la migraine avec aura (2) et enfin la migraine chronique (3). Ensuite, le diagnostic de la migraine (4) et le diagnostic différentiel (5) seront décrits selon les recommandations de l'ICDH.

1. La migraine sans aura

D'après l'IHS, la clinique de la migraine sans aura se définit comme « des céphalées récurrentes se manifestant par crises de **4 à 72 heures**. Les caractéristiques typiques de ces céphalées sont une **douleur unilatérale**, de type **pulsatile**, d'intensité **modérée à sévère** mais également une aggravation par l'activité physique de routine et une association à des symptômes tels que des **nausées** et/ou **vomissements**, la **photophobie** et la **phonophobie** ».

De plus, la migraine sans aura doit répondre aux cinq critères suivants :

- A. Au moins cinq crises correspondant aux critères B à D.
- B. Durée de la crise de migraine de 4 à 72 heures (non traitée ou traitée sans succès)
- C. Céphalée présentant au moins deux des caractéristiques suivantes :
 - 1. Unilatérale
 - 2. Type Pulsatile
 - 3. Intensité de la douleur modérée à sévère
 - 4. Accentuée par l'activité physique de routine ou limitant cette dernière (marcher, monter les escaliers...)
- D. Céphalée accompagnée d'au moins une des manifestations suivantes :
 - 1. Nausée et/ou vomissement
 - 2. Photophobie et phonophobie
- E. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de ICDH-3

La migraine sans aura représente 80 à 90% des crises migraineuses.

Le diagnostic d'une première crise est par définition impossible car il ne pourra reposer sur des éléments de comparaison avec le passé. Tous les critères ne pouvant pas être réunis, le médecin pourra alors effectuer une imagerie cérébrale afin d'éliminer une céphalée secondaire.

Les femmes souffrant de crises de migraine en association avec leurs cycles menstruels sont majoritairement sans aura. Les crises menstruelles seront généralement plus longues et accompagnées de nausées plus sévères que les crises sans association au cycle menstruel.

2. La migraine avec aura

La migraine avec aura est définie selon l'IHS comme « *crises récurrentes, durant plusieurs minutes, de symptômes visuels, sensoriels ou autres symptômes unilatéraux entièrement réversibles du système nerveux central qui se développent habituellement graduellement et sont habituellement suivis de céphalées et de symptômes de migraine associés.* »

Les critères diagnostic de la migraine avec aura sont :

- A. Au moins deux crises répondant aux critères B et C
- B. Présence d'un ou plusieurs des symptômes d'aura suivants, totalement réversibles :
 - 1. Visuel
 - 2. Sensitif
 - 3. Parole et/ou langage
 - 4. Moteur
 - 5. Tronc cérébral
 - 6. Rétinien
- C. Répondant à au moins trois des six caractéristiques suivantes :
 - Au moins un symptôme de l'aura se développe progressivement en ≥ 5 minutes
 - Deux ou plusieurs des symptômes de l'aura surviennent successivement
 - Chaque symptôme de l'aura dure 5 à 60 minutes
 - Au moins un symptôme de l'aura est unilatéral
 - Au moins un symptôme de l'aura est positif
 - L'aura est accompagnée ou suivie dans les 60 minutes par une céphalée
- D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de ICDH-3

La migraine avec aura est plus rare que la migraine sans aura : elle ne représente que **20%** des crises migraineuses.

De plus, il est possible pour de nombreux patients souffrant de crises de migraine avec aura de présenter parallèlement des crises de migraine sans aura.

3. La migraine chronique

Selon l'IHS, est considéré comme migraineux chronique un patient présentant des céphalées survenant sur **quinze jours par mois** ou plus pendant **plus de trois mois**, qui, sur au moins **huit jours par mois**, présente les caractéristiques de la migraine.

Les critères diagnostiques de la migraine chronique sont :

- A. Céphalées survenant sur quinze jours par mois ou plus pendant plus de trois mois, et répondant aux critères B et C
- B. Survenant chez un patient ayant eu au moins cinq attaques remplissant les critères B-D pour 1.1 *Migraine sans aura* et/ou les critères B et C pour 1.2 *Migraine avec aura*
- C. Sur huit jours par mois pendant plus de trois mois, remplissant l'une des conditions suivantes :
 - 1. Critère C et D pour 1.1 *Migraine sans aura*
 - 2. Critère B et C pour 1.2 *Migraine avec aura*
 - 3. Que le patient pense à une migraine au début et qu'elle soit soulagée par un triptan ou un dérivé de l'ergot
- D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de ICDH

4. Le diagnostic

Il n'existe pas de test spécifique pour diagnostiquer une migraine. Pour qu'un diagnostic exact soit fait, un médecin généraliste doit avoir identifié un modèle de céphalées récurrentes accompagnées des symptômes associés.

De plus, une étude des critères de l'IHS pour diagnostiquer une migraine a montré que les critères avaient une excellente spécificité mais une sensibilité de 50%, probablement due aux critères restrictifs. L'utilisation des cinq critères les plus prédictifs de la migraine représente 95% de sensibilité et 78% de spécificité. La présence de trois de ces cinq critères est prédictive de la migraine et la présence de quatre des cinq critères est considérée comme hautement prédictive (4).

Les crises de migraine peuvent être imprévisibles, apparaissant parfois sans symptômes associés, c'est pourquoi un diagnostic correct ne peut se faire dans l'immédiat mais nécessite plusieurs mois.

Il est préconisé de suivre les recommandations de la Société Française d'Etude des Migraines et des Céphalées (2013), adaptées de l'IHS, sur la base d'un consensus d'experts :

- « Thème des recommandations » : migraine **probable** sans aura, migraine **typique** sans aura et migraine avec aura
- « Il est recommandé d'utiliser les critères diagnostiques de l'IHS »
- Le diagnostic de la migraine est clinique et repose sur le trépied clinique suivant (accord professionnel) :
 - Une évolution par crises récurrentes séparées par des intervalles libres de toute douleur
 - Des caractéristiques sémiologiques propres
 - Un examen clinique normal
- Migraine sans aura stricte : les cinq critères A, B, C, D et E de l'IHS sont retrouvés
- Migraine sans aura probable : un des critères A, B C ou D n'est pas rempli en totalité.

Les critères de l'IHS, assez restrictif, ne permettent pas le diagnostic de tous les cas de migraine. Pour ne pas priver certains patients d'une prise en charge adaptée, il est donc recommandé d'utiliser l'appellation « migraine probable » pour les patients remplissant l'ensemble des critères diagnostiques à l'exception d'un seul.

5. Le diagnostic différentiel

Les trois symptômes typiques d'une migraine sont visuels à 90%, sensitifs et aphasiques. La migraine doit être distinguée de la céphalée de tension qui est une céphalée plus diffuse, non pulsatile, non aggravée par l'effort, moins intense, sans signes digestifs, parfois accompagnée de photophobie et phonophobie, mais pas les deux en même temps. Un même patient peut souffrir de migraine et de céphalée de tension.

De plus, du fait de la ressemblance des symptômes, deux diagnostics peuvent être posés à tort face à une crise de migraine (5):

- Une « sinusite » lorsque la douleur siège en frontal ou au niveau de la pommette
- Une « névralgie d'Arnold » lorsque la douleur débute dans la région occipitale et s'étend en avant en hémicrânie.

Enfin, il ne faut pas confondre la migraine avec la céphalée de tension qui est une céphalée sans traits distinctifs et sans les symptômes caractéristiques qui définissent la migraine. La céphalée de tension est en général bilatérale et peut durer trente minutes jusqu'à sept jours. Les crises sont d'intensité modérée à sévère mais n'empêchent pas les activités du quotidien et ne s'aggravent pas lors de l'activité physique. Les patients souffrant de céphalée de tension évoquent une constriction autour de leur tête et aucune association avec des nausées ou vomissements. Néanmoins, la phonophobie et la photophobie peuvent être présentes.

Pour aider à poser le diagnostic d'une migraine, il peut être utile de conserver un journal relatant les crises de migraine et incluant la date, l'heure, l'activité faite lorsque la migraine a débuté, la durée, les symptômes associés et les médicaments pris.

Il est important de garder une trace de la typologie d'antidouleurs absorbés et de la fréquence des prises.

Pour finir, les causes plus graves de céphalées devront toujours être prises en considération telles que l'anévrisme ou l'artérite à cellules géantes (artérite temporale). En effet, ces pathologies extrêmement sévères peuvent causer le décès du patient si le diagnostic et/ou le traitement est différé.

Les symptômes suggérant une cause secondaire sérieuse de céphalée sont (4):

- Changements dans l'intensité, la fréquence, la tendance des céphalées déjà existantes
- Céphalées quotidiennes ou continues
- Céphalées liées à l'effort ou à la position
- Céphalées associées à un changement de personnalité ou d'état mental
- Céphalées causées par la toux, les éternuements ou la flexion
- Céphalées causées par l'exercice ou l'orgasme
- Céphalées sortant du sommeil le patient
- Céphalées devenant réfractaires au traitement précédemment efficace
- Douleur à la mâchoire (claudication)
- Aura de la migraine commençant ou persistant après que la céphalée se soit dissipée
- Nouvelle apparition de céphalée après 50 ans
- Douleur persistante d'un côté de la tête sans aucune attaque controlatérale
- Traumatisme crânien antérieur
- Augmentation rapide de la fréquence des céphalées
- Engourdissement subjectif ou picotements incompatible avec l'aura sensorielle de la migraine
- Apparition soudaine et explosive de maux de tête avec progression rapide de quelques secondes à quelques minutes
- Empire avec la manœuvre de Valsalva
- Pire céphalée de la vie du patient

En illustration, l'apparition d'un nouveau profil de céphalée, la claudication de la mâchoire sont des symptômes très prédictifs de l'artérite à cellules géantes. Il faut donc se montrer prudent et attentif lors du diagnostic de la migraine.

II. Signes cliniques de la migraine

La migraine est une maladie dont le diagnostic ne repose que sur la clinique. La connaissance des signes cliniques que peut présenter un patient souffrant de migraine est donc primordiale pour le praticien.

La migraine peut être décomposée en quatre phases caractérisant et distinguant les changements physiologiques qui se produisent au début d'une crise de migraine : ceux responsables de la céphalée et ceux qui participent au processus de rétablissement.

- Les prodromes
- L'aura
- La céphalée
- Les post-dromes ou phase de récupération

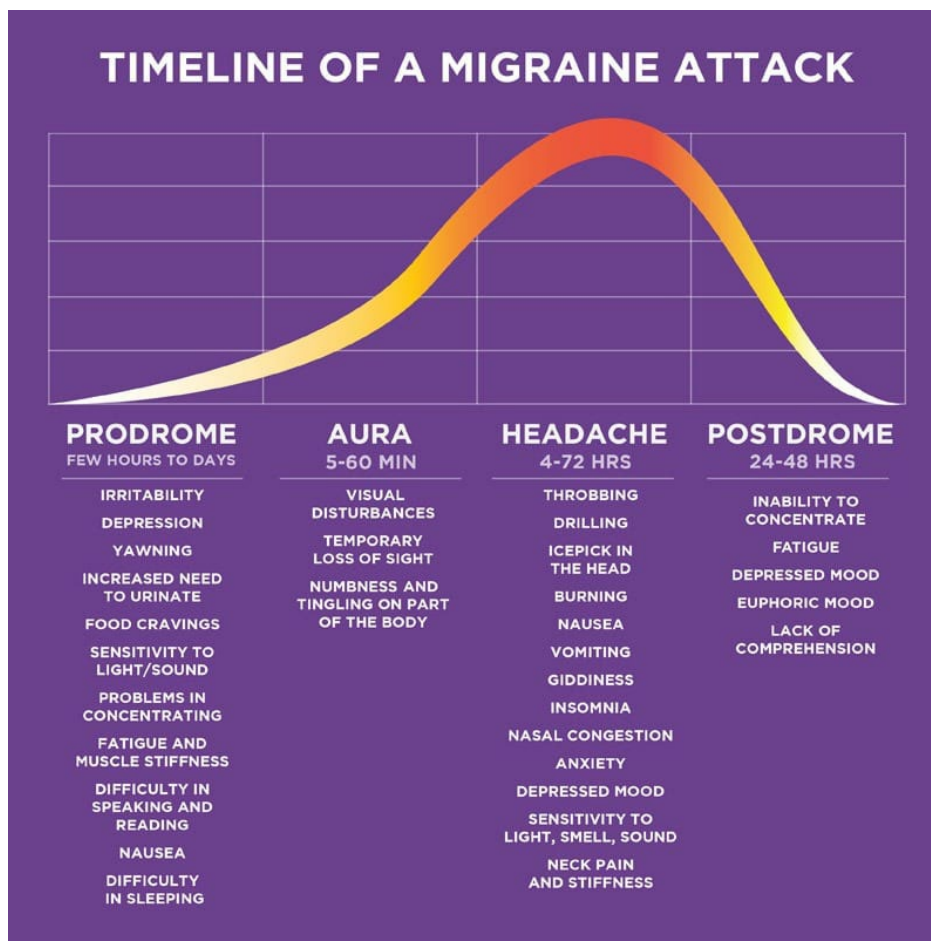


Figure 1 : Les différentes phases d'une crise de migraine – American Migraine Foundation (6)

Les différentes phases de la migraine peuvent se produire dans un ordre séquentiel linéaire, cependant, dans la plupart des cas, les phases de la migraine présentent un chevauchement significatif. De plus, certains symptômes peuvent se révéler constants dans l'évolution de la migraine telles que la fatigue ou la diminution de concentration (7).

Dans cette partie, on décrira dans un premier temps les différents types de facteurs déclencheurs d'une crise de migraine (1), suivis des prodromes et des post-dromes (2) et l'aura et ses différentes formes (3). Enfin, la céphalée sera définie (4).

1. Les facteurs déclenchants

Beaucoup de facteurs ont été suspectés comme déclencheur de crise de migraine tels que (8):

- Les **facteurs émotionnels** : le stress, l'anxiété, la tension, un choc, une dépression, une excitation.
- Les **facteurs environnementaux** : lumière trop vive, écran de télévision ou d'ordinateur, tabac, bruits intenses, changements de climat (humidité ou température très froide), fortes odeurs, atmosphère étouffante.
- Les **facteurs hormonaux** : certaines femmes souffrent de migraine lors de leur période menstruelle, ce qui est probablement dû aux changements de niveau d'hormones tel que l'œstrogène.

Ce type de migraine se déroule en général deux jours avant la période menstruelle et jusqu'à trois jours après. De plus, certaines femmes ne souffrent de migraine exclusivement qu'à cette période et c'est pour cela que ces dernières expliquent que leurs migraines s'améliorent au moment de la ménopause, bien que la ménopause puisse déclencher ou empirer les migraines pour d'autres.

- Les **facteurs physiques** : fatigue, mauvaise qualité du sommeil, horaires de travail trop importants, mauvaise posture, tension de la nuque ou des épaules, le décalage horaire, une hypoglycémie, un exercice intense.
- Les **facteurs alimentaires** : sauter un repas, repas retardés ou irréguliers, déshydratation, alcool, café et ses dérivés, aliments spécifiques tels que le chocolat ou le citron, aliments contenant de la tyramine (certains fromages, poissons fumés, charcuterie...), de plus, certains aliments conservés à température ambiante à défaut d'être réfrigérés ou surgelés peuvent présenter une augmentation de leur niveau de tyramine.
- Les **facteurs médicamenteux** : quelques classes de somnifères, les contraceptifs combinés, les hormonothérapies substitutives (médicaments souvent associés au traitement de symptômes de la ménopause).

2. Les prodromes et les postdromes

Les prodromes peuvent être ressentis bien avant la crise de migraine chez certains patients. Ces symptômes préliminaires dont la pertinence physiopathologique et l'implication clinique ont été largement négligées, comprennent des changements dans l'humeur, une fatigue, une irritabilité, des envies alimentaires spécifiques, une raideur du cou, des bâillements répétitifs, la phonophobie...

Les prodromes peuvent survenir jusqu'à **72h avant la crise** et permettent à certains patients de prédire leur migraine (3).

La période de récupération de la céphalée s'appelle le postdrome et intervient, selon une étude, dans environ 80% des crises de migraine. Le résultat de certaines recherches portées sur cette dernière phase indique que ces symptômes caractéristiques reflètent ceux observés pendant la phase prémonitoire telles que la fatigue, les difficultés de concentration, et la raideur du cou. De nombreux patients ressentent également une légère céphalée résiduelle. Ces symptômes durent généralement **une journée après la disparition de la douleur**.

Ces symptômes persistent donc même après la fin de la céphalée, accentuant l'invalidité et l'anxiété chez certains patients. De ce fait, ils méritent d'être documenté, pourtant, ils ne sont pas encore définis dans l'ICDH (9).

3. L'aura (3) (10) (11) (12)

L'aura est définie par des symptômes neurologiques qui apparaissent avant la céphalée et qui sont complètement **réversibles**. Ces symptômes se développent progressivement, sur une période de **5 à 60 minutes** et sont le plus souvent **visuels** mais peuvent également être **sensitif** ou **touchant la parole**.

L'aura visuelle : Il s'agit de la plus fréquente des auras (représentent 90% des auras migraineuses), elle s'installe progressivement et touche les deux yeux. Elle se traduit par des **symptômes positifs** ; le scotome scintillant étant l'élément le plus caractéristique de l'aura visuelle et persiste les yeux fermés. D'autres phénomènes peuvent survenir tels que des lignes, des tâches, des points lumineux, blancs, brillants, rarement colorés mais se caractérise aussi par des **symptômes négatifs** comme une diminution du champ visuel, une vision floue ou exceptionnellement, une cécité corticale totale.

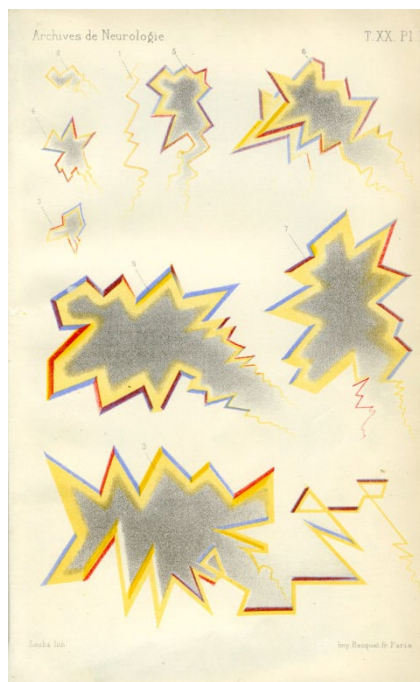


Figure 2 : Reproduction en couleurs par J. Babinsky d'auras visuelles d'après les dessins d'un patient

(Babinsky J : de la migraine ophtalmique hystérique. Arch Neural Paris 1890 ; 20 : 305-335)

L'aura sensitive : représente environ 30% des auras migraineuses et ses symptômes se manifestent le plus souvent par des engourdissements, des paresthésies unilatérales, parfois accompagnées d'hypoesthésie. Ces fourmillements ou picotements débutent principalement en distalité pour se propager en proximal et touchent généralement la main, l'avant-bras et la bouche.

L'aura phasique : correspond à des troubles du langage à type de manque de mot, et de paraphasies et de difficultés isolées de lecture. Certains patients peuvent présenter un bégaiement. L'aura phasique est plus rare et représente environ à 20% des auras.

L'aura du tronc cérébral : ne constitue que 10% des auras, c'est pourquoi on ne peut l'identifier que par un diagnostic d'exclusion grâce à une IRM/ARM cérébral, un électroencéphalogramme, une exploration des vaisseaux du cou et/ou une ponction lombaire afin d'éliminer toute autre étiologie. L'aura du tronc cérébral se manifeste par des symptômes évoquant une atteinte vertébro-basilaire : troubles visuels et sensitifs bilatéraux, vertige, ataxie, diplopie, troubles de la vigilance allant jusqu'au coma.

Bien que les symptômes visuels soient prévalents, les symptômes de l'aphasie, sensitifs ou olfactifs peuvent se produire indépendamment ou en association avec les symptômes visuels. De plus, comme d'autres symptômes de la migraine, l'apparition et les caractéristiques cliniques d'une aura pendant une crise sont variables d'un patient à l'autre.

4. La céphalée

La céphalée s'installera le plus souvent après la disparition de l'aura et s'installe généralement entre **4 et 72 heures** si elle n'est pas correctement traitée.

La phase de céphalée de la migraine est l'épisode le plus marquant de la crise pour les patients. Afin d'établir un diagnostic avec certitude, cette céphalée doit obligatoirement être accompagnée d'autres symptômes tels que la **nausée**, la **photophobie**, la **phonophobie**, la **sensibilité au mouvement** ou une **aversion pour les odeurs**.

La douleur est **unilatérale**, **pulsatile**, d'intensité **modérée à sévère** et **empire au moment d'une activité physique** (3). Elle peut également impliquer un côté de la tête puis progressivement se déplacer de l'autre côté.

L'intensité de la céphalée peut varier d'une personne à une autre et d'une crise à une autre. En effet, certaines peuvent être gérables par le patient tandis qu'une autre crise nécessitera que ce dernier reste couché dans le noir (6).

Enfin, la céphalée peut se déclarer à tout moment de la journée mais arrive plus généralement durant la nuit ou au petit matin. Il est possible qu'elle s'estompe avec le sommeil mais peut tout aussi bien persister jusqu'au réveil, le lendemain (13).

III. Physiopathologie de la migraine

La physiopathologie de la migraine est très difficile à élucider du fait de la quantité de paramètres physiologiques (humoraux, neurovégétatifs, sensoriels...) qui entre en jeu et la difficulté d'entreprendre des recherches fondamentales sur cette pathologie impossible à reproduire chez les animaux.

La multitude de facteurs déclenchants et des anomalies biologiques ou fonctionnelles et la diversité de sa présentation clinique ont donné lieu à une quantité de théories de la migraine notamment la **théorie vasculaire**.

La théorie vasculaire, élaborée en 1953 d'après les travaux d'Harold G. Wolff, explique qu'un stimulus extérieur déclencherait une vasodilatation douloureuse au niveau des artères extra-crâniennes mais aussi des vaisseaux sanguins intracrâniens et que l'aura résulterait d'une ischémie et d'une vasoconstriction. Cette théorie n'est aujourd'hui plus valable (7).

En effet, les progrès portant sur la caractérisation et le diagnostic de ses particularités cliniques ont conduit à considérer la migraine comme un trouble complexe et variable de la fonction du système nerveux plutôt qu'un simple mal de tête d'origine vasculaire.

Aujourd'hui, l'on considère que la migraine pourrait être le résultat d'une anomalie temporaire de l'activité du cerveau qui affecterait les signaux nerveux, les vaisseaux sanguins et la chimie du cerveau.

Il est également probable que la génétique soit un marqueur de susceptibilité pour déclencher une crise de migraine chez un patient à la suite d'un facteur déclencheur spécifique.

Cette partie concernant la physiopathologie de la migraine comprendra dans un premier temps le caractère potentiellement génétique de cette pathologie (1), la physiopathologie de l'origine de la crise sera ensuite expliquée (2) et enfin, on décrira l'origine de la céphalée et ses mécanismes physiopathologiques (3).

1. Le caractère génétique

Suspectée depuis plus de 200 ans, l'hyperexcitabilité neuronale anormale qui caractérise la migraine serait en rapport avec l'existence d'une composante génétique. A l'heure actuelle, plusieurs gènes de susceptibilité ont été reconnus comme favorisant l'hyperexcitabilité neuronale et expliquant l'aspect héréditaire de la migraine révélés par des études d'association pangénomiques de grande ampleur. Malgré cette avancée, l'expression de la maladie peut être influencée par les facteurs environnementaux mais aussi par leur transmission polygénique. En effet, une combinaison de mutations de plusieurs gènes est nécessaire à l'expression du phénotype migraineux chez un sujet donné.

L'héritabilité est estimée entre 33 et 57% et la migraine avec aura serait plus concernée par les facteurs génétiques que la migraine sans aura.

38 loci génétiques associés à la migraine ont été identifiés dans des études de population. Le grand nombre des gènes et leur diversité fonctionnelle explique la complexité de la contribution génétique à la migraine et la possibilité que celle-ci implique une interaction entre plusieurs gènes et facteurs épigénétiques.

De plus, une autre étude de population a montré qu'une hypercalcémie à médiation génétique au cours de la vie est associée à un risque accru de migraine (11).

Enfin, des mutations génétiques uniques ont été identifiées dans la migraine hémiplegique familiale, où la transmission est dominante. Trois gènes en particulier ont été observés : CACNA1A, ATP1A2 et SCN1A codant pour des canaux ioniques neuronaux ou gliaux et seraient responsables de l'excitabilité neuronale anormale (12). En effet, leurs mutations favorisent la dépression corticale envahissante et entraîneraient l'hyperexcitabilité corticale avec un excès de transmission glutamatergique (14).

Les mécanismes génétiques complexes potentiels de la migraine pourraient ajouter une possibilité intéressante de traitement adapté aux patients migraineux.

2. L'origine des crises (11) (12)

La phase prémonitoire de la migraine peut commencer dès 3 jours avant une migraine et permet à certains patients de prédire correctement une migraine jusqu'à 12 heures avant son apparition.

Les symptômes courants observés durant cette phase sont notamment la fatigue, les changements d'humeur, les fringales, les bâillements, la sensibilité musculaire et la photophobie indiquent l'implication de l'hypothalamus, du tronc cérébral, du système limbique et de certaines zones corticales au cours des premiers stades d'une crise.

D'après de récentes études en imagerie fonctionnelle, la phase des prodromes débiterait dans le système nerveux central et correspondraient, pour certains, à une activation dans certaines régions de l'hypothalamus des heures avant la céphalée. L'activation de ces régions et de leurs connexions au système limbique pourrait justifier le fait que la migraine est généralement provoquée par des altérations de l'homéostasie mais aussi certains prodromes comme le bâillement ou les envies alimentaires.

De plus, une modification accrue de l'activité du cortex occipital au moment de la phase des prodromes peut être corrélée à la photophobie et l'activation du tronc cérébral serait en lien avec la nausée.

En ce qui concerne l'aura migraineuse, celle-ci ferait suite à un dysfonctionnement transitoire du cortex cérébral en lien avec une **dépolarisation corticale envahissante** (DCE). La DCE est une dépolarisation extrême allant de la région occipitale vers les régions temporales, entraînant une oligohémie et favorisant la vasodilatation.

La DCE entraîne la libération des neuromédiateurs neuronaux, à l'origine de l'activation du système trigémino-vasculaire et ainsi de la céphalée.

3. L'origine de la céphalée (11) (15)

La douleur migraineuse est considérée comme due à **l'activation de la voie trigémino-vasculaire** innervant les structures intracrâniennes sensibles à la douleur telles que la dure mère, les vaisseaux sanguins cérébraux et ceux de la pie mère, les sinus veineux durs et l'œil.

La physiologie et l'anatomie bien caractérisée de la voie trigémino-vasculaire expliquent la distribution de la douleur observée dans la migraine.

Toutes ces structures sont fournies par un plexus de fibres non myélinisées qui émanent de la partie ophtalmique du nerf trigémique et des racines cervicales supérieures. Ces afférents sensoriels périphériques trigéminaux se concentrent sur les neurones de second ordre dans le complexe cervical trigéminal ce qui expliquerait la distribution propre de la douleur migraineuse : l'œil, la région péri-orbitale et les régions frontale et temporale de la tête.

De plus, l'activation du système trigémino-vasculaire par une stimulation électrique du ganglion trijumeau chez le rat provoque une libération de substance P, de neuropeptides CGRP et de neurokines A, responsables de l'inflammation des vaisseaux méningés.

Cette inflammation dite « neurogène » entrainerait une vasodilatation ainsi qu'une fuite de plasma et une libération de sérotonine dans la circulation sanguine, qui est un puissant vasoconstricteur.

En résumé, les étapes conduisant à la phase de céphalée migraineuse seraient présentées telles que :

1. Un ou plusieurs facteurs déclenchants provoquent une stimulation de l'hypothalamus. Les neurones trigéminés, qui reçoivent ce stimulus anormal, sont activés.
2. Ces neurones, innervant les artères de la dure-mère, entraînent alors la libération péri-vasculaire de neuropeptides vasoactifs (CGRP, substance P, neurokine A) dans la paroi des vaisseaux méningés.
3. Ceci provoque la libération de substances inflammatoires mais aussi la dilatation des vaisseaux méningés qui retransmettent aux neurones trigéminés un signal activateur, transmis aux noyaux du tronc cérébral. Cette activation implique le système périphérique.
4. Le signal est également transmis du trijumeau vers le thalamus, lequel sert de relais jusqu'au cortex, et c'est alors qu'on prend conscience de la douleur : c'est la sensibilisation centrale.
5. D'autres phénomènes sont observés après la libération des substances inflammatoires des neuropeptides : une modification de la perméabilité des vaisseaux méningés, une dégranulation mastocytaire, une extravasation de protéines plasmatiques pro-inflammatoires et algogènes.

6. L'activation des fibres parasympathiques du nerf facial par le système trigéminal peut également rendre compte des signes végétatifs tels que la nausée et les vomissements.

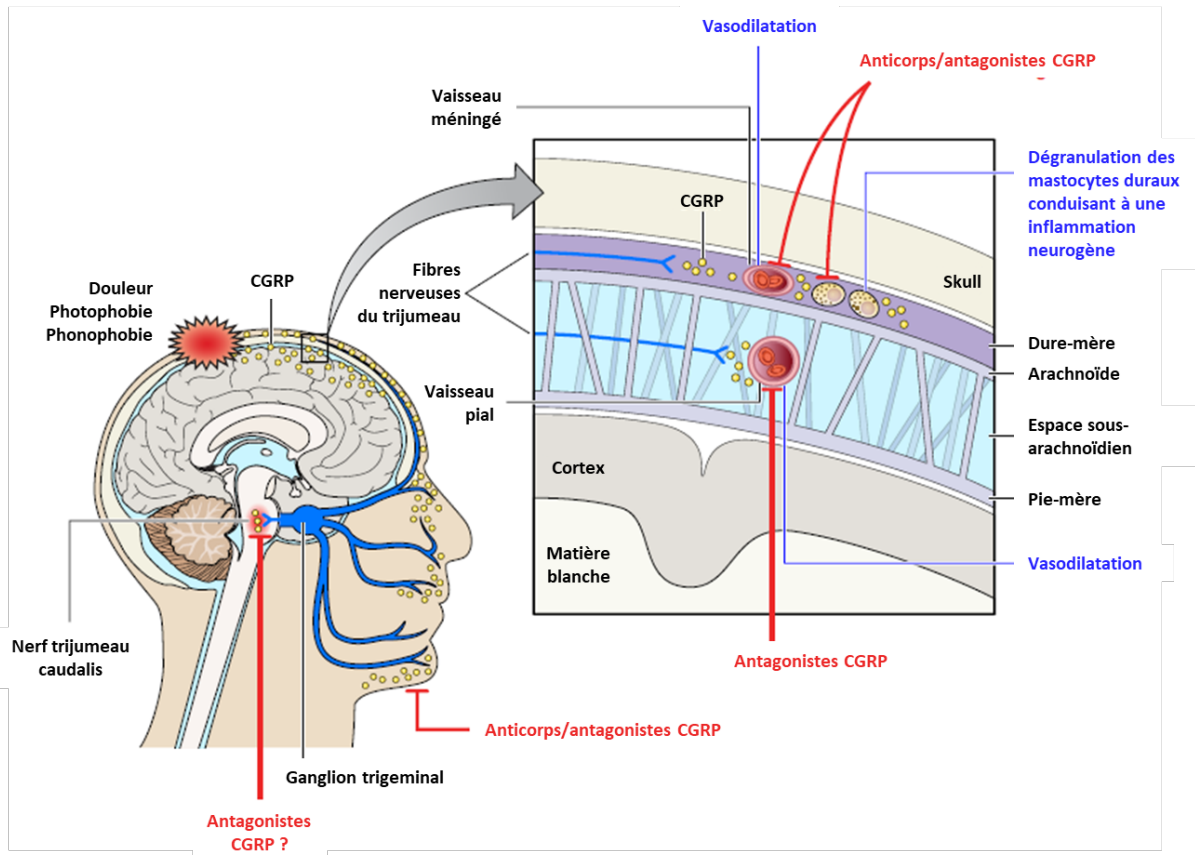


Figure 3 : Mécanisme physiopathologie de la céphalée – Russel FA et al. *Physiol Rev* 2014 ; 94 :1099.

IV. Epidémiologie de la migraine

La migraine est l'affection neurologique la plus fréquente ; 10 à 14% de la population adulte est concernée (12).

C'est également la 3^{ème} pathologie la plus fréquente au monde derrière la carie dentaire et les céphalées de tension que ce soit chez les hommes ou chez les femmes (16).

La prévalence de la migraine dépend de l'âge et du sexe. En effet, une prédominance féminine (3 femmes pour 1 homme) existe mais la migraine débute plus tôt chez les garçons que chez les filles. Elle peut se manifester à tout âge mais se déclare généralement avant 40 ans et s'améliore après 50 à 60 ans. Cependant, la maladie peut persister à un âge beaucoup plus avancé.

Aucune donnée n'est disponible pour la prévalence de la migraine chez les enfants, bien que cette prévalence ait été estimée entre 3 et 10%, sans différence entre les deux sexes selon les données internationales (17). La migraine pourra débiter dès l'âge de 1 an, et bien que pour certains patients, elle évoluera favorablement, 30 à 40% des enfants migraineux le resteront à l'âge adulte (13).

Environ 8% des patients migraineux sont atteints de migraine chronique et la prévalence dans la population globale est de 2%. Plusieurs facteurs de risque peuvent favoriser la migraine chronique comme par exemple une base de fréquence de crise de migraine importante (une par semaine), une surutilisation de médicaments de crise, la consommation de caféine, l'obésité et être de sexe féminin.

Enfin, environ 50% des patients souffrant de migraine chronique auront une consommation excessive de médicaments de crise et cela entraînera une qualité de vie encore plus réduite, un handicap plus important et de plus grosses pertes de productivité que les patients atteints de migraines chroniques qui ne sont pas sujet à une prise de médicaments de crise excessive (18).

Les données actuelles permettent également de distinguer une prévalence plus importante chez les individus Caucasiens que chez les Africains ou les Asiatiques (19) et un déséquilibre existe entre les pays riches et les pays pauvres dû aux carences martiales plus importantes (12).

Enfin, la migraine avec aura est moins fréquente que la migraine sans aura, qui représente 80 à 90% des migraines, sachant qu'un patient peut souffrir d'un seul ou des deux types de migraine (12).

V. Coût et impact sociétal de la migraine

La migraine est une pathologie avec un lourd retentissement dans la vie du patient, l'OMS classe la migraine parmi les 20 affections les plus invalidantes à l'échelle sociétale et 2^{ème} au rang des troubles neurologiques les plus invalidants au monde (18). En effet, la proportion estimée de temps passé à souffrir de la migraine (c'est-à-dire subir une crise) au cours de la vie d'une personne étant 5,3% (16).

Depuis que la migraine est incluse dans le rapport du Global Burden Of Disease, elle ne cesse de grimper les échelons ; classée 19^{ème} pathologie la plus invalidante en termes d'années vivant avec la pathologie (YLD) en 2000, la migraine a atteint la 7^{ème} place en 2010, puis la 6^{ème} en 2013 pour finir 2^{ème} en 2016. Or, cette hausse n'est pas le reflet de l'augmentation de la prévalence mais plutôt d'une **meilleure assimilation** et d'une **meilleure collecte d'informations** par le GBD grâce aux nouvelles études basées sur la population.

De plus, la migraine est classée première pathologie invalidante en termes d'années vivant avec la pathologie dans le groupe d'âge de 15 à 49 ans selon le GBD 2016, sachant que cette tranche d'âge est la plus productive, la vie de famille est formée et les carrières sont bâties (2).

Il existe donc, non seulement une répercussion sur les activités de la vie quotidienne pendant la crise de migraine, mais également au moment de l'inter-crise pour certains patients ; l'étude Eurolight, par Lampl *et al*, réalisée sur 2959 patients démontre que 25% des patients ressentent une gêne persistante et ne sont pas libres de symptômes entre leurs crises et que 15% mettent en place des conduites d'éviction (20).

C'est une pathologie très présente dans la vie du patient, avec un impact fonctionnel, une altération de la vie sociale et familiale mais aussi de la vie professionnelle. Lors d'une crise, **plus de la moitié des patients rapporte devoir rester couchés dans le noir, à l'abri du bruit** (20). Cela crée un réel impact émotionnel et les patients souffrant de migraine sont donc plus facilement sujets à des troubles psychologiques. En effet, l'étude Framig-3 indique que 50,5% des patients migraineux seraient anxieux et/ou dépressifs.

L'impact de la migraine sur la vie des patients pourrait être évalué selon des lignes directrices de gestion en suivant trois paramètres :

- La déficience fonctionnelle
- La déficience émotionnelle
- Le recours à un traitement aigu.

Le questionnaire le plus utilisé dans la migraine est le Migraine Disability Assessment (MIDAS) qui porte sur les jours perdus et les jours où la productivité est réduite au cours des 3 mois précédents comprend quatre catégories :

- Catégorie I : entre 0 à 5 jours
- Catégorie II : entre 6 à 10 jours
- Catégorie III : 11 à 20 jours
- Catégorie IV : 21 jours

Ce questionnaire inclut des questions sur le travail, les tâches du quotidien et le temps de loisir du patient. Chacun de ces domaines, et en particulier celui lié au travail, est constitué de plusieurs sous domaines concernant les activités spécifiques liées aux mouvements du corps (marche, conduite), mais aussi les capacités liées à la communication et les relations avec les autres (21).

L'étude GRIM-2 et l'étude Framig-3 révèle le degré considérable de handicap sur les activités de la vie quotidienne avec des résultats concordants (17):

| | Catégorie I | Catégorie II | Catégorie III | Catégorie IV |
|----------|-------------|--------------|---------------|--------------|
| GRIM-2 | 74,7% | 13,3% | 7,7% | 4,3% |
| Framig-3 | 65% | 17,2% | 11,7% | 6,1% |

Un autre questionnaire existe et a été développé après MIDAS qui concerne également la migraine : le Headache Impact Test (HIT)-6. Il implique une évaluation plus subjective et plus générale de l'incapacité liée aux céphalées au cours des quatre semaines précédentes. Son objectif est d'identifier et de classer les patients qui nécessitent une attention particulière en termes de traitement. Le HIT-6 est couramment utilisé sur les sites Web.

La migraine est également une pathologie sous diagnostiquée, en effet, l'étude Framig-3 montrent que 59% des français ne sont pas conscients de leur maladie et que 55,4% d'entre eux n'ont jamais consulté pour leurs céphalées et ne connaissent donc pas les possibilités de prise en charge existantes. De ce fait, une automédication est importante de la part de ces patients au moment d'une crise de migraine (17).

La migraine impose un lourd fardeau économique en termes de coûts directs (prix des médicaments, visites médicales, tests sanguins, visites vers des spécialistes, hospitalisations) et indirects (perte de productivité au travail, perte d'emploi...). Une étude Eurolight en Europe a estimé le coût global de la migraine à travers 8412 questionnaires. En France, le coût global serait de 500 euros par patient. Dans une autre analyse d'un échantillon de données de la sécurité sociale concernant 8639 patients consommateurs de triptans, le coût annuel direct était de 2463 euros et représentent un surcoût d'environ 300 millions d'euros à l'échelle nationale (22). De plus, la migraine coûte chaque année 27 milliards d'euros à l'Europe.

Il est difficile d'estimer les coûts indirects car ils peuvent être basés sur différents indicateurs :

- La baisse de productivité
- La baisse de production
- Le nombre de jours pour rattraper le travail

Or, seuls les arrêts pris en charge par la sécurité sociale sont évalués et pas les jours de carence, ce qui ne permet pas d'effectuer une évaluation précise.

Les coûts indirects liés avec les arrêts de travail de trois jours ou plus ont été estimés à 1 712 euros (23).

Enfin, la migraine coûterait environ **27 milliards d'euros** à l'Europe chaque année (7).

Une autre problématique à prendre en compte dans la prise en charge d'un patient migraineux et qui pourrait interférer avec les soins médicaux est la crainte que les patients éprouvent en **anticipant la prochaine crise** pendant la période sans douleur. Cette anxiété anticipée incite certains patients à surutiliser les médicaments analgésiques dans l'espoir de retarder au maximum ou de prévoir la prochaine crise de migraine. De plus, on remarque que plus la fréquence des crises est importante, plus la peur du patient augmente et plus il sera enclin à surutiliser des médicaments. C'est pourquoi le traitement des appréhensions du patient migraineux doit être un élément important des soins médicaux de la migraine.

En conclusion de cette partie, il est important de noter que le sentiment de fardeau que représente la migraine est majeur dans la vie du patient et comporte de multiples facettes. C'est une pathologie hautement invalidante, sous diagnostiquée, sous traitée et très coûteuse pour le patient mais aussi pour la société.

En dépit de cela, la prise de conscience publique et politique de la migraine affiche un certain retard ; en effet, il n'existe toujours pas à l'heure actuelle de marqueur biologique pour établir soit un diagnostic certain, soit le degré d'incapacité des patients souffrant de migraine. A cela s'ajoute qu'aucune étude menée en France n'a évalué la prévalence de la migraine en France à l'aide de la troisième et dernière classification de l'ICDH bien que publiée depuis 2013.

Enfin, les différents questionnaires portant sur la migraine s'orientent en général sur peu de domaines, par conséquent, la notion de l'impact de la migraine du point de vue du patient est limitée.

Ce manque d'information claire sur le rôle du fardeau dans la maladie peut produire des résultats de recherche non exhaustifs et qui peuvent donc entraver l'efficacité des décisions des autorités de santé.

PARTIE II : Prise en charge actuelle de la migraine

La migraine étant une maladie très fréquente, les propositions thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses sont très nombreuses.

Cela dit, pendant très longtemps il n'existait aucun consensus professionnel quant à la stratégie de prise en charge des migraineux et chaque praticien agissait en fonction de ses propres expériences professionnelles, ce qui a contribué à un sentiment de **fatalisme** chez les patients. En effet, en France, 30% des migraineux n'ont jamais consulté pour leur migraine et 50% ont cessé de le faire (24).

C'est pour cette raison que la Société Française d'études des migraines et céphalées (SFEMC) a demandé à l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé (ANAES) d'établir des Recommandations pour la pratique clinique (RPC) s'agissant de la migraine chez l'adulte et l'enfant.

Aujourd'hui, le traitement de la migraine est multiple et nécessite plusieurs actions :

- L'éviction des facteurs déclenchants
- Le traitement de la crise
- Le traitement de fond ou traitement prophylactique

Lors de la prise en charge d'un patient migraineux, il faut toujours envisager l'éviction des facteurs déclenchants. Néanmoins, cela n'est pas toujours réalisable et ne doit pas tomber dans l'excès sous peine d'amplifier les conduites d'évitement du patient et de participer à l'altération de sa qualité de vie entre deux crises de migraine.

En ce qui concerne les traitements antimigraineux médicamenteux, deux grandes classes sont distinguées :

- Les **traitements de crise**, destinés à l'interrompre et qui ne doivent pas être utilisés de façon prolongée
- Les **traitements de fond**, qui ont pour but d'espacer et de diminuer l'intensité des crises et sont à utiliser en continu sur des périodes allant de quelques semaines à une année.

De plus, des grades de recommandations pour les traitements de la migraine ont été mis en place selon l'échelle de l'ANAES à partir du guide d'analyse de la littérature et la gradation issue des recommandations de janvier 2000 :

- **Grade A** : essais comparatifs randomisés de forte puissance méthodologiquement indiscutables, méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
- **Grade B** : essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte.
- **Grade C** : études cas témoins, études comparatives comportant des biais importants, études rétrospectives, séries de cas.

Dans cette partie consacrée à la prise en charge actuelle de la migraine, nous décrirons d'abord les traitements de crise de la migraine qui sont divisés en deux classes différentes : les traitements spécifiques et non spécifiques de la crise de migraine ainsi que la stratégie thérapeutique du traitement de crise que le prescripteur sera conseillé de prescrire (I). En deuxième partie, les traitements de fond médicamenteux seront évoqués et classés selon leur mécanisme d'action ainsi que la stratégie thérapeutique à adopter puis les traitements de fond non médicamenteux seront décrits (II). Enfin, des cas particuliers seront étudiés (III).

I. Les traitements de crise de la migraine

Bien que les traitements de fond soient réservés à une minorité de patients souffrant de migraine, les traitements de crise sont connus pour être utilisés par quasiment la totalité des patients car ils doivent systématiquement être proposés à tous les migraineux.

Celui-ci est basé sur l'utilisation de quatre types de substances avec une efficacité démontrée dans la crise de migraine :

- Les traitements non spécifiques : les antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui sont des antalgiques classiques de type 1.
- Les traitements spécifiques : triptans et dérivés de l'ergot de seigle

D'autres substances (caféine, antiémétiques et psychotropes) sont utilisées comme adjuvants (25).

Seront ici étudiés tant les traitements non spécifiques (1) que les traitements spécifiques de la crise de migraine (2). Nous consacrerons également des développements à la description de la stratégie thérapeutique et des recommandations dans la prise en charge lors de la crise de migraine (3).

1. Les traitements non spécifiques

a. Le paracétamol en monothérapie (grade C)

Le paracétamol (Claradol®, Dafalgan®, Dolko®, Paracétamol Gé®) en monothérapie, disponible en vente libre, est utilisé dans la migraine pour ses propriétés antalgiques et antipyrétiques.

L'action du paracétamol (ou acétaminophène) inhibe la production de prostaglandines au niveau central impliquées dans les processus de la douleur et de la fièvre. Il a donc une action sur la composante douloureuse de la migraine mais pas sur la composante inflammatoire.

Chez l'adulte, la posologie du paracétamol sera de 500 mg à 1000 mg toutes les 6 heures, sans dépasser 4 g par jour. Pour calmer une crise de migraine, on conseillera de prendre 1000 g pour espérer être efficace, néanmoins, étant donné le peu d'études réalisées sur le paracétamol dans le traitement de la migraine, le niveau de preuve de son efficacité reste assez faible (13).

Bien que le paracétamol n'ait pas d'AMM spécifique dans le traitement de la crise migraineuse, il est très largement utilisé essentiellement en automédication et reste l'antalgique le plus consommé au monde.

La multiplicité de ses formulations galéniques et les effets indésirables et interactions médicamenteuses minimales par rapport aux autres antalgiques favorisent son utilisation chez les patients migraineux qui auront tendance à multiplier et augmenter leurs doses, en particulier lorsqu'ils n'obtiennent pas l'effet escompté. Or, les surdosages entraînent l'apparition d'hépatotoxicité voire de nécrose hépatique fatale ce qui reste un problème majeur pour la santé publique (26).

b. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (grade A)

Selon la HAS, quatre anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont recommandés dans le traitement de la crise de migraine :

- Naproxène (Apranax®, Alevetabs®)
- Ibuprofène (Spifen®, Advil®)
- Kétoprofène (Profémig®, Toprec®)
- Diclofénac (Voltarène®)

Parmi ces AINS, deux disposent d'une AMM dans le traitement de la crise de migraine :

- Le kétoprofène dans le « traitement de la crise de migraine avec ou sans aura » avec une posologie de 200 à 400 mg, une à deux fois par jour sans dépasser 1,2 g par jour.
- L'ibuprofène dans le « traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura » avec une posologie de 50 à 100 mg, une à trois fois par jour sans dépasser 200 mg/jour.

Les AINS, utilisés aussi bien en prescription qu'en automédication, sont des médicaments destinés à prévenir ou à contenir les **manifestations inflammatoires**.

Leur action est purement symptomatique grâce à leurs propriétés communes : **anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et anti-agrégants plaquettaires.**

Ce sont les inhibiteurs des enzymes intervenant au sommet de la cascade inflammatoire : les cyclo-oxygénases 1 et 2 (Cox).

L'inhibition des Cox par les AINS entraîne une baisse des taux circulants des prostaglandines et de thromboxane, ce qui diminue les effets de l'inflammation neurogène. Ce sont ces propriétés anti-inflammatoires qui sont exploitées lors du traitement de la crise de migraine par les AINS (27).

Des études randomisées contre placebo ont démontré l'efficacité du diclofénac et de l'ibuprofène dans le traitement de la crise de migraine (28). Il est possible d'associer l'ibuprofène à l'arginine dans certaines spécialités (Spedifen®, Spifen®) afin d'augmenter l'absorption du principe actif et ainsi de réduire le délai d'action.

Sur la base de l'expérience clinique du traitement médicamenteux de la migraine, il est recommandé, en cas d'inefficacité d'un AINS chez un patient, d'en essayer un autre (25).

Néanmoins, les AINS présentent des effets indésirables souvent graves tels que des gastralgies, des nausées et vomissements et des diarrhées. Ils sont donc contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal et à utiliser avec prudence chez ceux ayant des antécédents de maladie rénale. Ils présentent également des interactions médicamenteuses (AVK, méthotrexate...), ce qui peut limiter leur utilisation.

c. L'acide acétylsalicylique (AAS) en monothérapie (grade A)

Le mécanisme d'action de l'aspirine (Aspégic®, Alka-Sletzer®, Aspro®) est unique par rapport à celui des autres AINS et occupe une place importante parmi les médicaments anti-inflammatoires. L'acide acétylsalicylique inhibe la production de prostaglandines périphériques et centrales et la production de thromboxanes par blocage d'une enzyme présente dans les plaquettes sanguines, ce qui entraîne un effet anti-agrégant plaquettaire très puissant qui subsiste pendant toute la durée de vie des plaquettes, c'est-à-dire de huit à dix jours (29).

La posologie de l'aspirine dans la migraine se situe entre 500 mg à 1 g, une à trois fois par jour, sans dépasser 3 g par jour.

Des analyses ont montré l'efficacité de l'aspirine à une dose de 900 à 1000 mg dans la céphalée migraineuse chez les adultes entre 18 et 65 ans. L'addition du métoclopramide (Migpriv®) à hauteur de 10 mg améliore les troubles digestifs tels que la nausée et les vomissements mais n'intervient que peu dans le soulagement de la douleur (30) et sera plus efficace par voie intraveineuse que par voie orale.

L'aspirine fait partie des médicaments les plus prescrits mais il existe également une consommation importante faite en automédication.

Les effets indésirables liés à l'aspirine découlent de son mécanisme d'action sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et sont pour la plupart digestifs et hémorragiques.

2. Les traitements spécifiques

Les traitements spécifiques ont longtemps été jugés pertinents que lors de céphalées d'intensité modérée à sévère par les neurologues. Aujourd'hui, un traitement spécifique est préconisé le plus précocement possible dès l'apparition d'une céphalée migraineuse jusqu'à la disparition totale de la douleur.

Tous les traitements spécifiques ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de crise de la migraine.

a. Les triptans (méthodologie de grade A)

Lors d'une crise de migraine, on recherche idéalement un médicament, non seulement traitant rapidement la douleur avec peu d'effets secondaires, qui lève l'invalidité liée à la crise mais également à un coût acceptable. Les triptans sont les médicaments qui, aujourd'hui, se rapprochent le plus du traitement idéal. C'est pourquoi ils sont actuellement considérés comme le traitement de référence de la crise de migraine et pourtant, seul 8% des patients migraineux y ont recours régulièrement.

Leur efficacité porte sur l'ensemble de la symptomatologie de la crise : la céphalée, les symptômes associés digestifs mais aussi sur la phonophobie et la photophobie. En revanche, ils n'ont aucun effet sur l'aura migraineuse (25).

Le suffixe « triptan » est utilisé pour désigner une molécule ayant le noyau indole de la sérotonine. Ce sont des agonistes sélectifs des récepteurs de la sérotonine 5-HT_{1D/1B} avec une affinité variable pour les récepteurs 5HT_{1F}. En stimulant les récepteurs présents sur la paroi des vaisseaux sanguins, cela entraîne la contraction des artères méningées.

Ils inhibent également la libération de neuropeptides pro-inflammatoires (CGRP, substance P, neurokine A) impliqués dans la physiopathologie de la crise migraineuse et la transmission nociceptive en stimulant les récepteurs 5HT_{1D} sur les nerfs sensoriels centraux et périphériques.

La stimulation des récepteurs 5HT_{1B} entraîne quant à elle une vasoconstriction des vaisseaux méningés dilatés. En revanche, il est impossible pour les triptans de bloquer la sensibilisation en cours dans les neurones trigémino-vasculaire de deuxième ordre, c'est pourquoi la prise de ces médicaments doit être faite tôt dans la phase de céphalée avant que la sensibilisation centrale ait eu lieu (31).

Le premier triptan commercialisé est le sumatriptan en 1991 qui présente de nombreuses limites telles qu'une mauvaise biodisponibilité orale, une demi-vie courte et l'impossibilité de traverser la barrière hémato-encéphalique.

Aujourd'hui, sept triptans différents sont sur le marché, dont six en France possédant une AMM dans « le traitement de la phase céphalalgique de la crise migraineuse » :

| DCI | Spécialité | Présentation |
|--------------|---------------------|--|
| Almotriptan | Almogran® | Comprimé 12,5mg |
| Eletriptan | Relpax® | Comprimé 20 mg Comprimé 40 mg |
| Frovatriptan | Isimig® Tigreat® | Comprimé 2,5 mg |
| Naratriptan | Naramig® | Comprimé 2,5 mg |
| Rizatriptan | Maxall® | Comprimé 5 ou 10 mg |
| | MaxaltLyo® | Comprimé 10 mg |
| Sumatriptan | Imigrane® | Comprimé 50 mg Seringue pré-remplie 6 mg/0,5 mL Solution pour pulvérisation nasale 10 mg/ampoule Solution pour pulvérisation nasale 20 mg/ampoule |
| Zolmitriptan | Zomig® | Comprimé 2,5 mg |
| | Zomigoro® | Comprimé orodispersible 2,5 mg |

Tableau 1 : Triptans indiqués dans le traitement de la crise migraineuse – Vidal, édition 2022. Liste non exhaustive, hors génériques.

Leur mécanisme d'action est similaire et il n'existe que peu de différences d'efficacité et de tolérance entre ces sept triptans. Néanmoins, ils présentent des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques différentes et une grande variabilité interindividuelle a été observée selon l'accord professionnel. En effet, un patient non répondeur à un premier triptan lors d'une crise peut l'être à un autre. Il est donc recommandé aux prescripteurs de tester chaque triptan sur au moins deux crises et en cas d'échec, de prescrire un autre triptan.

L'efficacité de ce traitement dans la crise de migraine a été démontrée à plusieurs reprises dans des essais thérapeutiques contre placebo. En effet, l'efficacité des triptans par voie orale a été évaluée autour de 60% pour le soulagement à deux heures (passage d'une céphalée modérée à une céphalée minime ou absente) avec un gain thérapeutique de 30% par rapport au placebo.

Des règles de prescription entourent le traitement de la céphalée migraineuse par triptans et sont les même pour chaque produit de cette classe (25) :

- La prise du triptan doit se faire au moment de la céphalée migraineuse et non au moment de l'aura
- Lors d'une crise, il est déconseillé de renouveler la prise d'un triptan si la première n'a pas été efficace. En revanche, si le triptan a été efficace initialement, la crise peut être traitée efficacement par une nouvelle prise de triptan si la douleur réapparaît.
- Au cours de plusieurs études, les triptans se sont révélés plus efficaces lorsqu'ils sont pris à la phase précoce de la crise de migraine en comparaison avec une prise tardive. L'absence d'efficacité des triptans chez certains patients lorsqu'ils sont pris tardivement peut s'expliquer par leur mécanisme d'action qui sont susceptibles d'interrompre la sensibilisation périphérique qui survient en premier lors d'une céphalée mais pas la sensibilisation centrale qui s'installe ensuite. De plus, le triptan ne peut être administré au moment de l'aura car cela risque de potentialiser la vasoconstriction caractéristique de cette phase. Il faut néanmoins être vigilant chez les patients qui ont une intrication de crises de migraine et de céphalées de tension fréquente car la prise du médicament de crise trop tôt pour la moindre céphalée risque d'induire le développement d'une céphalée chronique avec abus médicamenteux.

S'il y a échec des triptans et des AINS, il est possible de prendre un médicament de chaque classe simultanément pour avoir une efficacité supérieure à la prise de chaque molécule isolément.

L'utilisation des triptans expose à des effets indésirables considérés comme mineurs et transitoires qui comprennent des réactions cutanées, des étourdissements, une sensation de chaleur, des palpitations, un essoufflement, des picotements, une somnolence, une anxiété aiguë, une élévation de la tension artérielle et une sensation d'oppression appelée « effet triptan » pouvant être ressentie dans toutes les parties du corps notamment au niveau thoracique, de la gorge et du thorax, ne modifiant pas l'électrocardiogramme et disparaissant en quelques heures.

Les triptans sont à éviter chez les patients souffrant d'hypertension incontrôlée, de syndrome cardiaque ischémique, de syndrome vasculaire cérébral ou d'affection vasculaire périphérique. Ils sont contre-indiqués dans la migraine hémiplegique ou basilaire et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale en fonction de la voie d'élimination.

b. Les dérivés ergotés (méthodologie grade B)

Les spécialités à base d'ergot, premier traitement spécifique disponible contre la crise de migraine (28), sont maintenant utilisées dans le traitement de la crise de migraine que lorsque le patient ne répond pas aux triptans. Leur utilisation a donc considérablement diminué.

Les dérivés ergotés présentent des affinités pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT1B et 5HT1D, noradrénergiques et dopaminergiques, ce qui entraîne un effet vasoconstricteur carotidien et au niveau des artères coronaires et périphériques (25). Le moment de prise est important : elle doit se faire au moment de la céphalée et non au moment de l'aura.

L'efficacité des alcaloïdes de l'ergot par rapport aux triptans est moindre car leur action agoniste sur les récepteurs de la sérotonine est moins spécifique. De même, le peu d'études randomisées contrôlées contre placebo liées à l'efficacité des alcaloïdes d'ergot et la nature de leurs effets secondaires (nausées, vomissements, vasoconstriction périphérique et coronarienne) limitent leur utilisation.

On trouve parmi les alcaloïdes de l'ergot l'ergotamine (Gynergène Caféine®) et la dihydroergotamine (Dihydroergotamine Amdiphram®, Diergospray®, Ikaran®, Ségior®, Tamik®) utilisées dans le traitement de crise de la migraine qui sont d'une efficacité comparable.

La dihydroergotamine peut être administrée par voie parentérale, intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou nasale pour une crise de migraine importante. Sachant que la voie d'administration influe sur la rapidité d'action, la voie intraveineuse de la dihydroergotamine serait la forme la plus efficace et la voie per nasale est de grade A.

Bien que la dihydroergotamine ne présente qu'un faible risque de céphalée chronique médicamenteuse, son utilisation est néanmoins restreinte à dix jours par mois. Elle est à éviter chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires et chez les femmes enceintes ou allaitantes en raison de ses effets indésirables. Un antiémétique peut être nécessaire avant le traitement par la dihydroergotamine.

Seule la dihydroergotamine par voie nasale possède une AMM dans « *le traitement de la crise de migraine* ».

Il existe également le tartrate d'ergotamine qui est un composé utilisé seul ou en association à la caféine. En effet, associé à la caféine, le tartrate d'ergotamine possède une AMM dans le « *traitement de la crise de migraine* ». C'est une spécialité bon marché mais son utilisation est limitée dans le traitement de la crise de migraine du fait de ses nombreux effets secondaires vasculaires systémiques et du risque de céphalées chroniques médicamenteuses. Son utilisation doit être restreinte aux jeunes patients présentant peu de crises et qui ne répondent pas aux autres médicaments (32).

Enfin, l'utilisation prolongée d'alcaloïdes de l'ergot, et notamment l'ergotamine, peut entraîner un **ergotisme** qui se définit comme une vasoconstriction généralisée avec des paresthésies des extrémités qui peut entraîner, dans le cas le plus sévère, une nécrose des doigts et/ou des orteils. Ils sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'insuffisance coronarienne, d'hypertension sévère, d'affection vasculaire oblitérante, de troubles de la circulation périphérique, d'artérite temporale, d'insuffisance hépatique ou rénale et enfin d'infection sévère (31).

3. Stratégie thérapeutique des traitements de crise

En premier lieu, une fois le diagnostic confirmé et la pathologie expliquée au patient et à sa famille, il est utile d'établir une relation de confiance dans les approches thérapeutiques et de gestion de la migraine. Il est nécessaire d'interroger le patient sur ses attentes et ses objectifs et de l'aider à accepter le fait qu'il n'existe pas encore de traitement curatif et qu'une absence totale de céphalée n'est pas envisageable.

Afin de faciliter la communication avec le médecin et d'évaluer le handicap du migraineux, il est recommandé que le patient tienne un journal des céphalées précisant les dates de survenue, la durée et l'intensité de la douleur, les facteurs déclenchants et le médicament utilisé pour calmer la crise. Le but est d'améliorer le contrôle de la douleur et la qualité de vie au quotidien grâce au traitement le plus approprié (33).

L'agenda contient également les céphalées intercalaires et leurs traitements afin de permettre aux médecins de caractériser la sévérité de la migraine, l'impact qu'elle engendre sur la vie du patient, de choisir le traitement adapté, les modalités de suivi et enfin, de dépister un éventuel abus médicamenteux.

Comme dit plus haut, des questionnaires spécifiques comme l'échelle HIT-6 ou MIDAS peuvent être des outils pertinents afin de déterminer le retentissement fonctionnel et l'altération de la productivité.

Enfin, il est extrêmement important de rechercher chez un patient lors de son interrogatoire un syndrome dépressif ou anxieux (5).

Ensuite, un plan est présenté au patient qui l'accompagne dans sa gestion des céphalées. Les patients doivent être en mesure d'avoir les réflexes et la bonne attitude face à leurs maux de tête.

Le choix du traitement de crise se fera suite à la réponse du patient aux quatre questions de l'ANAES qui sont les suivantes :

- Etes-vous suffisamment soulagé deux heures après la prise ?
- Ce médicament est-il bien toléré ?
- Utilisez-vous une seule prise médicamenteuse dans la journée ?
- La prise de ce médicament vous permet-elle une reprise normale et rapide de vos activités sociales, familiales et professionnelles ?

Si la réponse est « oui » aux quatre questions, il est recommandé de ne pas modifier le traitement de crise.

Si la réponse est « non » à au moins une des questions, le schéma thérapeutique à adopter sera le suivant :

En première intention et selon l'intensité des crises, un AINS ou l'aspirine sera conseillé en cas de crises légères à modérée ou par un triptan ou la dihydroergotamine en spray en cas de crise sévère d'emblée ou résistant aux AINS.

En dernière intention, le tartrate d'ergotamine peut être utilisé en cas d'échec caractérisé des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou des triptans.

Tous les triptans devront être essayés successivement. Le triptan peut être renouvelé à partir de la deuxième heure si la céphalée persiste ou réapparaît, mais ne doit pas dépasser deux prises par jour.

Ce schéma thérapeutique sera évalué après trois crises. Si le traitement par l'AINS est efficace sur au moins deux crises sur trois et si le patient le tolère bien, on reproduira cette stratégie thérapeutique. Sinon, le triptan sera donné en première intention pour traiter les crises suivantes et le schéma thérapeutique sera réévalué sur trois nouvelles crises.

De plus, si le triptan donné en première intention est mal toléré par le patient ou inefficace sur deux des trois crises évaluées, il convient de s'assurer que le patient prend son traitement pendant la phase précoce de la crise de migraine (dans l'heure) :

- Si le patient ne présente pas d'aura, la prise de triptan doit se faire au moment de la survenue de la céphalée pour présenter une efficacité
- Si le patient souffre de migraine avec aura, de l'aspirine à 1 g ou un AINS peut être proposé au moment de l'aura afin d'éviter l'arrivée de la céphalée ou de l'écourter. De même, si la céphalée survient, la prise de triptan doit se faire précocement.

Si ce n'était pas le cas, il est recommandé de réessayer avec le même triptan sur trois crises.

Si le patient prenait le traitement au bon moment, il est recommandé de changer de triptan sur les trois crises suivantes.

Chez certains patients présentant des crises d'intensité sévère, il est possible d'associer un AINS à un triptan et parfois d'ajouter le métoclopramide afin de contrecarrer les nausées.

En effet, bien qu'il n'existe pas d'études contrôlées randomisées à ce sujet, il est recommandé d'utiliser des antagonistes de dopamine D2 seuls ou en association avec d'autres traitements de crise afin de traiter les nausées et vomissements associés à la crise de migraine. Ils ont également pour action d'augmenter l'absorption et la disponibilité des antalgiques (32). Ils sont utilisés par voie intraveineuse aux urgences mais sont disponibles sous forme de suppositoires ou de comprimés.



Figure 4 : Stratégie thérapeutique du traitement de crise de la migraine - (34)

Enfin, afin de déterminer s'il existe une utilisation abusive de médicaments chez un patient (deux jours ou plus par semaine depuis plus de trois mois), il convient de lui demander de comptabiliser le nombre de jours avec prise de traitement de crise par mois.

Si tel est le cas, il faut recommander au patient de passer par un traitement de fond (5) (12).

II. Les traitements de fond de la migraine

Les traitements de fond ou traitements prophylactiques de la migraine ont pour but de réduire la fréquence, l'intensité et la durée des crises. Toutes les molécules impliquées dans le traitement de fond de la migraine sont exclusivement délivrées sur ordonnance.

Ils sont habituellement prescrits lorsque le patient souffre de crises soit :

- D'intensité sévère
- De longue durée
- Ne répondant pas aux traitements de crises
- D'une fréquence de quatre jours ou plus par mois

Environ 25% seulement des patients migraineux sont éligibles à un traitement prophylactique.

L'objectif du traitement prophylactique est de diminuer la fréquence des crises migraineuses de 50%. Être sous traitement de fond peut aussi permettre aux migraineux de voir leur qualité de vie s'améliorer et une efficacité du traitement de crise augmentée. Mettre un patient sous traitement de fond peut aussi entraîner une diminution du nombre de consultations dans les services d'urgences (35).

Il existe un grand choix de molécules à proposer dans le traitement de fond mais très peu d'entre elles sont spécifiques à la migraine ; ce sont d'anciennes molécules n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation dans les études thérapeutiques contrôlées de qualité méthodologique suffisante. De plus, les molécules développées spécifiquement dans le traitement de la migraine sont issues de données anciennes avec des critères ne permettant pas un grade A.

Etant donné qu'aucun traitement n'a démontré d'efficacité par rapport à un autre dans les traitements de grade A, le prescripteur décidera avec le patient du traitement adapté en prenant en compte le niveau de preuve d'efficacité, les effets secondaires des molécules, les éventuelles comorbidités et le prix. Afin de juger de l'efficacité de la molécule, une durée de trois mois de traitement est nécessaire. L'observance du patient est donc primordiale.

Le début du traitement de fond sera fait progressivement à la posologie la plus faible pour ensuite l'augmenter progressivement et aider le patient à s'adapter aux éventuels effets indésirables. Une fois que la dose cible sera atteinte, une amélioration sera observée chez la plupart des patients dans le mois qui suit.

De plus, il faut être vigilant et évaluer le désir de grossesse des patients dans le choix du traitement de fond étant donné la majorité de femmes en âge de procréer dans la population de migraineux.

Comme dit plus haut, toutes les molécules existant dans le traitement prophylactique de la migraine ont été classées selon la qualité de leurs études en trois catégories :

- Efficacité démontrée (méthodologie grade A)
- Efficacité probable (méthodologie grade B ou C)
- Efficacité douteuse (méthodologie grade B ou C)

Environ deux tiers des patients sous traitement de fond ont vu une réduction de la fréquence de leurs crises de 50% (36).

Dans cette seconde partie, les traitements de fond médicamenteux seront décrits ainsi que leurs mécanismes d'actions **(1)**. Ensuite la stratégie thérapeutique et les recommandations de prise en charge du traitement de fond de la migraine seront présentées **(2)**. Enfin, les autres options non médicamenteuses utilisées dans le traitement de fond de la migraine seront décrites **(3)**.

1. Les traitements médicamenteux

Dans le traitement de fond de la migraine, il est complexe de classer les traitements médicamenteux selon leur mécanisme d'action qui reste hypothétique dans cette pathologie. Néanmoins, les bêtabloquants, les antisérotoninergiques, les antiépileptiques et les inhibiteurs des courants calciques sont à distinguer dans cette indication.

De plus, parmi ces classes de médicaments, seules quelques molécules ont démontré une efficacité et ont une AMM dans le traitement de la migraine.

a. Les bêtabloquants

Les bêtabloquants constituent un ensemble hétérogène d'antagonistes compétitifs spécifiques des récepteurs β -adrénergiques. Le choix de la molécule se fait en fonction de ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.

Parmi les bêtabloquants, seuls le **métoprolol** (Lopressor®, Seloken®) et le **propranolol** (Avlocardyl®, Hemangirol®) disposent d'une AMM avec une indication spécifique dans le traitement de fond de la migraine et une efficacité de grade A.

Cela dit, l'**aténolol** (Tenormine®), le **timolol** (Duotrav®) et le **nadolol** (Corgard®) sont également considérés comme efficaces et de grade A dans le traitement de fond de la migraine (37).

Le propranolol est utilisé dans la migraine depuis plus de cinquante ans.

En ce qui concerne les effets indésirables de cette classe, ils sont rares si les contre-indications sont évitées mais on peut noter la bradycardie, l'hypotension artérielle, les cauchemars, l'impuissance et le bronchospasme. Les bêtabloquants n'impactent pas la vigilance ni la mémoire et peuvent être prescrits pendant la grossesse. Il faudra néanmoins établir une surveillance du nouveau-né lors de ses premiers jours de vie (38).

L'avantage des bêtabloquants est qu'ils peuvent être utilisés en traitement de fond tout en poursuivant l'utilisation des triptans comme traitement de crise (seul le rizatriptan devra être diminué en cas de traitement par un bêtabloquant) (37).

b. Les antiépileptiques (39)

Les antiépileptiques dans le traitement de la migraine se justifient par la similitude des facteurs déclenchants, de l'origine génétique et de leur mécanisme d'action en diminuant l'hyperexcitabilité neuronale.

Les traitements antiépileptiques utilisés dans le traitement prophylactique de la migraine sont le **valproate de sodium** (Depakine®, Depakote ®), la **gabapentine** (Neurontin®) et le **topiramate** (Epilex®). Il est recommandé de commencer par un traitement antiépileptique comme traitement de fond chez un patient épileptique ou souffrant d'un trouble bipolaire.

Les effets indésirables de ces médicaments comprennent la nausée, les tremblements, la somnolence et les étourdissements.

Le valproate de sodium ou acide valproïque est un antiépileptique de première génération entraînant une diminution de l'hyperexcitabilité neuronale par un renforcement de la transmission GABAergique mais aussi par une inhibition des canaux ioniques sodiques et calciques. Son mécanisme d'action explique son utilisation dans toutes les formes d'épilepsies mais aussi en tant que régulateur d'humeur, dans les douleurs neurogènes et surtout dans le traitement de fond de la migraine avec une efficacité démontrée (méthodologie de grade A).

L'acide valproïque présente un potentiel tératogène important, c'est pourquoi il est fortement déconseillé chez la femme enceinte et en âge de procréer sans contraception.

La gabapentine, antiépileptique de deuxième génération dont le mécanisme d'action est encore mal élucidé, dispose d'une AMM dans une autre indication que celle du traitement de fond de la migraine et son efficacité est mise en doute (méthodologie de grade B ou C). Elle entraîne une somnolence, des étourdissements et une prise de poids mais est globalement bien tolérée.

Quant au topiramate, également antiépileptique de deuxième génération, ses effets indésirables comprennent une diminution d'efficacité des pilules contraceptives, une paresthésie, un goût altéré, l'anorexie, la fatigue et les troubles de la mémoire. Le topiramate est tératogène et est donc contre-indiqué pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent donc utiliser une contraception efficace.

Le topiramate possède une AMM dans le traitement de fond de la migraine avec une efficacité démontrée (méthodologie de grade A).

Il existe une grande variabilité de réponse aux antiépileptiques selon les individus, due aux nombreuses interactions médicamenteuses découlant du métabolisme hépatique de ces médicaments.

c. Les antidépresseurs

Les traitements par antidépresseurs sont à considérer chez le patient souffrant d'anxiété ou de dépression.

L'**amitriptyline** (Laroxyl®, Elavil®) est considérée comme le traitement de première ligne par de nombreux spécialistes et peut s'avérer utile chez les patients ayant des troubles du sommeil. Elle dispose d'une AMM dans l'indication « *algies rebelles* » et selon une méta-analyse (*Jackson et al*), elle présente la plus grande efficacité en termes de réduction du nombre de jours de migraine (12).

C'est un antidépresseur tricyclique, inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine dont les effets indésirables sont anticholinergiques et incluent une sécheresse buccale, une constipation, une tachycardie, un état confusionnel et une somnolence.

Le traitement de fond de la migraine par l'amitriptyline se fait à des posologies plus faibles par comparaison au traitement de la dépression ou des douleurs neuropathiques.

Enfin, son utilisation par voie intraveineuse ou per os se fait également dans la prise en charge des céphalées chroniques quotidiennes avec abus médicamenteux afin de sevrer le patient bien que peu d'essais ne soient disponibles (40).

Il est également possible d'utiliser la **venlafaxine** (Effexor®) dans le traitement de fond de la migraine. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine à plus faible échelle ce qui pourrait expliquer son effet dans le traitement de fond de la migraine. Les effets indésirables incluent des nausées, des vomissements et une somnolence.

d. Les antisérotoninergiques

L'affinité importante pour les récepteurs 5HT₂ de la sérotonine de ces médicaments explique leur intérêt dans le traitement de la migraine.

L'**oxétorone** (Nocertone®) et le **pizotifène** (Sanmigran®) possèdent des propriétés latérales atropiniques à l'origine d'effets indésirables de type sédation et un effet orexigène responsable de prise de poids importante.

De plus, ces deux médicaments possèdent une AMM dans le traitement de fond de la migraine mais présentent une efficacité classée probable (méthodologie de grade B ou C).

e. Les inhibiteurs calciques et antihypertenseurs

Le mécanisme d'action de la **flunarizine** (Sibelium®) repose sur ses propriétés antihistaminique H1, antidopaminergique et anticholinergique.

C'est un antagoniste calcique sélectif et son utilisation dans le traitement de fond de la migraine repose sur l'inhibition sélective d'entrée des ions calciques dans la cellule. Cette molécule possède donc une AMM dans le traitement de fond de la migraine avec une efficacité probable (méthodologie de grade B ou C).

Le **candésartan** (Atacand®), antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, sélectif des récepteurs AT1, est également utilisé dans le traitement de fond de la migraine sans AMM dans cette indication et n'a montré qu'une efficacité probable lors des études cliniques (méthodologie de grade B ou C).

f. La toxine botulique

La spécialité BOTOX ALLERGAN, poudre pour solution injectable (toxine botulinique A) a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'extension d'indication de prophylaxie de la migraine chronique en France le 11 mai 2021, soit 10 ans après le Royaume-Uni, l'Italie, l'Irlande et l'Espagne.

L'ANSM avait refusé l'octroi d'une première demande d'AMM dans cette indication en 2010 ainsi qu'une demande de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) émise par la Société Française d'étude des migraines et céphalées (SFEMC) en 2013.

De plus la HAS a émis un avis favorable à son remboursement dans l'indication : *« en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine »*.

Cette spécialité s'injecte sous la peau, au-dessus des sourcils, des tempes et des cervicales et permet de détendre progressivement les muscles provoquant ainsi un soulagement de la migraine. Elle entraîne une dégénérescence des terminaisons nerveuses en contact avec le muscle et donc une paralysie.

g. Autres traitements de fond

Afin de traiter l'aura et de prévenir les céphalées, il est possible d'utiliser la **stimulation magnétique transcrânienne ou stimulation du grand nerf occipital**. Il s'agit d'une stimulation magnétique transcrânienne mise en place à l'aide d'un stimulateur sur la tête du patient pendant plusieurs minutes dont les impulsions magnétiques modifient le fonctionnement électrique des neurones. Cependant, étant donné la taille du stimulateur (de la taille d'un gros livre de poche), il n'est pas accessible par les patients dans la vie courante (8).

La **dihydroergotamine** est largement prescrite en France avec une bonne tolérance mais son efficacité dans le traitement de fond de la migraine est douteuse (méthodologie de grade B ou C). Ils ne sont aujourd'hui prescrits qu'exclusivement dans le traitement de la crise de migraine.

La **méthysergide**, qui est un traitement prophylactique efficace ayant l'AMM dans le traitement de fond de la migraine, expose au risque de fibrose rétropéritonéale, la réévaluation récente de ce médicament par la Commission de Transparence a donc établi un rapport bénéfice/risque peu favorable. Il est recommandé de ne le prescrire qu'aux migraineux sévères résistants aux autres traitements (28).

Le **Pétasite**, qui est une plante herbacée vivace, peut être utilisé dans le traitement de fond de la migraine avec une efficacité démontrée.

Une étude de classe II a démontré que **la coenzyme Q10** à hauteur de 100 mg était plus efficace qu'un placebo dans la réduction de fréquence des crises de céphalées quatre mois après le traitement.

Au même titre, **la riboflavine** (vitamine B2) et le **magnésium** ont montré une efficacité probable dans le traitement de fond de la migraine (41).

2. La stratégie thérapeutique du traitement prophylactique

D'après la HAS, il est recommandé de mettre en place un traitement de fond en fonction :

- De la fréquence, de l'intensité des crises
- Du handicap familial, social et professionnel généré par les crises
- Dès lors que le patient consomme six à huit prises mensuelles de traitements depuis trois mois, même s'ils s'avèrent efficaces, dans le but de prévenir une consommation excessive de médicaments de crises.

L'éducation du patient est nécessaire afin de lui faire comprendre que le traitement de fond ne peut que réduire la fréquence et l'intensité des crises et que leur suppression complète est exceptionnelle. Il faut également expliquer au patient le délai d'action du traitement qui est de quatre à six semaines.

Il est recommandé par la HAS de débiter le traitement prophylactique par un traitement en monothérapie, à faible dose, que le prescripteur augmentera progressivement jusqu'à atteindre la dose cible en tenant compte des effets indésirables.

En prenant compte du rapport bénéfice/risque, on utilisera en première intention soit le propranolol, le métoprolol, l'oxétorone ou en cas de contre-indication, le topiramate.

En deuxième intention, on pourra proposer soit l'amitryptiline, le pizotifène ou l'oxétorone.

La durée de traitement ne devra pas dépasser 6 mois, avec évaluation après 3 mois.

Selon la HAS, après échec d'au moins 2 traitements de fond, un anticorps monoclonal anti-CGRP (que nous verrons en partie III) ou la toxine botulinique A pourront être utilisés en cas de migraine sévère ≥ 8 jours/mois. Enfin, la flunarizine sera envisagée lorsque tous les autres traitements auront échoué ou auront été mal tolérés. Ce traitement ne peut être utilisé qu'à une période n'excédant pas six mois.

On jugera un traitement efficace si, au bout de trois mois :

- La fréquence des crises est réduite de 50%
- L'intensité et la durée des crises ont diminué
- Une réduction de la consommation des traitements de crises est observée

Si le traitement est efficace, il sera poursuivi pendant six mois à un an, à adapter à l'évolution de la migraine puis progressivement diminué avant d'être arrêté totalement avec une surveillance régulière afin de s'assurer de l'absence de reprise. En cas de réapparition de crises, le même traitement sera repris.

Si le traitement n'est pas jugé assez efficace ou si le patient y est intolérant, il est recommandé soit d'augmenter la posologie en absence d'effet indésirable soit de choisir un traitement de fond différent ou d'associer deux traitements de fond à plus faible dose après les avoir testés séparément dans le but de réduire les effets indésirables respectifs de chaque molécule. En effet, l'intérêt d'associer deux traitements de fond dans le but de réduire la fréquence des crises n'est pas prouvé.

En cas d'échecs répétitifs, l'observance du patient peut être remise en question ou un abus médicamenteux peut être soupçonné (42).

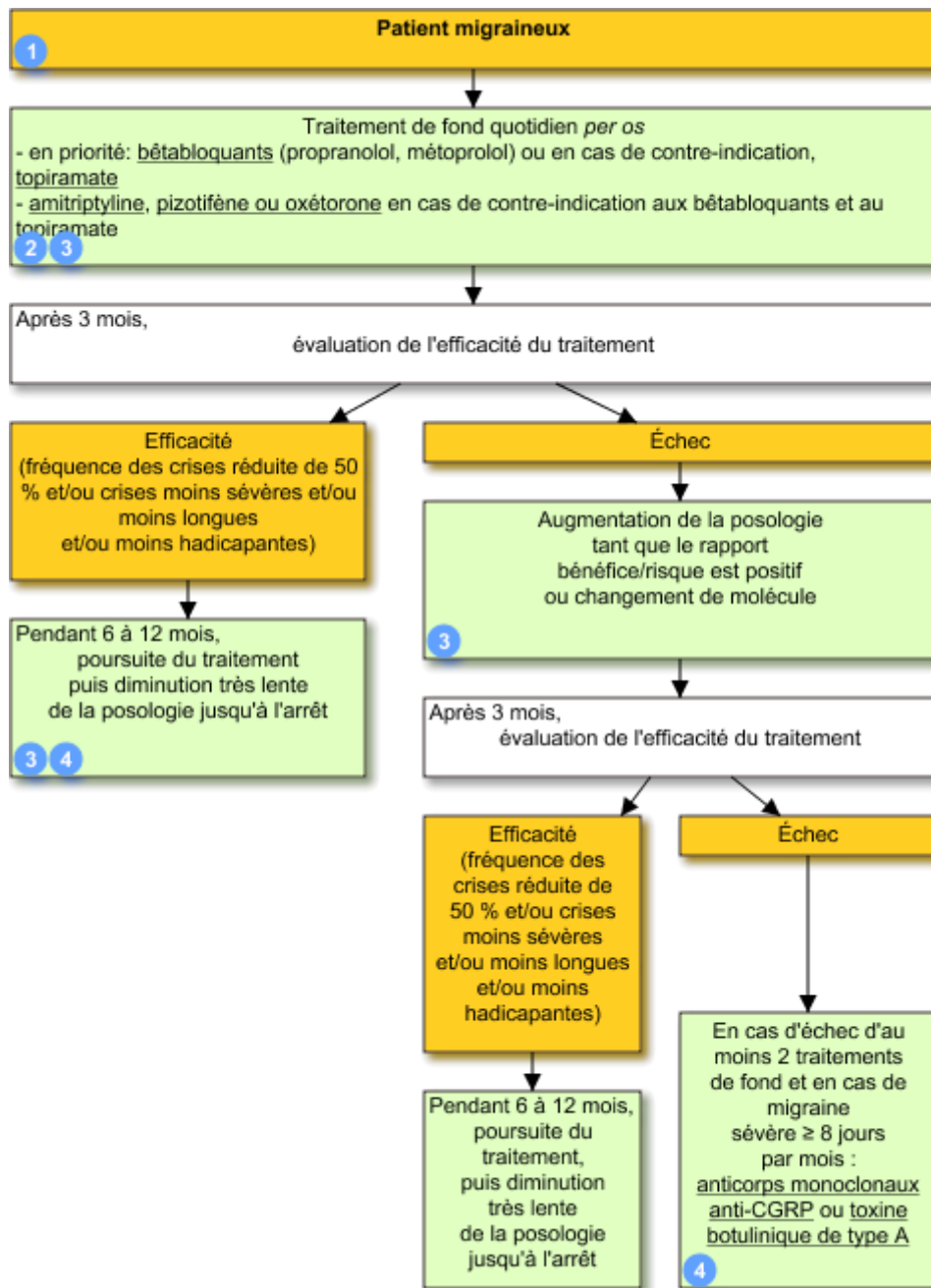


Figure 5 : stratégie thérapeutique du traitement de fond de la migraine - (34)

3. Les traitements de fond non médicamenteux de la migraine

a. Les règles hygiéno-diététiques (13)

Avant tout traitement médicamenteux de fond ou de crise, lors de leur prise en charge, les patients migraineux peuvent être soumis à des règles hygiéno-diététiques afin de diminuer la fréquence et le déclenchement d'une crise de migraine.

Il est possible de tenir un journal contrôlant tous les facteurs déclenchants suspectés d'une crise de migraine chez le patient afin de s'en souvenir. Une fois que les facteurs déclenchants sont identifiés, le patient pourra adopter une routine les évitant soigneusement.

Par exemple, les changements soudains de l'homéostasie représentent l'une des causes les plus importantes d'une crise de migraine, le patient a donc tout intérêt à établir une routine journalière et à s'y tenir le plus strictement possible.

En premier lieu, il est recommandé au patient d'éviter le plus possible l'hypoglycémie. La corrélation entre hypoglycémie et crise de migraine a été avérée et les repas manqués ou retardés sont les facteurs déclencheurs alimentaires les plus importants. Il est donc conseillé aux patients migraineux de prendre un petit déjeuner copieux afin d'éviter une crise d'hypoglycémie en fin de matinée et de manger à des heures régulières.

De plus, certains aliments sont connus comme ayant une action vasodilatatrice notamment les aliments riches en acides aminés. Les patients sont donc incités à éviter ce type d'aliments tel que les fromages fermentés riches en tyramine et en histamine ou le chocolat qui est riche en phénylalanine. De plus, les excitants sont à proscrire du régime des migraineux tels que le café, le thé, le coca-cola...

Enfin, une bonne hygiène de vie peut aider le patient migraineux à voir la fréquence de ses crises diminuer. Un repos régulier et des bonnes nuits de sommeil permettent de diminuer le stress et donc de réduire les crises de migraines, tout comme une activité physique régulière (trois fois par semaine). Il faut cependant se méfier des activités physiques intensives qui favorisent l'apparition des migraines.

Un patient, lors d'une crise de migraine, pourra avant toute prise médicamenteuse, se reposer, allongé à l'abri de la lumière et du bruit et appliquer un gant contenant des glaçons au niveau de la zone douloureuse afin de mieux tolérer la crise. Parfois, des gestes simples peuvent s'avérer efficaces selon le patient et selon la migraine, comme la compression de la tempe du côté douloureux, l'application de compresses froides sur la tempe ou l'ingestion d'un carré de sucre ou de café.

b. Les thérapies comportementales

En fonction de l'état psychologique du patient et de ses propres facteurs déclencheurs de migraine, la relaxation, le rétrocontrôle (biofeedback) et les autres thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress peuvent être adaptées. En effet, elles ont fait leurs preuves d'efficacité dans le traitement de la migraine (grade B).

Certains patients auront une indication à un traitement comportemental plutôt qu'à un traitement médicamenteux pour combattre la migraine en prophylaxie (4):

- Les patients préférant éviter les traitements médicamenteux
- Une mauvaise tolérance ou une contre-indication aux traitements spécifiques de la migraine
- Une insuffisance ou une absence de réponse aux traitements médicamenteux
- Une grossesse, un projet de grossesse ou un allaitement
- Un historique d'utilisation excessive fréquente ou à long terme d'antalgiques ou de médicaments de crise
- Un stress important ou une mauvaise gestion du stress

La plupart des traitements comportementaux sont classés en trois catégories :

- Formation à la relaxation
- Biofeedback ou rétrocontrôle (souvent en association avec la relaxation)
- L'entraînement cognitivo-comportemental ou formation en gestion du stress

Leur but est de prévenir les épisodes de crises de migraine plutôt que de soulager les symptômes une fois que la crise a lieu. A long terme, leurs rôles seraient de :

- Réduire la fréquence et la sévérité de la céphalée
- Réduire le handicap lié à la crise de migraine
- Réduire la dépendance à des traitements médicamenteux difficiles à tolérer
- Favoriser le contrôle de la migraine pour le patient
- Réduire les symptômes psychologiques et le stress liés à la céphalée

Bien que leur efficacité ait été prouvée en monothérapie, ces pratiques sont le plus généralement utilisées en association avec les traitements médicamenteux.

La relaxation est accessible à tous les patients et l'apprentissage de la technique de relaxation musculaire progressive permet d'obtenir de très bons résultats avec en moyenne 32% d'amélioration des céphalées et ceci rapidement.

Un autre outil dans le traitement comportemental de la migraine est le biofeedback ou « thérapie de rétroaction biologique ». Le biofeedback permet d'améliorer la sensibilisation des patients et leur permettent de contrôler les dysfonctionnements déjà apparus. Une étude a démontré que le biofeedback améliore de 37% les céphalées (43).

Le biofeedback consiste à surveiller une certaine fonction corporelle avec un dispositif technique et les résultats de cette surveillance seront ensuite transmis au patient.

En ce qui concerne les céphalées migraineuses, l'activité des muscles situés au niveau de la tête sera en général surveillée le matin et le patient pourra ensuite avoir accès à ses résultats sur un écran et déterminer si ses muscles sont détendus, si son flux sanguin augmente ou si son pouls est régulier, tout cela afin qu'il prenne conscience de l'effet du stress sur ses fonctions biologiques et apprenne à influencer et contrôler les fonctions de son corps généralement contrôlées involontairement.

De plus, une formation à la gestion du stress peut être un outil très efficace dans la migraine. Les patients apprennent à percevoir les causes intérieures et extérieures qui déclenchent un stress et peuvent ainsi les modifier avec des mesures comportementales ciblées. Le patient établit la liste des situations pouvant le stresser et les place par ordre d'importance et de fréquence. Il doit alors les imaginer et préparer des stratégies comportementales ciblées afin de les gérer.

Le patient doit ensuite apprendre des mesures comportementales défensives en thérapie de groupe ou individuellement. En thérapie de groupe, des jeux de rôle se révèlent très efficaces pour l'apprentissage du patient à adopter le comportement nécessaire et l'appliquer ensuite dans la vie quotidienne.

Enfin, une formation sur la confiance en soi permet au patient de mener une vie plus calme et avec une paix intérieure, ce qui limite le stress nocif et qui est une étape majeure dans la prévention de la migraine. Cette formation aide les patients à être conscients de leurs droits et d'exprimer leurs pensées, leurs sentiments et leurs attitudes.

III. Cas particuliers du traitement de la migraine

Dans cette troisième et dernière partie seront présentés des cas particuliers de prise en charge de la migraine, à savoir la femme enceinte ou allaitante (1), l'enfant ou l'adolescent (2) et les céphalées induites par les médicaments et la migraine chronique (3).

1. La migraine chez la femme enceinte (34)

Il est important de rassurer la patiente quant à l'absence d'impact de la migraine sur l'évolution de la grossesse d'après les connaissances actuelles et de l'informer que chez la majorité des femmes, les crises de migraine sont généralement moins fréquentes et peuvent totalement disparaître à la fin du premier trimestre.

Néanmoins, le traitement de crise chez une femme enceinte sera du paracétamol ponctuellement pendant toute la durée de la grossesse.

En ce qui concerne les AINS recommandés dans le traitement de crise de la migraine, ils sont, pour la femme enceinte, fortement déconseillés lors du deuxième trimestre car peuvent entraîner une atteinte fonctionnelle rénale et sont formellement contre-indiqués à partir du sixième mois de grossesse en raison du risque de constriction du canal artériel qui peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néo-natale, voire à une mort fœtale in utero.

Si les crises sont insupportables et non résolues à la prise de paracétamol, le sumatriptan peut être utilisé. En effet, les données du Centre de Référence sur les agents tératogènes (CRAT) de son utilisation pendant la grossesse sont rassurantes et son utilisation ponctuelle est autorisée.

En général, il n'est pas recommandé de débiter un traitement de fond mais si nécessaire, un bêta bloquant pourra être prescrit pendant la grossesse. Si le traitement persiste jusqu'à l'accouchement, il est recommandé de mettre en place une surveillance du nouveau-né en évaluant sa fréquence cardiaque et sa glycémie pendant les trois à cinq premiers jours de sa vie.

Pendant l'allaitement, il est possible d'utiliser le paracétamol en traitement de crise et le propranolol en traitement de fond.

En revanche, les AINS sont déconseillés chez la femme allaitante car excrétés dans le lait maternel. Les triptans le sont également mais leurs utilisations sont évaluées au cas par cas.

2. La migraine chez l'enfant et l'adolescent (37) (24)

a. Le traitement de crise

Chez l'enfant de moins de 12 ans, il est recommandé d'utiliser la voie rectale pour le traitement de crise en cas de nausées ou de vomissements et de prendre le traitement de crise le plus rapidement possible.

A partir de 12 ans ou chez les enfants de plus de 35 kg, on préférera la voie pernasale.

Chez l'enfant de plus de 6 mois, l'ibuprofène est le traitement de première intention bien qu'aucune preuve scientifique tirée de la littérature n'ait été mise en place. L'aspirine ou le paracétamol seuls ou en association avec le métoclopramide sont prescrits en deuxième intention.

Chez l'adolescent entre 12 et 18 ans : on utilisera le sumatriptan en pulvérisation nasale (grade A) en traitement de crise modérée ou sévère ou en cas d'échec du paracétamol, de l'aspirine et des AINS. Il est recommandé d'utiliser le triptan dès l'apparition de la céphalée et non pendant l'aura pour traiter une crise avec aura.

b. Le traitement de fond

En ce qui concerne le traitement de fond chez l'enfant ou l'adolescent, il est préféré d'utiliser les traitements non médicamenteux en première intention tels que la relaxation, le rétrocontrôle et les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress (grade B). Ces traitements sont jugés comme étant plus efficaces qu'un bêtabloquant.

Chez les enfants et adolescents comme chez les adultes, l'identification des facteurs déclenchants et l'évaluation du retentissement sur la vie quotidienne sont indispensables. Il faut savoir que les crises de migraine chez les enfants ou les adolescents n'ont pas exactement les mêmes caractéristiques que celles des adultes ; elles sont de plus courte durée, avec des troubles digestifs plus importants s'accompagnant de douleurs abdominales et sont plus souvent bilatérales.

Si les traitements de fond non pharmacologiques sont un échec, il est recommandé de faire appel aux traitements médicamenteux de fond tels que la flunarizine chez l'enfant de plus de 10 ans, la dihydroergotamine, le pizotifène chez l'enfant de plus de 12 ans, le propranolol, le métoprolol, l'oxétorone ou l'amitryptiline à faibles doses afin d'éviter les effets indésirables telle qu'une sédation.

3. Les céphalées médicamenteuses

En France, 30 à 45% des migraineux ignorent l'ensemble des possibilités de traitement existant autour de la migraine. C'est pourquoi un grand nombre d'entre eux se tournent vers l'automédication, qui est souvent inadaptée et inefficace ce qui favorise les surdosages devant l'absence d'effet antalgique (31).

Bien que les médicaments prescrits ou en vente libre dans le traitement de la migraine soient des options non négligeables chez certains patients, il faut néanmoins les avertir du danger de leur utilisation excessive ; les patients doivent limiter leurs prises à deux à trois jours par semaine ou moins de quinze jours par mois pour se prémunir contre les céphalées induites par les médicaments (que l'on nomme aussi « céphalées médicamenteuses » ou « céphalées rebond ») (28).

En effet, Il s'agit de la fréquence importante des prises plutôt qu'une haute dose singulière de médicaments lorsque l'on parle d'utilisation excessive entraînant des céphalées et c'est pourquoi l'ICDH considère comme une utilisation excessive de médicaments, une consommation d'ergotamine, de triptans, d'opioïdes ou en combinaison pendant plus de dix jours par mois ou des analgésiques utilisés plus de quinze jours par mois pendant plus de trois mois.

Ce sont les individus souffrant de plus de quinze jours ou plus par mois d'attaques de migraines ou de céphalées de tension quotidiennes qui seront soupçonnés d'abus médicamenteux. Il est possible de souffrir de symptômes associés tels que des nausées, des symptômes gastro-intestinaux, une irritabilité, une anxiété, une dépression et des problèmes de concentration ou de mémoire.

Une fois le sevrage atteint, il est possible pour le patient de se voir réintroduire les traitements dont il a abusé pour soulager les symptômes de la migraine après deux mois, comprenant des restrictions importantes afin de s'assurer que la fréquence de prise ne dépasse pas deux jours par semaine. Le patient sera suivi et évalué afin de prévenir une rechute, qui arrive le plus souvent dans l'année après le sevrage (4).

La prévention, préférable à la gestion, comprend notamment la limitation de consommation de médicaments et la caféine ou la codéine seront évitées.

L'addition de caféine au paracétamol (Prontalgine®) ou à l'aspirine (Aspro Caféine®) est retrouvée dans certaines spécialités mais ne peut être recommandée étant donné l'aspect addictif que peut avoir la caféine chez certains patients et le faible niveau de preuve qu'apporte l'association quant à la potentialisation de l'effet antalgique.

Les opioïdes sont particulièrement mis en cause dans les céphalées chroniques avec abus médicamenteux, c'est pourquoi leur utilisation doit être envisagée en dernier recours avec une restriction de fréquence de prise de moins de huit jours par mois, chez des patients qui ne sont pas sensibles aux autres traitements et doivent se rendre régulièrement aux urgences pour se débarrasser de leur migraine (25). La dépendance aux opiacées doit être évaluée chez le patient avant de tendre vers cette option.

De même, les antalgiques analogues d'opioïdes synthétiques tels que la codéine, le tramadol, l'opium seuls ou en association, qui n'ont pas fait leur preuve dans le traitement de crise, présentent de nombreux effets indésirables particulièrement marqués chez le patient migraineux (sensations vertigineuses, nausées, somnolence) et peuvent induire un comportement d'abus médicamenteux, ce qui augmente parfois les nausées (5). Il est donc recommandé que ces médicaments soient utilisés avec les mêmes restrictions que les opioïdes.

Les patients doivent être éduqués sur la manière de prendre des traitements pendant les céphalées. Il ne faut pas oublier que la douleur n'est pas le seul symptôme d'un début de crise mais peut également être des changements d'humeur, une fatigue, une irritabilité.

Enfin, la migraine chronique est le plus souvent le résultat d'une consommation excessive de médicaments. C'est pourquoi le traitement de première intention dans ce cas-ci sera un sevrage médicamenteux.

Malheureusement, encore aujourd'hui il n'existe aucun traitement disponible disposant d'une AMM spécifique dans la migraine chronique.

Aujourd'hui, beaucoup de patients éligibles à un traitement prophylactique n'en utilisent pas et les traitements existants ne sont pas considérés comme satisfaisants en vue du grand nombre de patients non répondeurs ou des effets indésirables potentiellement graves qui dissuadent les patients de poursuivre leur traitement.

En France, moins de 10% des patients migraineux bénéficie d'un traitement prophylactique d'après l'étude FRAMIG (6%) (44) et l'étude GRIM 2000 (8%) (45).

De plus, l'Internal Burden of Migraine Survey nous révèle que selon le traitement, entre 37 et 47% des patients arrêtent leur traitement de fond en raison d'une efficacité insuffisante et entre 35 et 49% des patients l'arrêtent dû à une mauvaise tolérance (46).

En conclusion sur la prise en charge actuelle de la migraine, on peut constater que le besoin médical pour un traitement de fond de la migraine avec une bonne efficacité, une bonne tolérance avec un schéma posologique simple reste important.

PARTIE III : L'INNOVATION THERAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA MIGRAINE

La migraine, troisième maladie la plus fréquente au monde, est caractérisée par des crises de céphalées fréquentes d'intensité modérée à sévère accompagnées de symptômes tels que des nausées, des vomissements, une photophobie, une phonophobie et est liée à un handicap dans la vie quotidienne du patient très important. Pourtant, les traitements de crise et de fond disponibles sur le marché tels que les triptans ou les bêtabloquants ont leurs limites du fait de leurs effets indésirables, de leur mauvaise tolérance chez certains patients et de leur efficacité variable.

La plupart des molécules disponibles actuellement dans le traitement prophylactique de la migraine sont des molécules anciennes n'ayant pas été évaluées dans des études thérapeutiques contrôlées de qualité méthodologique suffisante, études qui n'ont pas été menées spécifiquement dans cette pathologie.

En ce qui concerne les traitements de référence dans la prise en charge thérapeutique de crises de la migraine, ceux-ci présentent de nombreuses limites notamment leur contre-indication chez les patients souffrant de troubles cardiovasculaires ce qui limite leurs utilisations.

Il existe donc un besoin de nouveaux traitements, innovants et spécifiques du traitement de la crise et/ou du traitement prophylactique de la migraine pour des patients se retrouvant en errance thérapeutique dans une pathologie extrêmement handicapante.

Dans cette troisième partie seront présentées les différentes pistes dans le traitement de crise ou le traitement prophylactique de la migraine, de la plus avancée à la moins avancée. Premièrement sera présenté le rôle du CGRP dans la physiopathologie de la migraine et les nouvelles thérapies le ciblant (I). Ensuite sera décrit la classe des ditans, agonistes du récepteur 5HT_{1F}, et son « first-in-class », le lasmiditan, (II). Les anticorps du polypeptide activateur de l'adénylate-cyclase pituitaire seront ensuite présentés comme nouvelle cible dans le traitement de la migraine (III). Enfin, certains canaux de potentiel de récepteur transitoire (TRP) représenteront la dernière cible potentielle dans le traitement de la migraine qui sera présentée (IV).

I. Le CGRP comme cible dans le traitement de la migraine

Récemment, l'amélioration de la compréhension du mécanisme physiopathologique de la migraine a permis la découverte d'une nouvelle cible thérapeutique : le peptide relié au gène calcitonine ou « calcitonin gene-related peptide » (CGRP).

Dans cette partie, le rôle du CGRP dans la physiopathologie de la migraine sera expliqué (1), puis les différentes thérapies innovantes ciblant le CGRP seront décrites : les gépants dans le traitement de crise de la migraine dans un premier temps (2) et les anticorps monoclonaux ciblant le CGRP ou son récepteur dans le traitement prophylactique de la migraine dans un second temps (3).

1. Le rôle du CGRP dans la physiopathologie de la migraine

Le peptide relié au gène calcitonine (CGRP) a longtemps été suspecté de jouer un rôle majeur dans la physiopathologie de la migraine. Il a été suggéré la première fois en 1985 et, aujourd'hui, grâce aux avancées des connaissances scientifiques et aux progrès de la neuroscience, l'implication du CGRP dans le mécanisme de la migraine a été en partie élucidée.

Ce neuropeptide est composé de 37 acides aminés et possède deux formes s'exprimant différemment chez les humains : l' α -CGRP, principalement impliquée dans la physiopathologie de la migraine et la β -CRGP.

Il appartient à un groupe de peptides qui agissent par l'intermédiaire d'un récepteur couplé à la protéine G qui lui-même est constitué par le récepteur de type calcitonine (CLR), la protéine modificatrice de l'activité du récepteur 1 (RAMP1) et une protéine composant du récepteur (RCP). Tous sont nécessaires pour former le récepteur fonctionnel du CGRP.

C'est un **puissant vasodilatateur** qui possède des mécanismes de protection en ce qui concerne les conditions physiopathologiques cardiovasculaires et impliquant la cicatrisation.

Le CGRP est libéré par des nerfs sensoriels, ce qui explique son implication dans les voies de la douleur (47).

Comme dit plus haut, les hypothèses actuelles autour de la physiopathologie de la migraine reposent sur un dysfonctionnement du système nerveux central et plus précisément dans les centres du tronc cérébral qui jouent un rôle dans le tonus vasculaire mais surtout dans la sensation de douleur.

Ce dysfonctionnement entrainerait alors une dilatation des vaisseaux sanguins crâniens qui sont innervés par les fibres sensorielles du trijumeau périvasculaire ainsi qu'une libération des peptides vasoactifs, dont le CGRP, par ces fibres sensorielles, ce qui entrainera la sensation de douleur.

De plus, les peptides vasoactifs vont exacerber la vasodilatation et entrainer une inflammation neurogénique ce qui augmente l'activation des fibres sensorielles du trijumeau qui perpétuera la libération des peptides, ce qui va moduler la transmission des impulsions de la douleur au cerveau.

Enfin, la sensation de céphalée et la sensibilisation accrue aux facteurs environnementaux s'explique par le fait que le centre du tronc cérébral et de la moelle épinière sont les premiers à être touchés et à recevoir l'impulsion douloureuse du nerf trigéminal et qui deviennent, de ce fait, sensibilisés.

Des études s'intéressant au CGRP ont été réalisées sur des neurones trigéminaux cultivés et démontrent que :

- La libération du CGRP se fait à partir de cellules ganglionnaires trigéminales.
- La transcription du CGRP augmente lors de conditions imitant l'inflammation neurogénique.
- Les traitements de la migraine peuvent à la fois diminuer la libération du CGRP et inhiber sa transcription.
- Le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), qui est un médiateur inflammatoire endogène impliqué dans la migraine, est capable de stimuler la transcription du CGRP.

Tous ces résultats semblent suggérer que l'activation des nerfs trigéminaux libère le CGRP ainsi que d'autres peptides à partir des terminaisons nerveuses périvasculaires, ce qui provoquerait la libération de médiateurs pro-inflammatoires, qui eux-mêmes augmenteraient la production du CGRP et sa libération pendant la durée correspondante à la durée d'un épisode de migraine typique.

De plus, cette étude suggère que la libération et l'augmentation de la synthèse du CGRP pourraient être également provoquées par l'activation des voies des protéines kinases activées par les mitogènes, protéines qui elles-mêmes peuvent être modulées par le TNF- α ou des médicaments comme le sumatriptan (48).

Les concentrations sériques du CGRP sont plus élevées chez les patients migraineux pendant les crises de migraine et également entre deux crises chez les patients atteints de migraine chronique. L'administration d'un triptan coïncide avec la diminution ou la normalisation de sa concentration. En effet, les triptans agissent en s'opposant à la vasodilatation.

L'hypothèse que le CGRP joue un rôle clé dans la physiopathologie de la migraine est consolidée par le fait que les perfusions de CGRP chez les patients migraineux sont responsables du déclenchement de céphalées semblables à des crises de migraine.

Enfin, les données récoltées chez les animaux suggèrent que le CGRP est capable d'induire la génération d'une sensibilisation à la lumière considérée comme semblable à la photophobie humaine, qui est un symptôme typique de la migraine.

Les résultats de ces études soutiennent le rôle intégral du CGRP dans la migraine. Aujourd'hui, le CGRP représente une cible pertinente dans le traitement de la migraine et de nombreuses études ont été réalisées dans le but de démontrer l'efficacité des nouvelles molécules le ciblant.

2. Les gépants dans le traitement de crise de la migraine

Une fois que l'idée que le CGRP jouerait un rôle dans la signalisation nociceptive de la circulation crânienne et dans la physiopathologie de la migraine a été établie, de nombreux essais ont été mis en place afin d'obtenir des substances inhibant l'action du neuropeptide.

Parmi ces nouvelles thérapies, les **gépants**, petites molécules antagonistes du récepteur au CGRP, représentent une des classes thérapeutiques innovantes les plus avancées dans le traitement de la crise de migraine et a été présentée comme une approche novatrice et attrayante de la prise en charge de la migraine.

Tous les gépants présentent une très grande affinité pour les récepteurs CGRP, ce qui empêche ainsi l'interaction entre le CGRP et son propre récepteur.

Quatre études ont été réalisées (une sur des animaux, deux sur des vaisseaux humains et une sur des volontaires sains) et montrent que les antagonistes du récepteur au CGRP ne déclenchent pas de vasoconstriction, ce qui est un avantage considérable par rapport aux triptans.

Des études de phase II et de phase III montrent également l'efficacité, comparable aux triptans, des gépants non seulement dans le traitement de la crise mais également dans le traitement de fond de la migraine sans symptômes cardiovasculaires ou hémodynamiques (symptômes typiques des triptans).

L'atogépant, un antagoniste du récepteur CGRP, a été développé pour la prévention de la migraine épisodique.

Une étude a été réalisée en 2004 concernant l'olcépéant en administration intraveineuse et a démontré qu'il soulageait efficacement et significativement les symptômes d'une crise de migraine. Cependant, la difficulté de développement de la forme orale a entraîné son abandon.

De plus, en raison de la toxicité hépatique du telcagépant, probablement due à un métabolite hépatotoxique, son développement clinique a été abandonné.

Les gépants de seconde génération, chimiquement différents de ceux de la première génération, ont été évalués comme sûrs et efficaces et pourraient bientôt recevoir l'approbation des autorités dans le traitement de la crise de migraine.

a. Ubrogépant

L'ubrogépant est une petite molécule antagoniste du récepteur CGRP.

Dans une étude randomisée de 1672 patients, 559 patients ont fait partie du groupe placebo, 556 patients ont reçu une dose de 50 mg d'ubrogépant et 557 patients ont reçu une dose de 100 mg d'ubrogépant.

19,2% et 21,2% des patients dans le groupe recevant 50 et 100 mg respectivement ont ressenti un soulagement de la douleur migraineuse sous deux heures, contre 11,8% des patients dans le groupe placebo.

De plus, le soulagement de symptômes le plus handicapant est apparu chez 27,8% dans le groupe placebo contre 38,6% et 37,7% dans les groupes recevant 50 et 100 mg respectivement.

Les effets secondaires principalement rencontrés étaient des nausées, des somnolences et une sécheresse buccale.

De plus, une appendicite, un avortement spontané, un épanchement épigastrique et des convulsions sont des effets indésirables graves retrouvés chez certains patients dans les trente jours suivant l'administration (49).

L'ubrogéantant (Ubrovelvy®) est la première molécule de sa classe à avoir été approuvée par la U.S. Food and Drug Administration (FDA) le 23 décembre 2019 dans le traitement de la crise de migraine avec ou sans aura chez les adultes. Ce médicament est à prendre par voie orale, un deuxième comprimé peut être pris deux heures après le premier si cela est nécessaire.

b. Rimegépant

Le rimegépant est un antagoniste du récepteur au CGRP. La prise du rimegépant se fait par voie orale et est de 75 mg.

Deux études de phase III, chez 543 patients dans l'une et 537 patients dans l'autre, ont démontré que le rimegépant à 75 mg entraînait chez 19,2% des patients dans la première étude et 19,6% des patients dans la deuxième étude, un soulagement de la douleur deux heures suivant la prise, contre 14,2% et 12% des patients sous placebo dans deux études de 541 patients et de 535 patients respectivement.

Dans la même étude, on a pu observer une disparition du symptôme le plus handicapant chez 36,6% et 37,6% des patients dans les deux essais, contre 27,7% et 25,2% des patients recevant un placebo.

De plus, il est intéressant de noter que le soulagement de la douleur avec le rimegépant augmente avec le temps. En effet, 66% des patients ont obtenu un soulagement de la douleur dans les huit heures suivant la prise, contre seulement 47% dans le groupe recevant le placebo.

Les effets indésirables fréquemment observés avec le rimegépant sont les nausées et les infections des voies urinaires.

Le rimegépant (VYDURA®) a reçu un avis favorable pour une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la crise avec ou sans aura et le traitement de fond de la migraine épisodique chez l'adulte par le CHMP lors de sa réunion de février 2022. Il est le seul de sa classe thérapeutique à être disponible sous forme orale à dissolution rapide sans avoir besoin d'eau.

3. Les anticorps monoclonaux ciblant le CGRP ou son récepteur dans le traitement prophylactique de la migraine

L'hépatotoxicité des antagonistes du CGRP a donné l'idée de cibler le CGRP ou son récepteur (CGRP-R) par des anticorps monoclonaux éliminés par le système réticulo-endothélial. Ils ne sont donc pas hépatotoxiques.

Ce sont de grosses molécules qui, pour la plupart, ne pénètrent pas la barrière hémato-encéphalique et qui persistent durablement dans l'organisme. Pour cette raison, les anticorps monoclonaux peuvent être utilisés dans la prophylaxie de la migraine, ce qui est particulièrement intéressant pour répondre au besoin thérapeutique existant (50).

Aujourd'hui, quatre anticorps monoclonaux ont été mis au point afin de réduire la fréquence des crises de migraine et d'être utilisés comme traitement prophylactique pour les épisodes futurs de migraine.

Leur mécanisme d'action exact reste cependant encore vague.

Les effets indésirables sont généralement de légers à modérés et comprennent une sensibilité au point d'injection, des infections des voies supérieures et des voies urinaires supérieures, des nausées, des étourdissements et des douleurs abdominales. En revanche, aucun effet cardiovasculaire ou cérébrovasculaire n'a été détecté malgré les propriétés vasoconstrictrices des anticorps monoclonaux (51).

Enfin, le risque de développer des anticorps neutralisant les anticorps monoclonaux existe, ce qui peut compromettre leur efficacité à long terme. Il est donc nécessaire de mettre au point un biomarqueur précis afin de détecter la diminution d'efficacité de ces anticorps.

De plus, une étude observationnelle et une évaluation clinique sont nécessaires afin de déterminer le mécanisme d'action exact, l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de ces médicaments.

L'introduction de cette nouvelle classe de médicaments représentent un grand progrès dans le traitement en prophylaxie de la migraine du fait de la balance bénéfice/risque favorable. Le coût est aujourd'hui le principal obstacle de ces traitements mais ils ont le pouvoir de réduire le fardeau socio-économique avec leur efficacité prouvée.

a. Le galcanezumab

Le galcanezumab (Emgality®) est un anticorps monoclonal bloquant l'activité du CGRP indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte.

Ce traitement touche environ 15% de la population européenne migraineuse, souffrant d'attaques de migraine au moins quatre jours par mois avec des céphalées intenses, souvent précédées d'aura et parfois accompagnées de nausées, vomissements, photophobies et phonophobies.

C'est une solution injectable en sous-cutanée approuvée par l'Agence Européenne des médicaments (EMA) après un essai clinique versus placebo chez 1 117 patients souffrant de migraines chroniques et qui ont vu leurs épisodes de migraine diminuer de 50% (52).

Le traitement est à démarrer avec l'injection du contenu de deux seringues puis une seringue unique un mois plus tard qui se poursuivra mensuellement. Après trois mois, une évaluation est à réaliser par le médecin afin de déterminer si le traitement est bénéfique et le poursuivre le cas échéant.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des réactions au site d'injection (douleurs, rougeurs, démangeaisons, hématomes et/ou gonflements) et sont considérés comme gérables, d'intensité légère ou modérée.

Le galcanézumab (Emgality®) 120 mg, solution injectable en stylo pré-rempli, a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 14 novembre 2018 en procédure centralisée.

b. L'érénumab

L'érénumab (Aimovig®) est un anticorps monoclonal de type IgG2 entièrement humanisé dirigé contre le récepteur du CGRP (CGRP-R) et non pas le neuromédiateur lui-même.

Dans une étude, 955 patients répartis au hasard ont reçu une injection mensuelle d'érénumab soit de 70 mg, soit de 140 mg, soit un placebo une fois par mois pendant six mois. Il a été observé une chute statistiquement significative de jours de migraine (1,4 jours dans le groupe sous 70 mg et 1,9 jours dans le groupe sous 140 mg).

De plus, une réduction d'au moins la moitié des épisodes de migraine a été observée chez 23,4% des patients sous 140 mg et chez 16,7% chez les patients sous 70 mg.

Enfin, une réduction statistiquement significative des prises de médicaments de crise de migraine et une amélioration du handicap lié à la migraine ont été observées.

Bien que cette étude ait été bien menée et bien conçue, l'exclusion des patients ayant présenté un manque de réponse thérapeutique à plus de deux classes de médicaments dans le traitement prophylactique de la migraine et l'exclusion de toutes les femmes en âge de procréer, qui est une cible thérapeutique très importante dans la migraine, présente une limite à cette étude.

Il n'est également pas possible de connaître les effets indésirables ou précautions d'emploi chez les personnes souffrant de certaines maladies cardiovasculaires sévères puisqu'ils ont été également exclus des études cliniques.

L'érénumab (Aimovig® 70 mg ou 140 mg, solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli) a obtenu l'AMM le 26 juillet 2018 en procédure centralisée.

Il est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins quatre jours de migraine par mois à la dose recommandée de 70 mg toutes les quatre semaines.

Les études cliniques réalisées ont permis de déterminer le temps nécessaire de réponse au traitement à trois mois. Il est également recommandé d'évaluer régulièrement le besoin de continuer le traitement.

Les effets indésirables liés au traitement, d'intensité légère à modérée, sont une réaction au site d'injection, une constipation, des spasmes musculaires et un prurit (53).

c. Le Fremanezumab

Le fremanezumab (Ajovy®) est un anticorps monoclonal humanisé dont la cible est le CGRP. Il peut être utilisé à une dose de 225 mg en solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli.

Un essai de phase III de trois mois a eu lieu chez 1 130 patients divisés en trois groupes :

- Groupe 1 : Les patients recevaient une injection sous cutané de fremanezumab une fois le premier mois puis deux injections mensuelles de placebo
- Groupe 2 : Les patients recevaient trois injections mensuelles de fremanezumab
- Groupe 3 : Les patients témoins recevaient une injection de placebo, trois fois de suite.

Il a pu être observé une réduction d'épisode de migraine avec 1,7 jours de moins chez le groupe trimestriellement traité et de 1,8 jours chez le groupe mensuellement traité. De plus, 38% des patients du groupe 1 et 41% des patients du groupe 2 ont vu la fréquence de leurs épisodes de migraine diminué de 50% contre 18% dans le groupe de patients témoins.

Cette étude suggère donc une efficacité du fremanezumab et offre une possibilité de traitement avec une fréquence de quatre fois par an seulement (675 mg tous les trois mois). Néanmoins, l'objectif principal de l'étude n'était pas clairement défini (54).

Le fremanezumab est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte présentant au moins quatre jours de migraine par mois.

On évaluera son efficacité dans les trois mois suivant l'instauration du traitement.

Le fremanezumab a obtenu son AMM en procédure centralisé le 28 mars 2019 (55).

d. L'eptinezumab

L'eptinezumab (Vyepti®) est un anticorps monoclonal IgG1 qui se lie sélectivement aux α et β -CGRP.

Il est le seul anticorps monoclonal dirigé contre le CGRP administré par voie intraveineuse et non en sous cutanée, ce qui offre une biodisponibilité optimale avec une concentration plasmatique maximale à la fin de la perfusion.

Vyepti est indiqué pour la prophylaxie de la migraine chez les adultes qui ont au moins 4 jours de migraine par mois. Ce médicament doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement de la migraine.

L'avantage de Vyepti est une réduction des jours de migraine mensuelle. Les effets secondaires les plus fréquents sont la rhinopharyngite et l'hypersensibilité.

Vyepti (eptinezumab) a obtenu un avis positif du CHMP le 11 novembre 2021 recommandant son AMM dans la prophylaxie de la migraine (56).

II. Les ditans, agonistes du récepteur 5-HT_{1F}

Les triptans, médicaments de référence pour le traitement de la crise de migraine, sont des agonistes du récepteur 5HT_{1B/1D} avec une faible affinité pour le récepteur 5HT_{1F}. Leur mécanisme d'action s'appuie sur l'effet vasoconstricteur du récepteur 5HT_{1B}, ce qui entraîne une contre-indication des triptans chez les patients souffrant de troubles cardiovasculaires.

L'idée est alors venue de s'intéresser aux autres récepteurs, notamment le récepteur 5HT_{1D}, qui n'est pas lié à des effets vasoconstricteurs. Néanmoins, les essais cliniques de phase II dédiés à ce récepteur n'ont pas rencontré le succès escompté et ont été abandonnés.

C'est donc ainsi que le récepteur 5HT_{1F} a fait l'objet de l'intérêt des cliniciens dans le traitement de la migraine. Il est localisé dans le ganglion trigéminal, les vaisseaux sanguins céphaliques et le noyau trigéminal caudal.

Son activation n'entraîne pas d'effet vasoconstricteur contrairement au récepteur 5HT_{1B}, ce qui lui confère un avantage par rapport aux triptans.

Il existe plusieurs agonistes du récepteur 5HT_{1F} qui constituent ainsi la famille des ditans. Les études cliniques consacrées aux ditans suggèrent une implication dans la modulation de l'inflammation neurogénique durale et du système trigémino-vasculaire. Ils représenteraient donc une cible potentielle dans le traitement de la migraine.

Aujourd'hui, trois molécules ciblant le récepteur 5HT_{1F} existent :

- LY 344864
- LY334370, testée chez les humains mais abandonnée du fait d'effets hépatotoxiques
- Lasmiditan, testée chez les humains

L'étude SAMURAI, une étude clinique de phase III, a été réalisée sur 2231 patients qui ont été randomisés pour recevoir par voie orale soit 100 mg de lasmiditan, soit 200 mg de lasmiditan, soit un placebo. 28,2% des patients sous 100 mg et 32,2% des patients sous 200 mg ont vu un soulagement de la douleur de leurs céphalées migraineuses en deux heures, contre seulement 15,3% des patients sous placebo.

De plus, 40,9% des patients sous 100 mg et 40,7% des patients sous 200 mg étaient exempts du symptôme le plus handicapant sous deux heures, contre 29,5% des patients sous placebo.

Tous les essais cliniques randomisés effectués concernant le lasmiditan démontrent son efficacité et sa bonne tolérance chez les patients atteints de migraine, notamment les patients souffrant de niveau élevé de facteur de risque vasculaire.

Le lasmiditan (Reyvow®), « first-in-class » des ditans, a été approuvé par la FDA le 11 octobre 2019 dans le traitement de la crise de migraine avec ou sans aura chez les adultes.

Il doit être administré per os à des doses entre 50 et 200 mg dans le traitement de crise de la migraine.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des étourdissements et une paresthésie d'intensité légère à modérée (57).

Une demande d'AMM centralisée soumise en décembre 2020 est en cours d'évaluation par le CHMP dans le traitement aiguë de la migraine avec ou sans aura chez l'adulte (58).

III. Les anticorps monoclonaux ciblant le polypeptide activateur de l'adénylate-cyclase pituitaire (PACAP)

Bien que les anticorps monoclonaux dirigés contre le CGRP ou son récepteur soient les premiers traitements innovants efficaces et spécifiquement développés dans la prophylaxie de la migraine, ils ne sont pas efficaces chez la totalité des patients migraineux. Il est donc nécessaire d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

L'unité trigéminal sensorielle est contrôlée par les voies descendantes des noyaux monoaminergiques ainsi que par des neuropeptides comme le CGRP, précédemment étudié, mais aussi par le polypeptide activant l'adénylate cyclase hypophysaire (PACAP) et le peptide intestinal vasoactif (VIP). En effet, ces différents neuropeptides jouent un rôle essentiel dans l'activation du système trigémino-vasculaire, structure liée à la physiopathologie de la migraine.

Le PACAP est un polypeptide appartenant à la superfamille VIP/sécrétine/glucagon et se présente sous deux formes bioactives : le PACAP27 et principalement le PACAP38.

Le PACAP38 est un neuropeptide localisé dans le ganglion trigéminal et le noyau trigéminal caudal qui est impliqué dans la neuroprotection, le neurodéveloppement, la nociception et l'inflammation.

Les effets du PACAP se font via l'intermédiaire de trois récepteurs liés aux protéines G : le récepteur 1 du peptide intestinal vasoactif (VPAC1), le récepteur 2 du peptide intestinal vasoactif (VPAC2) et le récepteur du polypeptide de type I (PAC1) avec lequel il a une affinité cent fois plus importante. Il agit comme une hormone sur la glande pituitaire, comme un neurotransmetteur et un neuromodulateur dans le système nerveux (57).

Après stimulation électrique du ganglion trigéminal, l'immunoréactivité plasmatique du PACAP38 est augmentée.

Le peptide intestinal vasoactif (VIP) possède une structure similaire à celle du PACAP38 et une affinité pour les récepteurs VPAC1 et VPAC2.

Le VIP et le PACAP38 sont deux puissants vasodilatateurs des artères cérébrales et dures. Il a été démontré que l'injection du PACAP38 ou du VIP déclenche des céphalées de type migraine, augmente le diamètre des artères et diminue la vitesse moyenne du flux sanguin des artères cérébrales moyennes. Cependant, la vasodilatation induite par le VIP dure moins longtemps que celle induite par le PACAP et se normalise après deux heures. De plus, l'injection du VIP déclenche moins de douleurs de type céphalées migraineuses par rapport à celle du PACAP38. Cela suggère que le récepteur éventuellement impliqué dans les activations du PACAP38 est le PAC1, étant donné que le VIP n'a une affinité que pour les récepteurs VPAC1 et VPAC2.

Il a également été démontré que, chez les patients signalant les crises de type migraine après injection du PACAP38 uniquement, la concentration plasmatique augmentait une heure après son injection contrairement au VIP. Cela pourrait suggérer qu'il y ait une synthèse de novo ou une libération de PACAP38 pendant la migraine. De plus, la concentration du PACAP38 diminue après administration de sumatriptan (59).

De ce fait, le PACAP38 et le récepteur PAC1 sont considérés comme présentant un intérêt comme cible dans la migraine et possiblement comme nouvelle option thérapeutique pour les patients non répondeurs aux anticorps anti-CGRP (60).

Aujourd'hui, deux anticorps sont en développement :

- ALD 1910 qui cible le ligand PACAP38, en phase 1 dans le traitement de la migraine.
- AMG-301 qui cible le récepteur PAC1, en phase 2 dans le traitement de la migraine chronique ou épisodique. Pour le moment, l'AMG 301 n'a offert aucun avantage par rapport au placebo pour la prévention de la migraine (61).

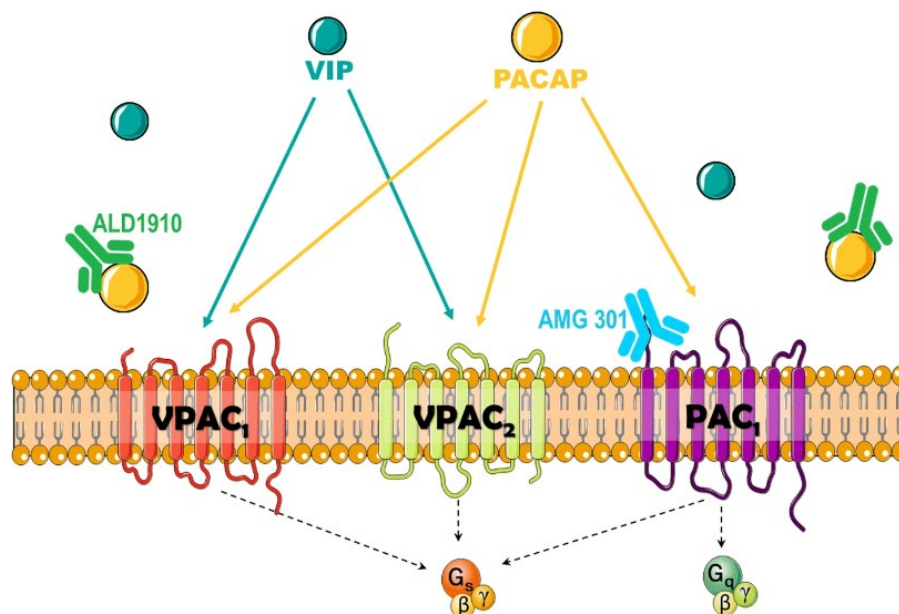


Figure 6 : Les différents récepteurs du PACAP et les anticorps développés bloquant son activité - (59)

Des études supplémentaires pourraient être nécessaires pour comprendre pleinement le rôle des isoformes de PACAP et de ses récepteurs dans la physiopathologie de la migraine, les potentiels effets indésirables du blocage du PACAP à long terme et l'avantage thérapeutique pour les patients non répondeurs aux anticorps anti-CGRP.

IV. Les canaux ioniques TRP dans la migraine

Les canaux de potentiel de récepteur transitoire (TRP) forment une grande famille de canaux ioniques membranaires dits « thermorécepteurs » dont certains sont exprimés sur les neurones sensoriels trigéminaux innervant les méninges, notamment le membre 1 de la sous famille vanilloïde du canal cationique potentiel du récepteur transitoire (TRPV1), le membre 4 de la sous famille vanilloïde du canal cationique potentiel du récepteur transitoire (TRPV4), le membre 8 de la sous famille mélastatine du canal cationique potentiel du récepteur transitoire (TRPM8) et le membre 1 de la sous-famille ankyrine du canal cationique potentiel du récepteur transitoire (TRPA1).

Ces canaux ioniques sont susceptibles de jouer un rôle dans un certain nombre de processus physiologiques. Ils s'activent notamment lors d'une variation de température ou lors de mise en présence avec des molécules imitant l'effet du chaud (capsaïcine) ou du froid (menthol) et peuvent causer, selon la dose, des sensations de chaleur agréables jusqu'à des sensations de douleurs (62).

De plus, l'activation des canaux TRP est connue pour promouvoir la libération du CGRP à partir des terminaisons nerveuses sensorielles, entraînant une vasodilatation et contribuant à l'inflammation neurogénique.

Les canaux TRP sont exprimés sur les nocicepteurs méningés et sont réceptifs à une variété de stimuli endogènes et exogènes associés à la migraine, c'est pourquoi ils peuvent être intéressants dans la physiopathologie de cette maladie (63).

1. Le TRPV1

Le membre 1 de la sous famille V du canal cationique potentiel du récepteur transitoire (TRPV1), possiblement localisé sur les fibres sensorielles méningées, est exprimé par les nocicepteurs trigéminaux.

Il semble être impliqué dans le développement de la sensibilisation centrale et dans l'hyperalgésie et l'allodynie (64).

Le canal TRPV1 est activé par la chaleur nocive et par des produits chimiques tels que la capsaïcine (un extrait de piment). Les événements ischémiques et inflammatoires entraînent une douleur impliquant ce canal. En effet, ce sont des transducteurs capables d'activer des nocicepteurs impliqués dans la production de douleur (65). De plus, de nombreuses études utilisant la capsaïcine et des antagonistes du TRPV1 suggèrent un rôle du TRPV1 dans les mécanismes des céphalées.

L'antagonisme du TRPV a donc été considéré comme une approche intéressante dans le développement d'antimigraineux ; néanmoins, dans une étude récente, l'antagonisme du TRPV1 n'a pas apporté de résultat concluant quant à son efficacité dans le traitement de la migraine, ce qui suggère que l'activation du TRPV1 seul n'est pas suffisante pour générer une crise de migraine (63).

2. Le TRPV4

Le canal TRPV4 est exprimé dans le système vasculaire où son activité contribue probablement à la perméabilité vasculaire, il répond à différents types de stimuli comme des changements dans l'osmolarité ou des forces mécaniques imposées sur la membrane des cellules, ce qui suggère que ce canal fait partie d'un complexe mésosensoriel.

Ceci est intéressant dans le contexte du traitement de la migraine car les céphalées sont influencées par des changements dans la pression intracrânienne (lors de toux, d'éternuements, de la position assise ou debout ou de l'activité physique).

Dans une étude, il a été démontré que les canaux TRPV4 étaient exprimés sur des nocicepteurs méningés, cela dit, peu d'études ont été faites directement sur le rôle du TRPV4 dans la céphalée.

Des études ont néanmoins montré indirectement que l'activité du TRPV4 sur les nocicepteurs méningés peut contribuer aux céphalées mais le rôle direct du TRPV4 dans la capacité des afférents méningés à détecter les changements de pression n'a pas encore été établie.

Davantage d'études doivent être menées afin d'établir le rôle potentiel du canal TRPV4 dans la migraine (63).

3. Le TRPM8

La température froide, les produits naturels mimant l'effet froid tels que le menthol et les composés synthétiques comme l'iciline sont connus pour activer le membre 8 de la sous famille M du canal cationique potentiel du récepteur transitoire (TRPM8). De plus, des études ont révélé que le TRMP8 était indispensable pour la détection de température froide à nocive et la discrimination entre les températures chaudes et froides.

On sait également que la température froide est connue pour être un facteur déclenchant d'une crise de migraine et que 50% des patients migraineux présentent une allodynie froide et un seuil de douleur froide décalé de 12° Celsius environ.

Enfin, dans de nombreuses études, ce canal a été impliqué dans la signalisation de la douleur. Il est notamment localisé sur les fibres du nerf trigéminal innervant la dure-mère mais semble diminuer avec l'âge.

Mis ensembles, ces résultats sembleraient suggérer que les canaux TRMP8 jouent un rôle dans la physiopathologie de la migraine (66).

Aujourd'hui, l'idée du canal TRPM8 comme cible thérapeutique dans la migraine soulève de nombreuses questions notamment si ces nouvelles molécules doivent être agonistes ou antagonistes. En effet, bien que le froid joue un rôle de déclenchement dans la migraine, certaines études montrent que le menthol présente une efficacité dans le traitement de la migraine.

Pour répondre à ces questions, il est nécessaire de déterminer si l'activation du TRPM8 dans les méninges est pro ou anti-nociceptive et quelles conditions déterminent ces effets.

De plus, on ne sait pas encore si les nouvelles molécules ciblant les canaux TRMP8 doivent être destinées au traitement de la crise ou au traitement prophylactique de la migraine puisque les effets indésirables de leurs blocages ne sont pas encore connus.

De nouvelles études basées sur la modulation de l'activité des canaux TRMP8 sont nécessaires afin d'obtenir une meilleure compréhension de la façon dont ils contribuent à la physiopathologie de la migraine.

4. Le TRPA1

Le membre 1 de la sous-famille ankyrine du canal cationique potentiel du récepteur transitoire (TRPA1) est le seul membre de la sous-famille TRPA. Ils sont abondamment exprimés en nocicepteurs peptidergiques (favorisant la libération de la substance P et du CGRP) et souvent co-exprimés dans les neurones sensoriels avec le TRPV1.

De nombreux composés ont été utilisés dans plusieurs études pré-cliniques et cliniques dans le but de déchiffrer le potentiel rôle du canal TRPA1 dans la physiopathologie de la migraine.

a. L'acroléine

Les canaux TRPA1 ont reçu une attention particulière dans les études de la migraine puisqu'ils sont activés par beaucoup de stimuli endogènes et exogènes pertinents dans la physiopathologie de cette maladie tels que la fumée de cigarette.

Certaines études ont suggéré que les activateurs du TRPA1 peuvent avoir un rôle dans le déclenchement d'une crise de migraine. Parmi les facteurs déclencheurs de migraine, on sait que l'exposition à des agents environnementaux en fait partie et notamment l'acroléine, un des composants de la fumée de cigarette.

En effet, lorsque l'acroléine agit sur les terminaisons nerveuses sensorielles, celle-ci provoque une inflammation neurogénique par un mécanisme dépendant des fibres peptidergiques primaires sensibles à la capsaïcine, par activation des canaux TRPA1.

De plus, l'acroléine améliore le flux sanguin méningé et entraîne une vasodilatation méningée par un mécanisme dépendant de l'activation du canal TRPA1 et de la libération du CGRP lorsque l'acroléine est appliquée sur la muqueuse nasale des rats.

b. L'ombellulone

D'autres études observationnelles ont démontré que l'exposition des patients à des Lauriers de Californie, également appelés « headache tree », est capable de déclencher des crises violentes de céphalées. Un des éléments de cet arbre est une substance connue sous le nom d'ombellulone qui conduit à un comportement nociceptif, une vasodilatation méningée et une libération de CGRP via le TRPA1.

c. L'oxyde nitrique

Des médicaments donneurs d'oxyde nitrique (NO) tels que la nitroglycérine sont considérés comme inducteurs de crises de migraine et sont de ce fait très largement utilisés dans les études cliniques de provocation de migraine. Cela dit, l'existence d'un laps de temps de cinq à six heures a été remarqué entre la vasodilatation provoquée par l'administration de nitroglycérine et l'apparition d'une crise de migraine chez les patients migraineux et qui n'existe pas chez les patients sains. Récemment, il a été découvert que le NO ciblait le canal TRPA1 par nitrosylation, ce qui pourrait contribuer à sa réponse nociceptive puisque ce processus pourrait sensibiliser les canaux afin d'amplifier la libération du CGRP et conduire à l'inflammation neurogénique exacerbée et à la potentialisation à la douleur, ce qui rend le TRPA1 intéressant comme potentielle cible dans le traitement de la migraine (62).

L'administration d'antagonistes du TRPA1 a démontré son efficacité dans plusieurs modèles de douleur préclinique et est maintenant considéré comme contribuant à la sensation de démangeaisons.

Enfin, des études de désensibilisation du TRPA1 ont été réalisées avec des composés tels que le parthénolide ou l'isopétasine. La conséquence de cette désensibilisation est la diminution des réponses des terminaisons nerveuses nociceptives aux stimulations. Les composés susceptibles de désensibiliser les terminaisons nerveuses et le TRPA1 pourraient être de nouveaux traitements pour la migraine (64).

Ces dix dernières années ont été riches en nouvelles études afin d'établir tous les différents mécanismes physiopathologiques capables de déclencher une migraine et les possibles traitements qui pourraient en découler.

Le développement de ces molécules innovantes dans le traitement de la migraine est une des plus grandes avancées dans la migraine, car elles étendent l'arsenal thérapeutique et apportent un nouvel espoir aux patients et aux médecins.

Il est maintenant clair que le blocage de l'action du CGRP est efficace dans le traitement de la migraine. Les anticorps monoclonaux ciblant le CGRP et son récepteur offrent des régimes de traitement pratiques pour le patient avec quatre à douze semaines d'intervalle, ce qui favorise l'observance et l'adhésion au traitement. Cela dit, 40 à 50% des patients ne sont pas répondeurs aux anticorps, c'est pourquoi les futures études devraient se concentrer sur l'identification de biomarqueurs prédisant la réponse au traitement.

Le ciblage des récepteurs 5HT1 et notamment le récepteur 5HT1-F reste très efficace et la nouvelle classe que représentent les ditans en fait la preuve, permettant aux patients souffrant de pathologies cardiovasculaires d'en profiter.

De nouvelles études sont nécessaires afin de démontrer l'efficacité du blocage des récepteurs du PACAP et du PAC1 dans le traitement de la migraine et d'identifier leurs potentiels effets indésirables.

Des études plus récentes ont établi le rôle potentiel du canal TRP dans l'activation et la sensibilisation des afférents durs et des voies postsynaptiques. Cela dit, on ne se sait pas encore si la désensibilisation du TRP au long cours fournirait une plus grande efficacité qu'un antagoniste standard ni si cette nouvelle cible sera utilisée dans le traitement de la crise ou le traitement chronique de la migraine.

PARTIE IV : EVALUATION DES TRAITEMENTS INNOVANTS DANS LA PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE AUPRES DE LA HAS : EXEMPLE D'AIMOVIG®.

Aimovig® (érénumab) est le premier anticorps ciblant le récepteur du CGRP disponible sur le marché américain depuis le 17 mai 2018 et sur le marché européen depuis le 26 juillet 2018 dans le traitement de fond de la migraine.

L'autorisation de commercialisation est détenue par le laboratoire Amgen aux États-Unis et par le laboratoire suisse Novartis sur le marché européen.

Aux États-Unis, Aimovig® est indiqué dans « *le traitement préventif de la migraine chez l'adulte* ». En revanche, en Europe, l'indication de l'AMM est plus restrictive ; Aimovig® est indiqué dans « *le traitement préventif de la migraine chez l'adulte ayant au moins quatre jours de migraine par mois* ».

L'érénumab, principe actif d'Aimovig®, est un anticorps monoclonal humain de type IgG2 produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).

Le CGRP ainsi que son récepteur jouent un rôle majeur dans la physiopathologie de la migraine, c'est pourquoi l'érénumab se fixe de manière compétitive et spécifique au CGRP, ce qui inhibe sa fonction au niveau de son récepteur (67).

En effet, l'érénumab rivalise avec le CGRP pour lier le récepteur au CGRP avec une constante d'inhibition (K_i) de 20 pM ce qui traduit une grande affinité et avec une sélectivité 5000 fois plus élevée que les autres récepteurs de la famille, à savoir, le récepteur de l'amyline 1 et les récepteurs de l'adrénomédulline 1 ou 2 (68).

Le récepteur au CGRP appartient à la famille des récepteurs couplés à la protéine G, qui est une classe cible pour plus de 30% des médicaments sous prescription. Néanmoins, l'érénumab représente le premier anticorps monoclonal approuvé par la FDA et l'EMA qui est dirigé contre un membre de cette famille, ce qui souligne la difficulté d'en générer (68).

Aujourd'hui, les anticorps monoclonaux sont devenus une classe thérapeutique importante, avec des avantages dans des domaines comme la spécificité, la sélectivité et la biodisponibilité plasmatique prolongée.

Dans cette partie, nous verrons dans un premier temps certaines des études menées concernant Aimovig® dans la migraine chronique et la migraine épisodique et les résultats de ces dernières (I). Dans un second temps, le dossier de demande d'inscription d'Aimovig® et son évaluation par la HAS seront décrits (II). Enfin, une troisième partie concernera les éléments conditionnant le coût du traitement et notamment l'avis d'efficience de la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) (III).

I. Les études cliniques d'Aimovig®

Des essais cliniques randomisés en double aveugle versus placebo mis en place avec l'érénumab en injection sous-cutanée une fois par mois ont démontré son efficacité et sa sécurité d'emploi en réduisant le nombre moyen de jours de migraine et en diminuant l'impact de la migraine sur les tâches de la vie quotidienne.

Les patients inclus dans ces études avaient préalablement signalé une moyenne de huit jours de migraine par mois. De plus, environ la moitié des patients n'avaient jamais utilisé de médicaments prophylactiques contre la migraine (69).

Les patients exclus des études étaient notamment ceux ayant un début de migraine après 50 ans, ou présentant un abus d'opiacés, ou ayant eu un infarctus du myocarde, un accident ischémique transitoire, un accident vasculaire cérébral, un angor instable ou ayant subi un pontage coronarien.

Dans cette partie, nous parlerons d'une première étude évaluant l'érénumab dans la migraine chronique (1). Puis dans une deuxième sous partie, deux études menées dans la migraine épisodique seront décrites (2). Enfin, la dernière sous partie concernera une étude réalisée dans la prophylaxie de la migraine chez les adultes en échec d'autres traitements de fond de la migraine (3).

1. Migraine chronique : Étude de phase II (20120295 ou Étude 1)

Une étude de phase II randomisée, en double aveugle, multicentrique et contrôlée versus placebo a évalué l'efficacité de l'érénumab 70 et 140 mg sur 12 semaines en monothérapie dans la prévention de la migraine chronique (sachant que la migraine chronique est représentée par « *quinze jours ou plus de céphalées par mois et huit jours ou plus de migraine par mois* » selon les critères de l'ICHD vus précédemment (70)).

667 patients randomisés ont participé à l'étude, dont l'âge médian était de 43 ans et composés de 83% de femmes à 94% caucasiens.

Pendant la phase de traitement en double aveugle de douze semaines, les patients recevaient, soit un placebo, soit une dose de 70 mg d'érénumab, soit une dose de 140 mg d'érénumab une fois par mois par injection sous-cutanée.

Le critère principal d'observation était la **variation du nombre de jours de migraine par mois (JMM)** entre l'inclusion et les quatre dernières semaines de traitement de la phase en double-aveugle de douze semaines : la supériorité de l'érenumab 70 mg et 140 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la population d'analyse de l'efficacité

- érenumab 70 mg versus placebo : -2,46 [-3,52 ; -1,39] ($p < 0,001$)
- érenumab 140 mg versus placebo : -2,45 [-3,51 ; -1,38] ($p < 0,001$)

Les patients sous érenumab, que ce soit sous 70 ou 140 mg, ont vu dès le premier mois une **réduction significative** du nombre de jours de migraine par mois par rapport aux patients sous placebo et l'apparition de l'effet d'érenumab a été observé dès la première semaine d'administration.

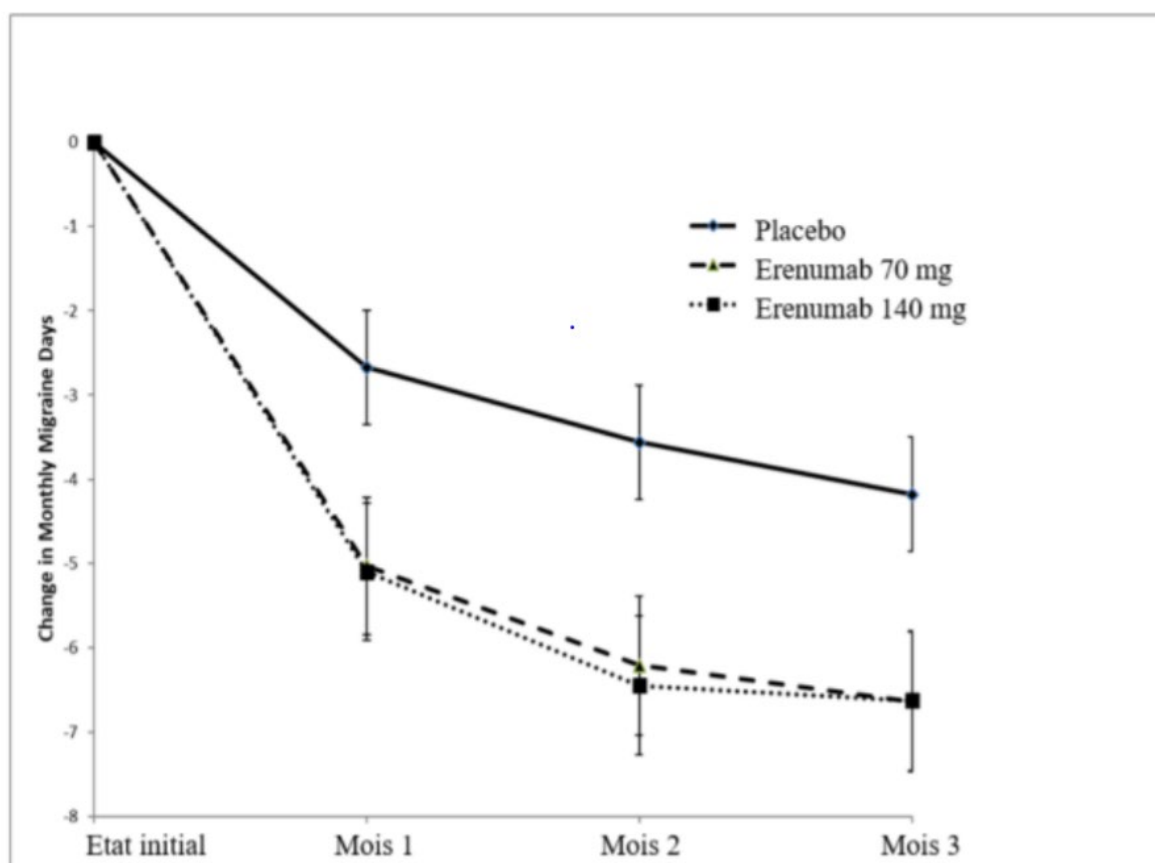


Figure 7 : Variation du nombre de jours de migraine par mois par rapport à l'inclusion en fonction du temps dans l'Etude 1 (y compris critère d'évaluation principal au Mois 3)

En outre, pour les patients en échec d'un ou plusieurs traitements prophylactiques, on a observé une réduction des JMM de 40,8 % pour l'érenumab 140 mg, de 34,7 % pour l'érenumab 70 mg contre 17,3 % pour le placebo.

Pour les patients en échec de deux ou plusieurs traitements prophylactiques, on a constaté une réduction des JMM de 41,3 % pour l'érénumab 140 mg, de 35,6 % pour l'érénumab 70 mg contre 14,2 % pour le placebo.

2. Migraine épisodique : Etudes STRIVE & ARISE

Les études STRIVE et ARISE sont toutes deux des études randomisées, en double aveugle, multicentrique, versus placebo.

L'objectif principal de ces deux études était d'évaluer l'effet de l'érénumab sur les **variations du nombre de jours de migraine par mois** comparé à un placebo sur des patients présentant une migraine qualifiée d'épisodique (« *de quatre à moins de quinze jours maximum de jours de migraine par mois et moins de quinze jours de céphalées depuis 3 mois* » selon les critères de l'ICHD vus précédemment (3)).

L'étude STRIVE a évalué l'érénumab à la dose de 70 et 140 mg par mois à l'issu d'une phase en double-aveugle de 24 semaines tandis que l'étude ARISE a évalué uniquement l'érénumab à la dose de 70 mg par mois à l'issu d'une phase en double-aveugle de 12 semaines.

L'étude STRIVE a été menée sur 955 patients randomisés dont 85 % de femmes et dont l'âge médian était de 42 ans.

Les résultats de l'analyse concernant le critère de jugement principal étaient :

- érénumab 70 mg versus placebo : -1,40 [-1,88 ; -0,92] (p< 0,001)
- érénumab 140 mg versus placebo : -1,85 [-2,33 ; -1,37] (p< 0,001)

Les patients traités par l'érénumab ont présenté **une réduction de la fréquence des jours de migraine statistiquement significative et cliniquement pertinente** entre l'inclusion et les Mois 4 à 6 comparativement aux patients recevant un placebo et ce de façon durable. De plus, des différences par rapport au placebo ont été observées dès le Mois 1 (53).

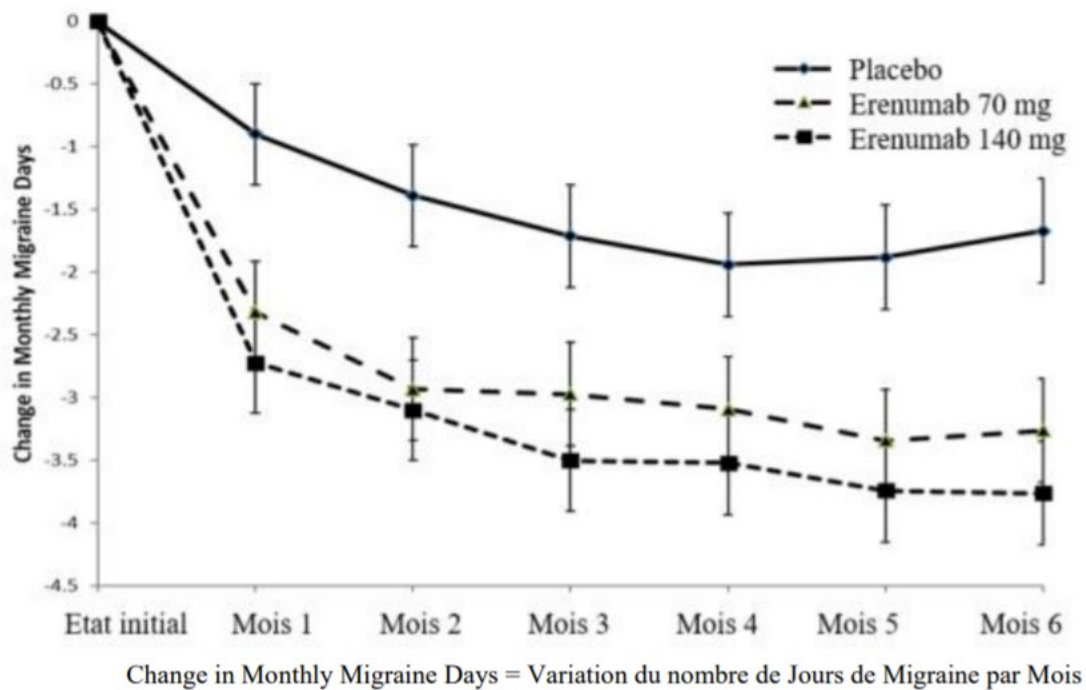


Figure 8 : Variation du nombre de jours de migraine par mois par rapport à l'inclusion en fonction du temps dans l'Etude STRIVE (y compris critère d'évaluation principal aux Mois 4, 5 et 6)(53)

Concernant l'étude ARISE, le critère principal d'observation était la variation du nombre de jours de migraine par mois (JMM) entre l'inclusion et le dernier mois de traitement (M3) de la phase en double-aveugle de 12 semaines.

En prenant en compte ce critère, la supériorité de l'érenumab 70 mg par rapport au placebo a été démontrée entre l'inclusion et les 3 derniers mois de traitement de la période de 12 semaines avec une différence de -1,04 [-1,61 ; -0,47] ($p < 0,001$).

3. Migraine épisodique chez les patients en échec à au moins deux traitements antérieurs : étude LIBERTY

Enfin, une étude de phase III de supériorité randomisée évalue l'efficacité de l'érenumab en injection sous-cutanée dans la prophylaxie de la migraine chez les adultes en échec d'autres traitements de fond de la migraine.

Cette étude comprend 246 patients qui sont en échec à au moins deux traitements prophylactiques exclusivement.

En effet, LIBERTY est la seule étude créée pour inclure uniquement les patients de troisième ligne de traitement. Dans les autres études présentées, 15 à 49% des patients étaient en troisième ligne.

L'étude LIBERTY est menée en double aveugle avec l'injection de 140 mg d'érénumab en sous-cutanée versus un placebo pendant douze semaines.

Le critère principal de l'étude Liberty est le **pourcentage des patients obtenant une réponse de 50% dans la réduction du nombre de jours de migraine par mois entre l'inclusion et le dernier mois de traitement de la phase en double aveugle de douze semaines** (= taux de répondeurs).

La supériorité de l'érénumab 140 mg par rapport au placebo a été démontrée sur le taux de répondeurs à douze semaines de traitement en analyse sur la population FAS : 30,3 % versus 13,7 % ; OR = 2,73 IC95% [1,43 ; 5,19] (p=0,002) (71).

Concernant le nombre de JMM d'au moins 50%, Aimovig® est 2,73 fois plus efficace que le placebo.

II. L'évaluation d'Aimovig® par la Commission de la Transparence

En France, lorsque l'industriel demande le remboursement de sa spécialité pharmaceutique, la Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) émet un avis qui va servir de base à la détermination ultérieure de l'accès de ce médicament au remboursement et la négociation de son prix.

La HAS évalue l'efficacité et l'impact budgétaire des produits et technologies de santé présumés innovants et susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie (article R161-71-3 du Code de la sécurité sociale).

La CT se prononce en particulier :

- Le Service Médical Rendu (SMR) de la spécialité (qui aura un impact direct sur le remboursement),
- L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de la spécialité (qui aura un impact direct sur le prix ultérieurement négocié avec le CEPS),
- La place dans la stratégie thérapeutique de la spécialité,
- La population cible de la spécialité.

De plus, un avis d'efficacité rédigé par la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) sera pris en compte dans le cadre des négociations futures avec le CEPS sur le prix.

Selon l'article R. 163-3 du Code de la sécurité sociale, le SMR par un médicament dans une indication donnée est évalué par la Commission de la Transparence et se base sur 5 critères (72) :

- L'efficacité et les effets indésirables (balance bénéfice/risque) du médicament,
- La place dans la stratégie thérapeutique du médicament, notamment au regard des autres thérapies disponibles,
- La gravité de l'affection pour laquelle le médicament a été développé,
- Le caractère préventif, curatif et symptomatique du médicament,
- L'intérêt pour la santé publique du médicament.

Dans le cadre de son évaluation, la CT prend notamment en compte la qualité de la démonstration, la quantité d'effet démontré et la pertinence des données. Elle est en particulier très sensible et exigeante s'agissant de la méthodologie employée pour la conduite des études.

Il existe quatre niveaux différents de SMR :

| Qualification du SMR | SMR jugé | Taux de remboursement |
|----------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Important | Suffisant → Remboursable | De 65% à 100% |
| Modéré | | 30% |
| Faible | | 15% |
| Insuffisant | Insuffisant → Non remboursable | 0% |

Le taux remboursement est fixé par décision de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladies (UNCAM) au regard de l'avis de la CT.

Ce sont les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale qui prennent la décision finale quant à l'inscription du médicament sur la liste des spécialités remboursables. Cette décision est basée sur le SMR du médicament évalué par la CT et est ensuite publiée au Journal Officiel (JO) (73).

- Si le médicament est destiné à être disponible en ville, il doit être inscrit sur la **liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux**.
- Si le médicament est destiné à l'hôpital, il doit être inscrit sur la **liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics**.

Les ministres de la sécurité sociale et de la santé prennent ensuite les décisions relatives aux inscriptions sur la liste des spécialités agréées, l'inscription sur la **liste des médicaments rétrocedés** et l'inscription sur la liste des médicaments coûteux hors de la tarification à l'activité (T2A) remboursés en France appelée « **liste en sus** ».

- La **liste en sus** permet la prise en charge par l'assurance maladie de spécialités pharmaceutiques en sus des tarifs d'hospitalisation, pour certaines de leurs indications thérapeutiques lorsque celles ci présentent un caractère innovant. Cette liste est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et précise les seules indications concernées, conformément à l'article L. 162-22-6 du code de la sécurité sociale. Par ailleurs, les conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste en sus sont fixées par le décret n° 2016-349 du 24 mars 2016.

- L'inscription d'une spécialité pharmaceutique sur la **liste de rétrocession** lui permet, pour des raisons de santé publique, d'être vendue à des patients ambulatoires, c'est-à-dire non hospitalisés, au détail par des pharmacies à usage intérieur (PUI) conformément à l'article L.5126-4 du Code de la Santé Publique.

Si la spécialité pharmaceutique est inscrite sur l'une de ces listes, le prix sera négocié en amont entre le laboratoire et le CEPS.

En revanche, si le médicament n'en bénéficie pas, le prix sera fixé librement par l'industriel comme nous le verrons par la suite et sa prise en charge se fera dans le cadre des Groupes Homogènes de Séjour (GHS).

Dans cette partie, nous ferons sur la situation de la spécialité pharmaceutique Aimovig (1), puis, nous nous intéresserons au contexte de sa demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics par la Haute Autorité de Santé (HAS) (2). Dans un dernier point, nous verrons l'avis rendu par la Commission de la Transparence (CT) (3).

1. Aimovig®

Aimovig® est la première molécule d'une voie thérapeutique innovante spécifique du traitement prophylactique de la migraine.

Comme dit plus haut, le principe actif d'Aimovig® est un anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre le récepteur au CGRP, impliqué dans la physiopathologie de la migraine, et présentant une activité inhibitrice au niveau de ce récepteur.

Aujourd'hui, Aimovig® possède une AMM dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins quatre jours de migraine par mois depuis le 26 juillet 2018 pour le dosage à 70 mg et le 26 avril 2019 pour le dosage à 140 mg.

C'est un médicament inscrit sur la liste I, à prescription réservée aux spécialistes en neurologie et qui fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Cette présentation se présente sous la forme d'une seringue préremplie ou d'un stylo prérempli.

Il s'agit d'une spécialité à administration sous cutanée mensuelle qui peut être faite par le patient lui-même après une formation appropriée. Les injections peuvent également être faites par un proche du patient correctement formé.

Les sites d'injections, ventre cuisse et région externe de la partie supérieure du bras, doivent être alternés. De plus, les injections ne doivent pas être réalisées dans les régions où la peau est sensible.

La dose recommandée est de 70 mg d'érénumab une fois par mois, sachant qu'une dose de 140 mg toutes les quatre semaines peut être bénéfique à certains patients.

Enfin, le médicament doit être conservé au réfrigérateur entre deux et huit degré et doit être utilisé dans les sept jours après être sorti du réfrigérateur (74).

2. Contexte de la demande d'inscription d'Aimovig®

Le laboratoire suisse Novartis Pharma a fait une demande de primo-inscription de leur spécialité Aimovig® 70 mg, solution injectable en stylo prérempli à base d'érénumab, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

L'indication de l'AMM d'Aimovig® est destinée aux « *patients souffrant d'au moins quatre jours de migraine par mois* ». Or, l'indication de remboursement pour une première inscription demandée par Novartis est plus restreinte et concerne « *les patients souffrant de migraines sévères ayant au moins huit jours de migraine par mois et en échec à au moins deux traitements prophylactiques antérieurs* ».

Cette population, comprenant les patients présentant une migraine épisodique à haute fréquence (*huit à quatorze jours de migraine par mois*) et les patients souffrant de migraine chronique (*au moins quinze jours de céphalées par mois dont au moins huit jours répondant aux critères diagnostiques de la migraine et ce pendant plus de trois mois*), a été estimée par Novartis à environ 50 000 patients par an.

Concernant les revendications de l'industriel pour Aimovig®, Novartis a demandé un SMR important et une ASMR modérée (niveau III) sachant qu'au moment de l'évaluation, les médicaments disponibles dans le traitement de fond de la migraine sont :

- Le propranolol, le métoprolol et le topiramate avec un SMR important, indiqués en première et seconde intention
- Le pizotifène et l'oxétorone avec un SMR modéré, indiqués en traitement de recours
- La flunarizine ayant un SMR faible et une indication en traitement de recours lorsque les autres médicaments sont inefficaces ou mal tolérés.

Dans les demandes d'inscription des médicaments sur la liste des spécialités remboursables, la contribution d'associations de patients est parfois sollicitée par l'industriel mais aussi par la HAS afin d'éclairer au mieux la Commission de la Transparence sur le niveau de handicap lié à la maladie, comment les patients vivent avec la maladie et leurs traitements disponibles mais aussi sur les attentes liées au nouveau médicament en cours d'évaluation (75).

Etant donné qu'il n'existe pas d'association spécifique de patients migraineux, Novartis a fait appel à l'association Francophone pour Vaincre les Douleurs en tant qu'association de patients afin de contribuer à l'évaluation d'Aimovig® dans l'indication de l'AMM.

Cette contribution est représentée par l'analyse de 1 500 messages, venant principalement de forums de santé et notamment Doctissimo, mais aussi d'entretiens téléphoniques.

Les patients auteurs des recueils souffraient autant de céphalées simples que de migraines sévères.

Une synthèse de ces messages a été faite :

« La vie des patients ayant des migraines fréquentes et sévères est **très impactée** par les crises elles-mêmes et les **angoisses** de voir survenir une crise (...). La vie familiale, sociale et professionnelle s'en trouve **considérablement réduite**. Les traitements actuels ne répondent pas aux besoins des patients : pas de traitement de fond pour prévenir les crises en nombre et en intensité, des traitements de crise à effets peu rapides, des effets indésirables importants remettant en cause leur adhésion. Les patients sont **totalelement démunis et en grande détresse**. Les patients (...) attendent un traitement préventif leur permettant de réduire les crises, avec des effets secondaires supportables pour retrouver un équilibre dans leur vie personnelle » (76).

3. L'avis de la Commission de la Transparence

Dans l'avis provisoire de la CT du 9 janvier 2019, Aimovig® a reçu un Service Médical Rendu (SMR) :

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

Comme expliqué plus haut, un SMR modéré implique un remboursement à hauteur de 30% uniquement pour les patients concernés par l'indication du remboursement.

Cependant, la Commission a considéré qu'Aimovig® n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la population du SMR modérée considérant :

- Les résultats des différentes études comparant Aimovig® 70 mg et 140 mg au placebo dans la migraine épisodique et la migraine chronique
- Les données de tolérance disponibles à court terme et l'incertitude concernant la tolérance cardiaque observée dans les phases en ouvert des études chez des patients ne souffrant pas de maladie cardiovasculaire sévère au préalable.

Ayant un ASMR V, l'industriel ne pourra donc pas voir son prix augmenté par rapport aux prix des comparateurs cliniquement pertinents d'Aimovig®.

Les médicaments utilisés en tant que comparateurs cliniquement pertinents sont les autres traitements disponibles sur le marché indiqués dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte tels que les bêtabloquants (métoprolol, propranolol) ou encore le topiramate en traitement de première et seconde intention. En ce qui concerne les traitements de recours, c'est le pizotifène, l'oxétorone et la flunarizine qui ont été utilisés en tant que comparateurs cliniquement pertinents d'Aimovig®.

Enfin, d'autres médicaments ne possédant pas d'AMM dans le traitement de fond de la migraine sont considérés comme cliniquement pertinents car sont cités dans les recommandations nationales avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (grade B ou C). Les antiépileptiques tels que la gabapentine et le valproate de sodium, les antidépresseurs tels que l'amitriptyline et la venlafaxine et d'autres bêtabloquants tels que l'aténolol, le nadolol, le nébivolol et le timolol et enfin le candésartan et le naproxène sodique en font partie.

Concernant la place d'Aimovig® dans la stratégie thérapeutique, la Commission considère que le médicament est une alternative chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins huit jours de migraine par mois après échec à au moins deux traitements prophylactiques. De plus, en vue de l'incertitude sur la tolérance cardiaque apparue chez les patients en études, la Commission recommande l'usage d'Aimovig® uniquement chez des patients sans atteinte cardiovasculaire.

Le 27 février 2019, le dossier d'Aimovig® a fait l'objet d'une audition suite à la demande de Novartis de modifier l'ASMR V en ASMR IV dans la population du SMR modéré.

Le docteur Lantéri-Minet, neurologue spécialisé dans la migraine depuis plus de vingt ans, a exposé plusieurs arguments en faveur d'une ASMR IV durant l'audition.

- Il a notamment expliqué que la taille d'effet qualifiée de modeste par la CT ne l'était pas au regard des effets des comparateurs tels que les bêtabloquants, les antiépileptiques, topiramate et antidépresseurs.

En effet, le critère habituellement utilisé en pratique courante pour évaluer les interventions thérapeutiques, le nombre de jours de migraine par mois, a été utilisé comme critère principal des trois méta-analyses de Novartis et démontrent un effet supérieur par rapport aux comparateurs (taille d'effet entre 0,9 et 1,3 comparé à 1,8 et 2 pour Aimovig®).

Concernant les produits de deuxième intention tels que la flunarizine ou le pizotifène, la taille d'effet s'élève entre 0,5 et 0,6. Quant à l'oxétorone, très utilisée en France et souvent en première intention, il n'y a aucune donnée sur la taille d'effet car le dossier est trop ancien en termes d'études.

De plus, cet expert a mis en lumière le fait que la taille d'effet d'Aimovig® est associée, dans toutes ces études, à une réduction de l'impact fonctionnel évaluée par le score HIT-6, comprenant une réduction d'au moins cinq points, considéré comme « *seuil validé comme significatif et pertinent cliniquement en termes d'impact fonctionnel et de satisfaction de patients* ».

- Le deuxième argument concernait l'étude LIBERTY qui s'intéresse aux patients qualifiés de « difficile à traiter ». Cette définition repose sur le nombre de jours de migraine par mois et le nombre d'échecs d'essais antérieurs.

Il a été remarqué que la population en échec entre deux et quatre classes de traitement de fond a principalement été en échec au topiramate, aux deux bêtabloquants et à l'amitriptyline. C'est cette population, difficile à traiter et qui se retrouve en errance thérapeutique, qui représente 20% des primo consultants en centre tertiaire.

L'expert a précisé également que les raisons de ces échecs successifs et de l'arrêt du traitement sont parfois liées à l'inefficacité mais aussi, dans 30 à 50% des cas, à une mauvaise tolérance.

- De plus, le médecin justifie le choix d'un placebo dans l'étude LIBERTY plutôt qu'à un comparateur : Selon lui, étant donné qu'il s'agissait de patients en échec thérapeutique qui connaissaient très probablement les alternatives thérapeutiques servant potentiellement de comparateur, cela aurait pu nuire à la qualité méthodologique de l'étude car les patients auraient pu repérer le comparateur dans la phase de traitement en double aveugle, de par les éventuels effets indésirables ressentis.
- Enfin, la tolérance d'Aimovig® est évoquée ; sur trois mois, peu d'effets indésirables ont été observés et aucune altération de la qualité de vie du patient (réaction au site d'injection, constipation) contrairement aux effets indésirables généralement retrouvés avec les antimigraineux de fond disponibles actuellement (effet sédatif, prises de poids, troubles cognitifs...).

Cela conduit à un faible pourcentage d'arrêts de traitement contrairement à ce que l'on peut observer dans la pratique actuelle.

En ce qui concerne la tolérance à long terme, peu de données sont disponibles.

Le professeur Lantéri-Minet a également précisé que les anticorps neutralisants développés par les malades suite à la prise de l'érénumab n'augmentaient pas lors de la prise au long cours, contrairement à leurs craintes. Au contraire, ils diminuent avec le temps.

De plus, les anticorps neutralisants ne semblent pas entraîner d'effets indésirables et les patients les présentant ne perdent pas d'effet thérapeutique selon le médecin.

Pour toutes les raisons évoquées par le docteur Lantéri-Minet, le besoin thérapeutique partiellement couvert de la migraine et du caractère de médicament d'exception, Novartis sollicite une ASMR IV plutôt qu'une AMSR V attribuée dans l'avis provisoire de la CT.

Néanmoins, lors de la discussion, le risque cardiovasculaire, notamment coronarien, reste un problème majeur dans la décision car soulève des questions sur l'utilisation au long terme.

La question de l'absence de comparateur dans l'étude LIBERTY reste également un élément bloquant pour la CT. En effet, selon un des membres de la CT, il aurait été possible d'utiliser un comparateur, même en troisième ligne de traitement, afin de démontrer une supériorité.

De plus, d'après une étude du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) réalisée en janvier 2019, le médicament n'est pas coût/efficace dans une population équivalente.

Enfin, l'argument de la mauvaise tolérance des bêtabloquants est également remis en cause par un membre de la CT car, selon lui, l'effet indésirable le plus fréquent est la dysfonction sexuelle chez l'homme, or, la majeure partie des patients migraineux sont des femmes.

La demande pour une ASMR IV du laboratoire a été mise au vote :

- Dix-neuf voix pour le maintien de l'ASMR V
- Une abstention de vote

De plus, le SMR modéré a été remis en question pour le cas échéant le dégrader en SMR faible. Le résultat du vote sur ce point a toutefois été le suivant :

- Quinze voix pour le maintien du SMR modéré
- Quatre voix pour un SMR faible
- Une voix pour un SMR insuffisant (71).

Néanmoins, étant donné que la Commission de la Transparence a considéré qu'Aimovig® présentait un SMR important dans l'indication thérapeutique : « *les patients atteints de migraine sévère avec au moins huit jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques, et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien)* », les ministres compétents ont pris la décision d'inscrire Aimovig® 70 mg sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics avec uniquement cette indication le 27 septembre 2019 (77) et d'inscrire Aimovig® 140 mg dans cette même indication le 12 novembre 2020 après publication de l'arrêté du 12 novembre 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

En effet, une inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics se fait indication par indication. De plus, cette inscription permet l'usage du médicament uniquement à l'hôpital et non en ville comme le prévoyait l'industriel.

A savoir qu'Emgality (galcanézumab), le principal concurrent d'Aimovig, a également reçu un ASMR V par la CT de la HAS le 29 juin 2020 pour l'indication :

« *Avis favorable au remboursement chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave)* »(78).

III. La négociation de prix d'Aimovig®

Nous décrivons dans une première partie l'avis d'efficience d'Aimovig de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) (1) et dans une seconde partie, nous nous intéresserons à la fixation de son prix (2).

1. L'avis d'efficience de la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) (article R161-71-3 du CSS)

Depuis fin 2013, la HAS émet des avis d'efficience afin de faciliter ses décisions quant aux ressources dédiées à la santé étant donné que les médicaments innovants sont de plus en plus coûteux.

Le but est d'éclairer le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) avec des éléments économiques afin de fixer le « juste prix » des traitements innovants en les comparant avec les produits de référence déjà disponibles dans la même indication. L'évaluation médico-économique du médicament fait partie des critères que le CEPS doit prendre en compte lors de la fixation du prix d'un médicament tout comme l'amélioration du service médical rendu comme vu précédemment (article L.162-16-4 du code de la sécurité sociale).

Le ratio « *coût supplémentaire en euros par année de vie gagnée en bonne santé* » est un des outils utilisés afin de déterminer le surcoût engendré du nouveau médicament au regard de ses bénéfices pour la santé.

L'avis sera transmis au CEPS qui est en charge de la négociation du prix avec l'industriel du médicament admis au remboursement

Selon l'article R161-71-3 du Code de la Sécurité Sociale, l'industriel est dans l'obligation de déposer un dossier de demande d'efficience auprès de la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) si :

- L'industriel revendique une amélioration du service attendu (ASA) ou une amélioration du service médical rendu (ASMR) modérée (III), importante (II) ou majeure (I) pour son médicament.
- Le médicament apporte un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie, avec un chiffre d'affaires prévisionnel supérieur ou égal à 20 millions d'euros après deux ans de commercialisation, toutes indications confondues (79).

La soumission d'une analyse d'impact budgétaire, en plus de déposer une analyse de l'efficience, s'inscrit quant à elle dans l'accord-cadre CEPS-LEEM du 31 décembre 2015.

Aimovig® a fait l'objet d'un avis d'efficience le 12 février 2019 par la CEESP suite à l'examen du 12 décembre 2018.

Dans un avis d'efficience, la CEESP peut émettre des réserves notamment des réserves importantes qui sont des éléments non conformes aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions, notamment en termes d'incertitude.

Des réserves majeures peuvent également être émises par la CEESP et invalident tout ou en partie l'étude économique.

Dans l'avis d'efficience de cette spécialité, des réserves ont été exprimées concernant Aimovig® lors de son évaluation dont une majeure et cinq importantes.

- ❖ Les réserves importantes portent sur différents éléments du dossier dont premièrement le dossier en général. En effet, la CEESP reproche à l'industriel son manque de justification et de discussion concernant le recours à deux experts pour une majeure partie de la mise en œuvre de l'analyse de l'efficience au lieu d'avoir eu recours aux données de la littérature.

- ❖ La CEESP a émis une autre réserve importante concernant l'objectif de l'analyse de l'évaluation étant donné que la place revendiquée d'Aimovig® par Novartis dans la stratégie thérapeutique n'est pas la même que l'indication de remboursement demandée.

En effet, Novartis place Aimovig® après les trois traitements ayant eu un SMR important (propranolol, métoprolol et topiramate) dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de la migraine. Or, Aimovig® est indiqué en troisième position dans l'indication de remboursement. Cette différence n'a pas été justifiée par le laboratoire.

De plus, la population de l'indication de l'AMM est plus large que l'indication de remboursement et inclut les patients entre quatre et huit jours de migraine par mois sans distinction dans la ligne de traitement.

La crainte de la CEESP était la possibilité de prescriptions hors restriction d'indication de remboursement d'Aimovig® chez les patients entrant dans l'indication d'AMM, qui représenteraient jusqu'à huit cent mille personnes en France contrairement aux cinquante mille patients estimés par Novartis.

- ❖ Cette crainte conduit à la troisième réserve importante de la CEESP dans le dossier d'Aimovig® ; l'industriel n'a mené aucune investigation concernant l'impact de son médicament sur les prescriptions des traitements en première et seconde intentions et des traitements de recours (propranolol, métoprolol, topiramate et amitriptyline).

Or, le métoprolol, le propranolol et le topiramate peuvent représenter jusqu'à 35% des parts de marché en troisième ligne selon une étude de Novartis menée en 2014 et l'amitriptyline peut représenter jusqu'à 12% des parts de marché dans la migraine épisodique selon une analyse de l'Institut américain à but non lucratif (ICER).

En pratique, les cliniciens pourraient donc potentiellement, malgré sa position dans la stratégie thérapeutique, prescrire Aimovig® en troisième intention bien qu'aucune étude de comparaison n'ait été menée entre l'érenumab et environ 40% des comparateurs pertinents dans le traitement de fond de la migraine.

- ❖ Une autre réserve importante concerne la modélisation des études. La CEESP reproche à l'industriel son manque de transparence quant aux sources et aux calculs concernant les taux de réponse à trois mois.

Les données résultant des études cliniques ont été transmises sans explications alors que, hormis l'étude LIBERTY, plusieurs populations différentes sont représentées dans les études sans distinction dans les résultats.

De plus, dans les études menées chez les patients souffrant de migraine épisodique, les résultats sont fournis pour l'ensemble de la population sans différencier les migraineux moins sévères et les migraineux à haute fréquence.

Également, d'importantes différences ont été remarquées entre la population simulée et les populations de l'enquête de qualité de vie et celle des essais dont sont dérivées les données cliniques. Ces différences n'ont pas été justifiées par l'industriel, ce qui lui a été reproché.

- ❖ Enfin, l'industriel n'a pas mis en place de procédure de validation du modèle, ce qui constitue la dernière réserve importante.
- ❖ En ce qui concerne la réserve majeure, elle concerne la méthodologie utilisée pour mesurer et valoriser les états de santé en termes d'utilité. La CEESP met l'accent sur le manque de transparence, les incohérences et les choix associés non conservateurs et non justifiés, ce qui invalident les résultats de l'analyse de référence.

En effet, le laboratoire n'a pas donné d'information quant à la transformation des données issues du questionnaire EQ-5D-5L en scores d'utilité et il existe une incertitude concernant :

- La période de collecte des données sur la phase de crise,
- L'absence de justification de l'utilisation de scores d'utilité équivalents selon le type de migraine (MEHF et MC),
- Le manque de justification et l'absence d'analyse de sensibilité portant sur le choix de la loi de distribution utilisée pour décrire la relation entre score d'utilité et nombre de jours de migraine par mois,
- Le choix d'une approche linéaire non conservatrice et non justifiée au-delà de 15 jours de migraine par mois et
- L'absence d'analyse en scénario en utilisant d'autres sources de données d'utilité disponibles, telles que LIBERTY et ICER.

En conclusion de l'avis de la CEESP, celle-ci estime que l'évaluation médico-économique rendue par le laboratoire « *ne permet pas de renseigner l'efficacité d'érenumab dans le traitement de la migraine sévère avec au moins huit jours de migraine par mois et après échec à au moins deux traitements prophylactiques* ».

La CEESP conclut sur le risque de prescription en pratique plus importante que celle estimée par l'industriel. En effet, la population de l'indication est plus large que celle du remboursement (huit-cent-mille personnes et non cinquante-mille estimées par l'industriel) et la prévalence de la migraine est probablement sous-estimée en France, ce qui conduit, selon la CEESP, à la nécessité de dispositifs limitant l'accès aux patients non inclus dans l'indication de remboursement.

De plus, la CEESP souligne l'absence de données sur l'utilisation à long terme d'Aimovig® et ses éventuels effets indésirables mais souligne le projet de l'industriel d'une étude dont l'objectif est de recueillir des données françaises sur la qualité de vie des patients souffrant de migraine sévère.

Enfin, la pertinence de prendre en compte les coûts indirects engendrés par la perte de productivité pour cette pathologie est reconnue par la CEESP.

Suite à ces éléments, une analyse des données d'usage en vie réelle est demandée dans le cadre de données complémentaires.

2. La fixation du prix

En Europe, une spécialité pharmaceutique doit détenir une AMM de l'EMA ou de l'autorité de santé nationale (en France l'ANSM) afin d'être commercialisée.

La fixation du prix se fait ultérieurement, après évaluation, en France, par la CT de la HAS, comme vue précédemment.

En l'absence de demande de remboursement en France, le prix sera librement fixé par l'industriel.

En France, si le médicament est destiné à être remboursé, le prix est fixé par négociation entre l'industriel et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) qui se base sur le niveau d'ASMR et le prix des comparateurs essentiellement mais aussi sur le volume des ventes prévu, des conditions particulières telles que les accords prix-volume, l'encadrement forfaitaire ou les études post-inscription.

En cas d'échec de la négociation, le prix sera fixé par décision du Comité.

De plus, comme dit plus haut, les données médico-économiques sont prises en compte par le CEPS afin de déterminer le prix d'une spécialité depuis 2013.

L'ASMR d'une spécialité est fixée selon sa quantité d'effet (surtout pour des critères de morbi-mortalité), la qualité de sa démonstration et de sa transposabilité par rapport à un comparateur. Si la spécialité obtient une ASMR majeure (I), importante (II) ou modérée (III), son prix sera supérieur aux comparateurs (73).

Néanmoins, si le produit obtient une ASMR mineure (IV), le prix sera, en général, égal à celui du ou des comparateurs pertinents.

Une absence d'ASMR (V), comme dans le cas d'Aimovig®, entraîne une absence d'inscription au remboursement sauf s'il apporte une économie dans les coûts de traitement, selon la Doctrine de la Commission de la Transparence de la HAS (72).

De plus, une ASMR de niveau V entraîne une baisse de prix du nouveau médicament par rapport aux prix des comparateurs cliniquement pertinents qui sont, au cas d'espèce, à environ :

| COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS | PRIX (80) |
|---|------------------|
| PROPRANOLOL 40 MG, 50 COMPRIMES | 2,67€ |
| METOPROLOL 50 MG, 30 COMPRIMES | 2,33€ |
| TOPIRAMATE 50 MG, 30 COMPRIMES | 6,89€ |
| PIZOTIFENE 0,5 MG, 50 COMPRIMES | 6,13€ |
| FLUNARIZINE 10 MG, 30 COMPRIMES | 8,50€ |
| OXETORONE 60 MG, 30 COMPRIMES | 5,21€ |

Or, Aimovig® est un anticorps monoclonal et son développement pré-clinique et clinique est très coûteux et avoisine les dizaines de millions de dollars.

De plus, la fabrication d'anticorps est extrêmement complexe et demande une haute expertise qui a un coût, ce à quoi se rajoutent les frais de recherche et développement (81).

Aux États-Unis, le prix d'Aimovig® est fixé à 638.77 dollars par mois. Cela dit, les patients éligibles assurés commercialement ne paient pas plus de 5 \$ par mois.(82).

Il est donc impossible pour l'industriel de mettre Aimovig® au même prix que ses comparateurs cliniquement pertinents car le laboratoire serait probablement déficitaire.

Les discussions entre Novartis et les autorités compétentes se sont donc entamées et ont retardées la commercialisation d'Aimovig pendant près de 2 ans et demi, bloquant ainsi l'accès du traitement aux patients éligibles.

En effet, Aimovig est aujourd'hui une spécialité agréée aux collectivités, non remboursable. commercialisée depuis le 4 janvier 2021 (pour rappel, Aimovig 70 mg avait reçu l'AMM en juillet 2018).

Une extraction des données disponibles sur le GERS a été effectuée le 9 février 2022 afin d'obtenir, sur l'année 2021, les quantités de stylos vendus et le chiffre d'affaire d'Aimovig et ainsi calculer le prix de vente d'Aimovig

| 2021 | Aimovig 70 mg INJ STYLO | Aimovig 140 mg INJ STYLO | Chiffre d'affaire en euros |
|-------------|------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Janvier | 2 | 0 | 850 |
| Février | 12 | 5 | 7225 |
| Mars | 28 | 2 | 12750 |
| Avril | 22 | 4 | 11050 |
| Mai | 43 | 8 | 21675 |
| Juin | 67 | 6 | 31025 |
| Juillet | 71 | 24 | 40375 |
| Août | 31 | 4 | 14875 |
| Septembre | 86 | 36 | 51850 |
| Octobre | 62 | 19 | 34425 |
| Novembre | 87 | 60 | 62475 |
| Décembre | 16 | 28 | 18700 |

Le prix de vente d'un stylo d'Aimovig d'1 mL à 70 mg ou 140 mg est de **425 euros**.

Pour rappel, il s'agit d'un traitement mensuel. Par conséquent, ce traitement revient à 5 100€ par an en France.

CONCLUSION

La migraine est une pathologie complexe, fréquente et très invalidante.

Pourtant, cette maladie n'a reçu que peu d'attention de la part des autorités de santé. En effet, étant donné que la migraine ne met pas en jeu le pronostic vital et qu'il n'existe pas de marqueur biologique propre à la migraine, la pathologie n'est pas perçue comme un problème de santé majeur.

Pour beaucoup de patients, la migraine se révèle fréquente avec entre 10 et 14% de personnes touchées en fonction des pays, ce qui fait d'elle la troisième maladie la plus répandue au monde et la maladie neurologique la plus fréquente.

La migraine se positionne en second dans le classement des causes d'années vécues avec une incapacité, tous pays confondus (83). Chez les personnes de moins de 50 ans, il s'agit de la principale cause d'années vécues avec incapacité dans le monde (1). Une perte annuelle, mais probablement sous-estimée, de sept millions de journées de travail serait due à cette pathologie (84).

Le handicap est également présent dans les activités de la vie de tous les jours et diminue la qualité de vie de façon drastique. En effet, certains patients, lors de leurs crises de migraine, ne peuvent pas quitter leur lit pendant plusieurs jours en restant dans l'obscurité et sans bruit. De plus, les prodromes et les post-dromes associés à la migraine rallongent le temps d'invalidité pour le patient.

L'appréhension de déclencher une crise de migraine et la crise de migraine en elle-même entraînent chez beaucoup de patients une anxiété chronique ou une dépression. Par ailleurs, la maladie est également associée à d'autres troubles tel que l'accident vasculaire cérébral (85).

Enfin, la prise en charge de la migraine reste difficile et peut être réfractaire à l'ensemble des médicaments anti-migraineux disponibles chez certains patients.

Il faut noter qu'avant l'arrivée des anticorps anti-CGRP, les médicaments disponibles en traitement de fond de la migraine (bétabloquants et topiramate) n'étaient pas spécifiques de la migraine et présentent de nombreux effets indésirables et des problèmes de tolérance entraînant l'arrêt de traitement par le patient qui se retrouve en errance thérapeutique dans une pathologie extrêmement lourde en termes de handicap.

La migraine chronique, qui entraîne des céphalées d'une durée de plus de quinze jours par mois, n'a, à ce jour, aucun traitement disposant d'une AMM dans cette indication.

En dépit de tous ces faits, la conscience publique et politique de la migraine en France accuse un retard par rapport à d'autres maladies associées à un fardeau moins lourd.

Depuis plus de vingt ans, aucun nouveau traitement n'avait été disponible dans le traitement de la migraine depuis les triptans.

Actuellement, aucun marqueur biologique n'a été déterminé afin d'estimer le degré d'incapacité des patients migraineux avant et pendant le traitement et les causes et la physiopathologie de la migraine restent, malgré les nombreuses recherches, toujours en partie non élucidées (85).

La libération de neurotransmetteurs et notamment le CGRP comme l'une des causes de crise de migraine reste l'une des plus grandes avancées faites dans sa physiopathologie et dans son traitement.

Aimovig® représente le « first-in-class » de sa classe thérapeutique ; les anticorps anti-CGRP. Ce traitement présente un taux important de réponse associé à de faibles effets indésirables et un schéma thérapeutique favorisant l'adhérence au patient. Il est disponible aux Etats-Unis, gratuit au Canada, remboursé en Suisse, en Espagne, en Autriche, en Slovaquie, en Belgique ou encore en Allemagne mais ne l'est pas encore en France.

Dans le contexte de la COVID-19, en Amérique, la totalité des patients souffrant de migraine et traités par des anticorps anti-CGRP se sont déplacés au centre des céphalées du département de neurologie de l'Université de Campania afin de se procurer leurs traitements, malgré les restrictions et les recommandations du gouvernement avec parfois plus de deux heures de route.

Ces prises de risque par les patients afin de se procurer leur traitement et de ne pas perdre l'amélioration de leurs états nous montre à quel point la migraine empiète sur leur qualité de vie et que ce genre de traitement peut révolutionner leurs vies en se révélant très efficace et bien toléré (86).

En Suisse, plus de 1600 personnes sont traitées par Aimovig® et 12 499 boîtes ont été remboursées en l'espace d'un an. Aujourd'hui, Aimovig® représente 18% des parts du marché de la migraine et son chiffre d'affaires dépasse le montant des remboursements liés au triptan le plus consommé en Suisse.

Selon Colette Andrée, présidente de l'association Migraine Action en Suisse, ce traitement « représente un véritable tournant » et « change la vie des gens » (87).

En France, les incertitudes liées à Aimovig®, notamment concernant l'effet à long terme des anticorps anti-CGRP, ont conduit à une absence de remboursement en ville.

Il n'existe pas d'association spécifique de la migraine en France, les messages ou témoignages de patients dans le dossier d'évaluation de la HAS n'ont probablement pas été assez pertinents ou impactant.

Une écoute plus attentive ou un recensement de messages plus retentissants sur le fardeau que les patients souffrant de migraine vivent aurait pu être un atout majeur dans le cadre de l'évaluation de ce traitement.

La société française d'étude des migraines et céphalées (SFEMC), créée en 1985, a lancé une pétition adressée à Olivier Véran (Ministre des Solidarités et de la Santé) et à Emmanuel Macron afin d'intervenir pour autoriser le remboursement des anticorps anti-CGRP dans la migraine sévère et réfractaire : *« Les anticorps n'étant pas disponibles dans les pharmacies françaises, une médecine à deux vitesses s'est installée depuis deux ans. Certains patients se déplacent à l'étranger et se procurent les anticorps, à leurs frais, pour un tarif mensuel de 480 euros au Luxembourg à plus de 550 euros en Suisse. Malheureusement, la majorité des patients n'a pas cette possibilité et reste dans l'impasse après l'échec de tous les traitements disponibles. Nos patients ne comprennent pas que la France, pays de la sécurité sociale, leur refuse les meilleurs soins. »*(88)

Par ailleurs, une question écrite de Madame Valérie Boyer publiée dans le Journal officiel du Sénat du 28 janvier 2021 a été adressée au Ministre des solidarités et de la santé concernant l'absence de remboursement d'Aimovig. Madame Boyer signale que cette situation est *« très préjudiciable pour les 50 000 patients français souffrant de formes très sévères de migraines serait due à l'absence d'accord financier trouvé entre le Gouvernement et les laboratoires concernés [...] Alors que la migraine est la deuxième cause d'invalidité en France et qu'elle représente 20 à 30 millions de journées d'absentéisme au travail, il semblerait opportun de permettre un remboursement, fût-il partiel, de ces nouveaux traitements par la sécurité sociale.»*(89).

Une réévaluation d'Aimovig était à l'ordre du jour de la réunion de la Commission de la Transparence du 16 février 2022 (90).

BIBLIOGRAPHIE

1. Ashina M, Buse DC, Ashina H, Pozo-Rosich P, Peres MFP, Lee MJ, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *The Lancet*. 17 avr 2021;397(10283):1505-18.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain* [Internet]. 21 févr 2018 [cité 18 févr 2020];19(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5821623/>
3. 1. Migraine - ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders 3rd edition [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://ichd-3.org/1-migraine/>
4. Migraine | *Annals of Internal Medicine* | American College of Physicians [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://annals-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/aim/fullarticle/1763642/migraine>
5. Lanteri-Minet M, Valade D, Géraud G, Lucas C, Donnet A. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2013;169(1):14-29.
6. The Timeline of a Migraine Attack [Internet]. American Migraine Foundation. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/timeline-migraine-attack/>
7. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. avr 2017;97(2):553-622.
8. Migraine [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine>
9. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome. *Neurology*. 19 juill 2016;87(3):309-13.
10. SFEMC - C'est quoi une aura migraineuse ? [Internet]. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://sfemc.fr/maux-de-tete/la-migraine/6-c-est-quoi-une-aura-migraineuse.html>
11. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):174-82.
12. Roos C. Migraine : données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *Biol Aujourd'hui*. 2019;213(1-2):35-41.
13. Clere N. Prise en charge de la migraine à l'officine. *Actual Pharm*. 1 nov 2012;51(520):44-6.
14. Ducros A. Génétique de la migraine. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2013;169(5):360-71.
15. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology - Dodick - 2018 - *Headache: The Journal of Head and Face Pain* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/head.13300>

16. Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disabling. *J Headache Pain*. 2013;14(1):1.
17. Lanteri-Minet M, Géraud G. Epidemiology of migraine: French key descriptive data. *Rev Neurol (Paris)*. 1 janv 2016;172(1):56-8.
18. Dodick DW. Migraine. *The Lancet*. 31 mars 2018;391(10127):1315-30.
19. The impact of migraine: Epidemiology, risk factors, and co-morbidities. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11294954>
20. Lampl C, Thomas H, Stovner LJ, Tassorelli C, Katsarava Z, Láinez JM, et al. Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. *J Headache Pain* [Internet]. 16 févr 2016 [cité 11 févr 2020];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754227/>
21. A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life | The Journal of Headache and Pain | Full Text [Internet]. [cité 14 févr 2020]. Disponible sur: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-019-0993-0>
22. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. mai 2012;19(5):703-11.
23. Agosti R. Migraine Burden of Disease: From the Patient's Experience to a Socio-Economic View. *Headache J Head Face Pain*. 2018;58(S1):17-32.
24. Geraud G. Recommandations thérapeutiques dans la migraine de l'adulte et de l'enfant. *EMC - Neurol*. 1 août 2005;2(3):223-31.
25. Massiou H. Traitement de la migraine : présent et avenir. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2010;31(6):399-402.
26. Paracetamol [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/paracetamol>
27. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>
28. Sheikh HU, Mathew PG. Acute and preventive treatment of migraine headache. *Tech Reg Anesth Pain Manag*. 1 janv 2012;16(1):19-24.
29. Aspirine [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/aspirine>
30. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults - Kirthi, V - 2013 | Cochrane Library [Internet]. [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008041.pub3/full>
31. Lévy-Chavagnat D. Traitement médicamenteux de la crise migraineuse : l'ère des triptans. *Actual Pharm*. janv 2011;50(502):18-22.
32. ÖZTÜRK V. Acute Treatment of Migraine. *Nöro Psikiyatri Arş*. août 2013;50(Suppl 1):S26-9.

33. Acute migraine: Current treatment and emerging therapies [Internet]. [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2386351/>
34. VIDAL - Migraine - Prise en charge [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1478/migraine/prise_en_charge/#d529e246
35. Demarquay G. Possibilités actuelles de la prophylaxie anti-migraineuse : état des lieux. Rev Neurol (Paris). 1 mars 2017;173:S198.
36. Mayhew MS. Migraine Preventive Treatment. J Nurse Pract. 1 févr 2011;7(2):148-9.
37. VIDAL - Migraine - Traitements [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recommandations/1478/migraine/traitements/>
38. Béta-bloquants [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-bloquants?category_id=18
39. Anti-épileptiques [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/category/anti-epileptiques>
40. Antisérotoninergiques [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiserotoninergiques>
41. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults. Neurology. 24 avr 2012;78(17):1346-53.
42. Recommandations. 2002;21.
43. Campbell J, Penzien D. Evidenced-Based Guidelines For Migraine Headache: Behavioral and Physical Treatments. 1 janv 2000;
44. FRAMIG 2000: Medical and Therapeutic Management of Migraine in France - C Lucas, C Chaffaut, M-A Artaz, M Lantéri-Minet, 2005 [Internet]. [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <https://journals-sagepub-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/full/10.1111/j.1468-2982.2004.00851.x>
45. Pradalier A, Auray J-P, El Hasnaoui A, Alzahouri K, Dartigues J-F, Duru G, et al. Economic impact of migraine and other episodic headaches in France: data from the GRIM2000 study. PharmacoEconomics. 2004;22(15):985-99.
46. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglinte GA, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). Headache. avr 2013;53(4):644-55.
47. Russell FA, King R, Smillie S-J, Kodji X, Brain SD. Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. Physiol Rev. oct 2014;94(4):1099-142.
48. Durham PL. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Migraine. Headache. juin 2006;46(Suppl 1):S3-8.
49. Ubrogépanant for the Treatment of Migraine | NEJM [Internet]. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1813049>

50. Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine: CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache J Head Face Pain*. mai 2017;57:47-55.
51. Ashish K, Faisaluddin M, Bandyopadhyay D, Dhaduk K, Baral A. Therapeutic role of monoclonal antibodies in Migraine: A new paradigm. *Eur J Intern Med*. 1 nov 2018;57:e9-10.
52. Manus J-M. Brèves : Du nouveau pour la migraine : cibler le CGRP. *Rev Francoph Lab*. 1 juin 2019;2019(513):6.
53. Anonymous. Aimovig [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aimovig>
54. Castle D, Robertson NP. Monoclonal antibodies for migraine: an update. *J Neurol*. 1 juin 2018;265(6):1491-2.
55. DIMITROVA EK. Ajovy [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 17 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>
56. FRANCISCO EM. Vyepti: Pending EC decision [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/vyepti>
57. Do TP, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *J Headache Pain*. 17 avr 2019;20(1):37.
58. Enzmann H, Sepodes B. Committee for medicinal products for human use (CHMP). :131.
59. Rubio-Beltrán E, Correnti E, Deen M, Kamm K, Kelderman T, Papetti L, et al. PACAP38 and PAC1 receptor blockade: a new target for headache? *J Headache Pain*. 7 août 2018;19(1):64.
60. Vécsei L, Tuka B, Tajti J. Role of PACAP in migraine headaches. *Brain*. 1 mars 2014;137(3):650-1.
61. Ashina M, Doležil D, Bonner JH, Zhou L, Klatt J, Picard H, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of AMG 301, a pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide PAC1 receptor monoclonal antibody for migraine prevention. *Cephalalgia Int J Headache*. janv 2021;41(1):33-44.
62. TRPA1 and other TRP channels in migraine | The Journal of Headache and Pain | Full Text [Internet]. [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/1129-2377-14-71>
63. Benemei S, Dussor G. TRP Channels and Migraine: Recent Developments and New Therapeutic Opportunities. *Pharmaceuticals* [Internet]. 9 avr 2019 [cité 25 mars 2020];12(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6631099/>
64. Dussor G, Yan J, Xie JY, Ossipov MH, Dodick DW, Porreca F. Targeting TRP Channels For Novel Migraine Therapeutics. *ACS Chem Neurosci*. 19 nov 2014;5(11):1085-96.
65. Meents JE, Neeb L, Reuter U. TRPV1 in migraine pathophysiology. *Trends Mol Med*. avr 2010;16(4):153-9.
66. Dussor G, Cao Y-Q. TRPM8 and Migraine. *Headache*. oct 2016;56(9):1406-17.
67. AIMOVIG [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/c_2908652/fr/aimovig

68. Garces F, Mohr C, Zhang L, Huang C-S, Chen Q, King C, et al. Molecular Insight into Recognition of the CGRPR Complex by Migraine Prevention Therapy Aimovig (Erenumab). *Cell Rep.* 11 févr 2020;30(6):1714-1723.e6.
69. Chaplin S. Erenumab: a monoclonal antibody for migraine prophylaxis. *Prescriber.* mars 2019;30(3):38-9.
70. Gobel H. 1.3 Chronic migraine [Internet]. ICHD-3. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://ichd-3.org/1-migraine/1-3-chronic-migraine/>
71. [aimovig_27022019_ct17223_transcription.pdf](#).
72. Elisabeth G. Doctrine de la Commission de la Transparence. 2020;29.
73. Barbier L. Prix-et-remboursement. :3.
74. VIDAL - AIMOVIG 70 mg sol inj en stylo prérempli - Synthèse [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/aimovig-193733.htm>
75. Contribuer à l'évaluation des médicaments [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3114053/fr/contribuer-a-l-evaluation-des-medicaments
76. CT-17223_AIMOVIG_PIC_INS_Avis3_CT17223.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17223_AIMOVIG_PIC_INS_Avis3_CT17223.pdf
77. Arrêté du 27 septembre 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.
78. EMGALITY [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191463/fr/emgality
79. Zoom sur les avis d'efficience – Évaluer le juste coût des progrès en santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974409/fr/zoom-sur-les-avis-d-efficience-evaluer-le-juste-cout-des-progres-en-sante
80. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
81. Quel coût pour nos futurs traitements ? [Internet]. NetCancer. 2016 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://netcancer.net/actualites/quel-cout-pour-nturs-traitements/>
82. everyone's "here" is different [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.aimovig.com>
83. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl.* 10 2018;392(10159):1789-858.
84. Novartis' CGRP inhibitor Aimovig® (erenumab) now available in Canada for the prevention of migraine | Novartis Canada [Internet]. [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.novartis.ca/en/news/media-releases/novartis-cgrp-inhibitor-aimovig-erenumab-now-available-canada-prevention>

85. Charles A. Migraine. Solomon CG, éditeur. N Engl J Med. 10 août 2017;377(6):553-61.
86. Migraine in the Time of COVID-19 - Silvestro - 2020 - Headache: The Journal of Head and Face Pain - Wiley Online Library [Internet]. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <https://headachejournal-onlinelibrary-wiley-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/full/10.1111/head.13803>
87. Succès d'un traitement révolutionnaire contre la migraine. Le Temps [Internet]. 17 janv 2020 [cité 16 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.letemps.ch/sciences/succes-dun-traitement-revolutionnaire-contre-migraine>
88. Signez la pétition [Internet]. Change.org. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.change.org/p/olivier-v%C3%A9ran-remboursez-les-anticorps-anti-cgrp-aux-patients-atteints-de-migraine-s%C3%A9v%C3%A8re-et-r%C3%A9fractaire>
89. Remboursement des nouveaux médicaments antimigraineux - Sénat [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2021/qSEQ210120337.html>
90. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. :1.

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2021/2022

Nom : DEAN

Prénom : LAURE

Titre de la thèse : LA MIGRAINE : FARDEAU DE LA MALADIE, NOUVEAUX TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES INNOVANTS ET ACCES AU MARCHÉ (EXEMPLE D'AIMOVIG)

Mots-clés : Migraine, Aimovig, anticorps anti-CGRP

Résumé : Une approche globale de la migraine est présentée dans un premier temps avec les mécanismes physiopathologiques, les symptômes et l'impact de la migraine sur la qualité de vie du patient ainsi que l'impact sociétal. Dans une seconde partie, un état des lieux des traitements actuels de crise et de fond disponibles sur le marché sera réalisé mettant en exergue l'absence de traitement de fond spécifique de la migraine et l'errance thérapeutique dans laquelle se trouve certains patients atteints de ce trouble. Les différentes voies thérapeutiques innovantes spécialement développée dans dans le traitement de la migraine seront ensuite présentées. Enfin, nous nous pencherons sur une classe de traitement prophylactique innovante : les anticorps CGRP avec l'exemple d'Aimovig®, la fixation de son prix et son évaluation par la HAS controversée.

Membres du jury :

Président : Gressier, Bernard, Professeur des Universités - Praticien Hospitaliers en Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Perroy, Anne-Catherine, Professeur des Universités en Législation et Déontologie pharmaceutique à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Durlin, Stéphanie, Consultante en Affaires Réglementaires et Pharmaceutiques à Paris