

INTÉGRATION DES NOUVEAUX ANTI-MIGRAINEUX DANS NOTRE PRATIQUE CLINIQUE

PARTIE 2 : TRAITEMENT PRÉVENTIF

FUMAL A (1), TIMMERMANS G (1)

RÉSUMÉ : La migraine est la maladie neurologique la plus fréquemment rencontrée et elle peut être très handicapante. Si les traitements préventifs oraux traditionnels (et anciens) ont déjà aidé de nombreux patients à ce jour, il faut bien reconnaître que leur efficacité s'est souvent avérée faible et avec un profil d'effets indésirables peu favorable. Heureusement, les progrès couplés de la biochimie et de la biologie moléculaire de même que l'application de méthodes avancées de conception de médicaments ont entraîné un renouveau thérapeutique avec, notamment, l'avènement des anticorps monoclonaux anti-CGRP («Calcitonin Gene-Related-Peptide»). Nous présentons les différentes options pharmacologiques de traitement préventif, que ce soient les traitements oraux anciens, mais aussi les nouveaux traitements récemment remboursés en Belgique que sont la toxine botulinique et surtout les anticorps monoclonaux anti-CGRP. Ces derniers semblent particulièrement intéressants car ils ont une efficacité au minimum équivalente à la plupart des traitements oraux, avec une bien meilleure tolérance et observance thérapeutique. Malheureusement, leur prix très élevé les cantonne actuellement à une quatrième ligne thérapeutique en Belgique, une déception pour les médecins spécialistes de la migraine et les patients invalidés par de fréquentes crises de migraine. Nous clôturons par une proposition d'algorithme thérapeutique adapté à la Belgique (et à ses critères de remboursement).

MOTS-CLÉS : *Migraine - Anticorps monoclonal - CGRP - Gépants - Traitement préventif*

INTRODUCTION

Les nombreuses études de populations chez l'adulte en Europe et aux Etats-Unis ont trouvé un taux de prévalence annuelle de migraine très similaire autour de 15 % (1). Peu de données existent sur la population belge. En 2006, une étude a été réalisée en Flandre et à Bruxelles par Moens et coll. (2), sur un échantillon de 1.660 sujets interrogés par questionnaire à l'occasion d'une visite à la médecine du travail et a rapporté une prévalence vie entière de la migraine à 20,2 %. En 2015, une autre étude a été consacrée à la population wallonne en utilisant un auto-questionnaire validé (3) et a montré une prévalence annuelle inhabituellement haute (et non expliquée) de 25,8 %. Une

INTEGRATING NEW MIGRAINE TREATMENTS INTO CLINICAL PRACTICE.

PART 2 : PREVENTIVE TREATMENT

SUMMARY : Migraine is the most common neurological disorder and can be very debilitating. While traditional (and older) oral preventive treatments have helped numerous patients to date, their therapeutic efficacy is often low, and adverse event profiles are troublesome. However, the coupled progress of biochemistry and molecular biology as well as the application of advanced drug design methods have led to a therapeutic renewal with, in particular, the advent of monoclonal antibodies blocking CGRP («Calcitonin Gene-Related-Peptide») transmission. We provide an overview of the preventive pharmacologic options with both older oral treatments and new ones such as botulinum toxin and the newly marketed CGRP monoclonal antibodies. The latter seem particularly interesting because they have an effectiveness at least equivalent to most oral treatments with much better tolerance and compliance. Unfortunately, their very high cost confines them to a fourth line of therapy in Belgium, a disappointment for both specialists in migraine therapy and patients who suffer from frequent migraine crisis. We finally propose a rational (and Belgian) pharmacological approach of migraine preventive treatment.

KEYWORDS : *Migraine - Monoclonal antibody - CGRP - Gepant - Preventive treatment*

dernière étude a été spécifiquement réalisée à l'Université de Liège en 2002 par l'utilisation d'auto-questionnaires qui ont été complétés par le personnel administratif, technique et ouvrier (PATO) de notre alma mater (n = 1.467) (4). Une prévalence annuelle de migraine de 13 % a été rapportée. Cette étude liégeoise a également porté sur la fréquence de crises de migraine. La moitié des migraineux du PATO présentaient une à deux crises par mois, mais un tiers en rapportaient trois ou plus par mois. Chez 69 % des migraineux, les crises duraient entre 4 heures et 3 jours. Ces chiffres sont cohérents avec les données obtenues dans la population mondiale (1). Rappelons d'ailleurs qu'environ 10 % des personnes migraineuses présentent une migraine chronique (≥ 15 jours de céphalées/mois depuis au moins 3 mois), ce qui représente de 1 à 2 % de la population mondiale (1).

Ces données soulignent l'importance de la migraine comme problème de santé publique, mais également l'importance de bien la gérer. Il faut à la fois disposer de traitements efficaces pour soulager la douleur encourue durant la crise de migraine (traitement de crise), mais également proposer aux patients avec crises fréquentes un traitement permettant de réduire la

(1) Service Universitaire de Neurologie, Centre de Recherche des Céphalées, Hôpital de la Citadelle, Liège, Belgique.

survenue de ces dernières (traitement préventif, ou prophylactique, ou «de fond»). Ces dernières années ont vu l'émergence de nouveaux traitements de crise comme préventifs justifiant une réactualisation des connaissances. Nous avons consacré un premier article (5) au rappel de certaines données générales ainsi qu'au traitement aigu de la crise, alors que nous développerons ici le traitement préventif.

PRÉAMBULE

La décision d'instaurer un traitement prophylactique doit être soigneusement discutée avec le patient. Il n'existe pas de critères uniformément acceptés permettant de savoir quand commencer un traitement prophylactique. Si l'on se réfère aux recommandations de la Fédération Européenne des Sociétés Neurologiques (EFNS (6)), un tel traitement doit être considéré et discuté avec le patient lorsqu'au moins une des conditions suivantes est remplie :

- la qualité de vie, les activités professionnelles, ou l'assistance à l'école sont perturbées;
- la fréquence des crises de migraine est ≥ 2 /mois;
- les crises de migraine ne répondent pas au traitement de crise; et,
- des auras migraineuses fréquentes, longues ou inconfortables surviennent.

Les traitements prophylactiques dans la migraine sont à adapter individuellement chez chaque patient en prenant en considération le handicap ressenti, la demande et les attentes du patient, ainsi que son passé migraineux, le sous-type de migraine dont il souffre et sa comorbidité. Ce qui ne change pas d'un patient à l'autre, c'est l'importance capitale de bien compléter un calendrier de céphalées qui permettra au médecin, mais également au patient, de vérifier la réponse au traitement instauré. Idéalement, le patient doit déjà compléter un calendrier 2 à 3 mois avant de se présenter à sa première consultation. Afin de minimiser le risque de manifestations indésirables et d'optimiser la tolérance, chaque traitement oral doit être initié à une faible dose qui est progressivement augmentée jusqu'à la dose minimale efficace (ou la présence d'effets secondaires). Les patients doivent être informés qu'un traitement préventif se prend pendant 6 à 12 mois et que l'effet bénéfique attendu peut mettre 2 à 3 mois à culminer. Il faut également expliquer au patient que le premier traitement prescrit ne sera pas forcément le bon et qu'il faut parfois «tâtonner» afin de trouver la molécule

qui lui conviendra (7). On considère généralement qu'un traitement est efficace s'il réduit d'au moins 50 % le nombre mensuels de jours de migraine. L'efficacité pouvant varier énormément entre les patients, il ne faut pas toujours se cantonner à prendre uniquement en considération le nombre de jours de douleur, mais également la persistance ou non des jours avec douleur sévère (et les symptômes associés) et le handicap engendré.

Jusqu'il y a peu, les traitements de fond utilisés dans la migraine étaient non spécifiques, initialement destinés à d'autres indications, et fréquemment associés à une réponse clinique assez pauvre ou imprévisible, ainsi qu'à un problème de tolérance et d'adhésion au traitement (6). Ceci a heureusement changé avec l'arrivée des nouveaux traitements de fond tels que la toxine botulinique en 2019 et, surtout, les anticorps monoclonaux anti-CGRP («Calcitonin Gene-Related-Peptide») en 2021.

LES TRAITEMENTS DE FOND CLASSIQUES

Dresser un tableau général des traitements de fond et leur impact clinique n'est pas chose aisée. Les critères de médecine factuelle sont, en effet, difficiles à appliquer dans la pharmacothérapie préventive de la migraine soit parce qu'il n'y a pas de grand essai randomisé multicentrique de qualité (c'est le cas pour les produits anciens ou non rentables), soit parce qu'il n'y a pas, ou peu d'essais comparatifs disponibles entre produits. Une très large méta-analyse publiée en 2015 (soit avant l'arrivée des nouveaux traitements) a tenté de synthétiser les différentes études publiées en anglais (8) et portant sur les traitements de fond oraux utilisés dans la migraine épisodique (179 études ont été comptabilisées). Si l'on considère les molécules ayant démontré leur efficacité face à un placebo dans au moins trois essais randomisés contrôlés (ERC), nous retiendrons l'amitriptyline, la flunarizine, le métoprolol, le propranolol, le topiramate, l'acide valproïque et, dans une moindre mesure, le pizotifène (qui n'est plus commercialisé en Belgique). Les molécules ayant également démontré leur efficacité mais dans moins de trois ERC, et disponibles en Belgique, sont deux autres bêta-bloquants (aténolol et bisoprolol), le lisinopril, le candésartan, le lévétiracétam et la venlafaxine. La lamotrigine a montré un intérêt dans la migraine avec aura, mais avec un niveau d'évidence relativement pauvre. Ces différentes molécules d'intérêt clinique sont détaillées ci-après.

MÉDICAMENTS À VISÉE VASCULAIRE

Parmi les anti-hypertenseurs, et plus particulièrement les bêta-bloquants, le propranolol est celui qui a été le plus étudié dans la migraine épisodique avec un niveau d'évidence élevé. Dans plusieurs études non contrôlées contre placebo, il a également démontré une efficacité dans la migraine chronique avec un niveau d'efficacité comparable à l'acide valproïque et la flunarizine. Le métoprolol possède également un niveau d'évidence élevé, même s'il a été moins étudié. On peut estimer que le propranolol et le métoprolol ont un taux de répondeurs de 40-45 % (c'est-à-dire que 40-45 % des patients traités ont une réduction de la fréquence des crises de migraine d'au moins 50 %). Les bêta-bloquants seront à éviter chez les patients asthmatiques ainsi que chez ceux avec une pression artérielle basse ou une bradycardie.

Outre les bêta-bloquants, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine ont également été évalués. Deux études contrôlées ont montré une efficacité du candésartan 16 mg *versus* un placebo, et une non-infériorité face au propranolol 160 mg. Le pourcentage de répondeurs sous candésartan est compris entre 30 et 40 %. Le lisinopril s'est avéré efficace dans une seule étude avec un taux de répondeurs de 30 %.

La flunarizine (Sibelium®), un antagoniste calcique, est également efficace dans la migraine épisodique et chronique. Le taux de répondeurs sous flunarizine (5 et 10 mg) a été évalué à 33 %. Les effets indésirables principaux sont la prise de poids, la fatigue, l'apparition d'un tableau extrapyramidal et d'un état dépressif. Cela est surtout vrai chez les adultes et avec d'importantes durées de traitement. Souvent redoutés, ces effets secondaires semblent pourtant survenir rarement (9).

ANTI-ÉPILEPTIQUES

L'acide valproïque et le topiramate sont les plus communément utilisés dans la migraine épisodique et chronique.

Le topiramate (Topamax®) a été étudié dans la migraine dans plusieurs grands ERC début des années 2000 et est efficace à des doses allant de 25 mg/jour à 200 mg/jour. Si les recommandations américaines préconisent des doses allant jusqu'à 200 mg/jour, les européens recommandent plutôt une posologie allant de 25 à 100 mg/jour (6). L'effet thérapeutique est dose-dépendant, mais le gain obtenu en passant de 100 à 200 mg/jour est faible et engendre plus d'effets indésirables. Nous dépassons rarement la dose de 100 mg/j dans notre pratique

quotidienne. Le taux de répondeurs peut être estimé de 35 % pour les doses les plus faibles jusqu'à 50 % pour les doses les plus importantes (voir (10) pour revue). De façon intéressante, et contrairement à la plupart des autres traitements de fond, le topiramate (100 mg/j) a été démontré efficace, y compris lors d'un abus d'antalgiques (11). Le topiramate a comme manifestations indésirables fréquentes une perte d'appétit, un ralentissement cognitif (notamment un manque du mot et des difficultés de concentration), de la fatigue, mais également un tableau dépressif. Par son action d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique, il favorise les calculs rénaux et induit très fréquemment des paresthésies. Très rarement, il peut induire un glaucome aigu. Ces effets secondaires entraînent un arrêt thérapeutique chez 20 à 30 % des patients (et bien plus encore dans notre pratique), ce qui est une limitation considérable à son utilisation (11). Il est étonnant de constater que les manifestations indésirables induites par le topiramate dépendent de la pathologie pour laquelle on traite le patient. Ainsi, les paresthésies sont 2,5 fois plus fréquentes chez la personne migraineuse que chez la personne épileptique (11). En pratique, le topiramate est à utiliser avec précaution et il est préférable d'éviter de le prescrire chez les patients dépressifs, anorexiques, ou encore avec antécédents de néphrolithiase.

L'acide valproïque (Depakine®) a été démontré efficace dans de nombreuses études à des doses de 500 à 1.000 mg/jour. Contrairement au topiramate, l'effet thérapeutique ne semble pas augmenter en majorant la dose. Plusieurs études ont confronté le topiramate à l'acide valproïque et ont trouvé, soit une efficacité similaire, soit un léger avantage en faveur du topiramate. Malheureusement, il n'est pas possible de donner un taux moyen de répondeurs sous acide valproïque suite à de nombreux biais statistiques dans les différentes études publiées, mais il doit se rapprocher de celui du topiramate. Les manifestations indésirables les plus souvent rapportées sous acide valproïque sont : fatigue, tremblement, nausées et augmentation de l'appétit. Bien qu'il s'agisse d'un médicament d'utilisation globalement sécurisée, un suivi sanguin est néanmoins préférable afin de rechercher de rares mais possibles effets secondaires (par exemple pancréatite, altération des tests hépatiques). Rappelons également les effets tératogènes des anti-épileptiques en général, et plus particulièrement de l'acide valproïque, ce qui implique une utilisation prudente chez la femme en âge de procréer.

L'utilisation du lévétiracétam (Keppra®) dans la migraine reste sujette à caution. Il existe

quelques études (surtout ouvertes) portant sur un très faible nombre de sujets et produisant des résultats contradictoires. Il est préférable que cette molécule soit testée dans des études à plus grande échelle avant de statuer sur son utilité dans la migraine. Enfin, bien que son utilisation dans la migraine avec aura repose sur une base théorique et des données expérimentales solides, l'usage de la lamotrigine (Lamictal®) dans les études cliniques est décevant. Cela est probablement la conséquence d'échantillons cliniques trop faibles et de designs d'études insuffisamment destinés à la migraine avec aura. Tout comme le lévétiracétam, la lamotrigine nécessite des études plus complètes afin d'asseoir son rôle dans la prévention de la migraine avec aura (12).

ANTI-DÉPRESSEURS

Plusieurs molécules ont démontré leur intérêt, parmi lesquelles nous citerons principalement l'amitriptyline et la venlafaxine. L'anti-dépresseur qui a été le plus étudié et qui possède vraisemblablement le meilleur niveau d'efficacité est l'amitriptyline (Redomex®). Déjà étudié dans les années 1970, cet anti-dépresseur tricyclique a montré son efficacité dans plusieurs ERC. Il a également montré une efficacité comparable à celle du propranolol et du topiramate. Il est à signaler que la majorité des études de type ERC ont utilisé des doses importantes d'amitriptyline (jusqu'à 150 mg/jour, en démarrant souvent avec une dose de 50 mg/jour). Cela pourrait expliquer en partie les résultats positifs, mais également un fort taux d'abandon (supérieur à 20 %) en cours d'étude suite à des effets indésirables. Ce taux d'abandon a d'ailleurs conduit au «déclassement» de l'amitriptyline d'une notation de A vers B dans les recommandations américaines (13, 14). L'expérience clinique conseille plutôt d'initier l'amitriptyline à une faible dose de 10 mg au coucher et de l'augmenter progressivement jusqu'à 25 mg, voire 50 mg le soir. Nous retiendrons principalement comme effets secondaires de l'amitriptyline la fatigue, la bouche sèche et la prise de poids.

À côté de l'amitriptyline, une méta-analyse récente de 2020 (15) a conclu que les inhibiteurs de la recapture de sérotonine et noradrénaline (IRSN) ont un effet supérieur au placebo dans la prévention de la migraine, la plupart des études s'étant focalisées sur la venlafaxine (Efexor®, 150 mg/jour). Au contraire, une revue de la Cochrane en 2015 (16) n'a pas montré de rôle pour les inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine (ISRS). Il est difficile de préciser l'efficacité en termes de pourcentage de répon-

deurs de la venlafaxine, puisque le seul ERC existant ne communique pas cette donnée. À titre indicatif, une étude rétrospective (16) donne un taux de répondeurs de 28 % avec 150 mg/jour de venlafaxine.

NUTRACEUTIQUES

Le terme nutraceutique provient de la contraction des mots nutrition et pharmaceutique et désigne une substance extraite d'un aliment ayant un effet positif sur notre santé. Différents nutraceutiques ont démontré un intérêt dans le traitement préventif de la migraine et la plupart d'entre eux sont liés au métabolisme énergétique ou à la fonction mitochondriale (17). Il y a un intérêt croissant pour ces traitements alternatifs d'une proportion de patients déçus par les traitements médicamenteux classiques, onéreux et comportant souvent des effets secondaires. Nous retiendrons principalement dans ce groupe des nutraceutiques la riboflavine, le coenzyme Q10, l'acide alpha-lipoïque, le magnésium et un complexe de vitamine B (B6, B9 et B12). Ces traitements sont généralement efficaces plus lentement que les alternatives classiques, mais sont, par contre, très bien tolérés. Ils ne sont pas repris dans les recommandations européennes (6) et américaines (13) car ils n'ont pas un niveau de preuve d'efficacité suffisant, étant beaucoup moins étudiés que les molécules de l'industrie pharmaceutique.

CONCLUSION CONCERNANT LES TRAITEMENTS CLASSIQUES

Après avoir passé en revue les différents traitements oraux préventifs, il nous faut bien reconnaître que la plupart sont décevants en pratique, tant dans leur efficacité que dans leur tolérance. Le taux de répondeurs varie de 30 à 50 % suivant les molécules utilisées, ce qui est faible sachant que le taux moyen de répondeurs sous placebo est entre 20 et 30 % (18). Il n'est donc pas étonnant que ces différents traitements soient sous-utilisés et associés à un taux très important d'abandon, pour intolérance et/ou inefficacité. Par exemple, aux USA, il a été montré qu'entre 50 à 80 % des patients ayant débuté un traitement de fond l'arrêteront dans les 2 à 3 mois et n'auront plus aucun traitement de fond un an plus tard (19). Il y a donc clairement un besoin de disposer de traitements plus efficaces et mieux tolérés. On peut espérer que les nouveaux traitements de fond apparus récemment répondront, au moins en partie, à ce besoin.

LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DE FOND

LA TOXINE BOTULINIQUE

La toxine botulinique (onabotulinumtoxinA, Botox®) a démontré son efficacité dans la prévention de la migraine chronique, avec ou sans abus médicamenteux, mais n'a pas d'effet dans la migraine épisodique (20). La toxine est administrée selon le protocole d'injection PREEMPT, qui comprend l'utilisation de 155 à 195 unités de toxine sur 31-39 sites d'injection au sein de 7 muscles répartis sur la face, le crâne et la nuque, à répéter tous les 3 mois (21, 22). Au moins 6 mois de traitement sont nécessaires (soit deux cycles d'injection) pour observer un maximum d'efficacité. Après les études pivots de 2010 (21, 22), plusieurs travaux complémentaires ont confirmé l'efficacité de la toxine botulinique, mais également sa très bonne tolérance ainsi que sa sécurité d'utilisation même à long terme (jusqu'à 108 semaines) dans la migraine chronique (20). La toxine botulinique a été le premier médicament approuvé par l'US FDA («Food and Drug Administration») en 2010 dans le traitement préventif de la migraine chronique spécifiquement. Depuis lors, une quarantaine d'études lui ont été consacrées dans cette indication. Une méta-analyse récente (23) a estimé un taux de répondeurs à 46 %. Le mécanisme d'action de la toxine botulinique n'est pas clairement élucidé à ce jour. On suppose qu'une fois injectée au niveau du scalp ainsi qu'au niveau de la nuque, la toxine est transportée par voie rétrograde vers les méninges (via les sutures du crâne), le ganglion trigéminal (ou de Gasser) et les nerfs occipitaux (via les racines dorsales cervicales), où elle empêche le relargage du CGRP et d'autres neuropeptides (via l'inhibition de l'exocytose des vésicules pré-synaptiques), tout comme l'activation des fibres nociceptives C et A-delta. Cela conduit à une diminution de la sensibilisation périphérique et centrale observée dans la migraine chronique (20). Le mode d'action est donc ici indépendant de l'effet myorelaxant recherché dans les autres indications. La toxine botulinique est remboursée en Belgique depuis 2019 dans la prévention de la migraine, aux conditions suivantes : prescription par un neurologue ayant une expérience de son utilisation (en migraine chronique), patients migraineux chroniques (≥ 15 jours /mois) sans abus d'antalgiques n'ayant pas répondu à au moins deux autres traitements de fond. Le remboursement est obtenu pour une première période de 6 mois. En cas d'amélioration d'au moins 50 % au terme de cette période (nombre de jours

mensuels avec migraine), le traitement peut être poursuivi pour une durée de 12 mois, en sachant qu'il doit être interrompu si la migraine chronique s'est améliorée au point de redevenir épisodique. Si l'on peut avoir le remboursement simultané de la toxine botulinique et du topiramate, il est, par contre, interdit d'introduire une demande de remboursement à la fois de la toxine botulinique et d'un anticorps monoclonal anti-CGRP.

LES ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-CGRP

Les avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la migraine ont permis d'identifier le CGRP comme cible thérapeutique privilégiée depuis deux décennies. Le rôle clé de ce neuropeptide dans la migraine a été développé dans notre précédent article (5). Les anticorps monoclonaux anti-CGRP (mAbs pour «monoclonal antibodies»), étudiés depuis 2007, sont les premiers traitements bloquant spécifiquement la voie du CGRP à avoir été approuvés par l'US FDA en traitement préventif. Leur arrivée sur le marché belge en 2021 a constitué une véritable révolution dans le monde de la migraine. Ces anticorps sont actuellement au nombre de quatre : l'érenumab (Aimovig®) (qui bloque le récepteur du CGRP), le frémanézumab (Ajovy®), le galcanézumab (Emgality®) et l'eptinézumab (Vypeti®) (ces trois derniers bloquant directement le CGRP). Ces quatre mAbs partagent des similarités, mais également des différences tant dans leur origine que dans leur structure (24) (Tableau I). Ils sont administrés par voie parentérale (sous-cutanée ou intra-veineuse) et ont l'avantage d'avoir de longues demi-vies (environ un mois) ce qui peut théoriquement améliorer l'adhésion au traitement (observance) du patient face aux traitements oraux à prendre au quotidien. Ils sont métabolisés en acides aminés et traités au sein du système réticulo-endothélial plutôt qu'au niveau hépatique ou rénal (25), ce qui évite de potentiels problèmes métaboliques.

Les quatre mAbs ont démontré leur efficacité dans la migraine épisodique et chronique, avec ou sans abus d'antalgiques, y compris chez les patients réfractaires avec jusqu'à quatre traitements de fond essayés précédemment (pour une revue complète, voir Schoenen et coll. (24)). Ils ont, en effet, tous atteint leur objectif primaire dans toutes les études de phases 2 et 3, à savoir une réduction du nombre de jour mensuels avec céphalée durant la période étudiée (de 3 à 6 mois selon les études). De plus, la réponse clinique apparaît rapidement, dès les premières semaines. Le taux de répondeurs est globalement de 50 %. Ce qui est nouveau

Tableau I. Profil pharmacologique des anticorps monoclonaux dirigés contre le CGRP ou son récepteur

	Éptinézumab	Érénumab	Frémanézumab	Galcanézumab
Nom commercial	Non commercialisé en Belgique	Aimovig®	Ajovy®	Emgality®
Type d'IgG	IgG1	IgG2	IgG2a	IgG4
Origine	Humanisée	Humaine	Humanisée	Humanisée
Cible	CGRP	Récepteur du CGRP	CGRP	CGRP
Demi-vie (jours)	28	28	45	27
Dosage	300 mg IV/les 3 mois	70 ou 140 mg SC/28 jours	225 mg SC/mois ou 675 mg SC/3 mois	240 mg SC dose de charge puis 120 mg SC/mois

IV: administration intraveineuse, SC: administration sous-cutanée

face aux traitements oraux plus anciens, outre la tolérance excellente (voir plus bas), c'est qu'une proportion conséquente de patients présente une amélioration clinique impressionnante. Ainsi, environ 30 % de patients ont une réduction de 75 % de la fréquence de leurs crises, et environ 15 % n'ont plus de crises du tout. Aucune étude n'a confronté les mAbs entre eux, mais différentes méta-analyses n'ont pas montré de différences en termes d'efficacité et de tolérance (par exemple, voir référence (26)). Ces bons résultats cliniques ont conduit à l'autorisation de mise sur le marché en 2018 par l'US FDA et l'Agence Européenne des Médicaments (AEM) pour l'érénumab, le galcanézumab et le frémanézumab. L'éptinézumab a été approuvé en 2020 et 2022 respectivement par la FDA et l'AEM.

La tolérance semble très bonne, voire excellente, ce qui représente un intérêt majeur comparé aux traitements préventifs classiques. Une réaction cutanée généralement anodine peut s'observer au site d'injection et est commune à cette classe pharmacologique. Une constipation est parfois constatée, surtout avec l'érénumab (Aimovig®) - dont le taux de constipation rapporté dans les études est de 3 % (27, 28) - mais manifestement plus élevée d'après les données de vie réelle (jusqu'à 20 %, ce qui peut rarement conduire à un arrêt thérapeutique) (29). Le taux de constipation sous galcanézumab est, quant à lui, de 1 % et ce problème ne semble pas ou très peu associé au frémanézumab (sur les quatre études de phase 3, seule une des études a montré un taux de constipation de 3 % avec l'injection trimestrielle uniquement) (30). Outre la constipation, il y également un possible lien entre érénumab et la survenue ou l'aggravation d'une hypertension artérielle

(HTA). Les données ne sont pas claires à ce sujet et sont contradictoires (31, 32). L'HTA a néanmoins été ajoutée dans les précautions d'utilisation de l'érénumab à la demande de l'US FDA (32). Une récente étude hollandaise prospective a suivi des patients sous érénumab et frémanézumab et a montré également que certains patients peuvent avoir des chiffres tensionnels plus élevés avec ces deux molécules, surtout pour l'érénumab (33). Des données rassurantes ont, par contre, été obtenues pour le galcanézumab (34). Au final, le lien exact entre HTA et les mAbs n'est actuellement pas clair, et d'autres données de pharmacovigilance devraient émerger dans les prochaines années. Ce point soulève la question de la sécurité d'utilisation de ces mAbs chez les patients avec risque cardiovasculaire. Le CGRP est, en effet, un vasodilatateur et à ce titre, les patients avec risque cardiovasculaire élevé ont été écartés des études. Seuls des patients avec angine de poitrine stable ont été étudiés sous érénumab avec des données rassurantes (35). En pratique, il est recommandé de ne pas administrer de mAbs aux patients avec risque cardiovasculaire (faute de données), et il faut également être prudent chez les patients avec syndrome de Raynaud, même si le risque de complication est très faible (36). De même, l'absence de données suffisantes a conduit à ne pas prescrire de mAbs durant la grossesse et l'allaitement, même si des indications rassurantes proviennent d'un registre récent (37).

Depuis 2019, les mAbs ont intégré les algorithmes de traitements de fond de la migraine (38) et ont déjà fait l'objet de révisions (13, 39). Au niveau européen (39), les experts confirment que si les quatre mAbs sont efficaces dans la migraine épisodique et chronique, avec ou sans

abus d'antalgiques, ils ne le sont pas tellement plus que les traitements oraux, mais ils sont surtout beaucoup mieux tolérés (pour rappel, entre 20 à 30 % des patients sous topiramate (11) l'arrêtent suite aux effets indésirables). Cela résulte en une meilleure observance et une très claire volonté des patients de pouvoir bénéficier d'un traitement par mAbs. À ce titre, les mAbs sont recommandés en traitement de fond de première ligne pour tout type de migraine (ce qui ne veut pas dire qu'ils sont remboursés dans cette indication). Une durée de traitement de 12 à 18 mois est recommandée avant de l'arrêter. En cas de récurrence migraineuse, il est conseillé de le reprendre (les données à long terme sont rassurantes). En cas d'inefficacité d'un premier traitement par mAbs, même s'il n'existe pas de données claires à ce sujet, il est généralement admis qu'essayer un autre mAb est une option raisonnable.

En Belgique, seuls les mAbs administrés par voie sous-cutanée sont disponibles : l'érenumab (Aimovig®), le frémanézumab (Ajovy®) et le galcanézumab (Emgality®). Ils sont remboursés depuis l'été 2021, moyennant des critères assez sévères face à la plupart des pays européens. Ce remboursement est indispensable car une injection mensuelle revient à environ 500€ (12€ prix patient). Une première demande de remboursement valable 3 mois peut être introduite par un neurologue si le patient présente ≥ 8 jours de migraine par mois et trois essais antérieurs de traitements de fond infructueux (ou mal tolérés), parmi lesquels doivent obligatoirement figurer un bêta-bloquant et le topiramate. Le troisième essai médicamenteux antérieur peut avoir été de l'amitriptyline, de l'acide valproïque, de la venlafaxine, la toxine botulinique, le candésartan ou encore la flunarizine. Notons qu'une contre-indication au bêta-bloquant et/ou au topiramate compte comme un essai. Le patient doit être réévalué par son neurologue au terme de la première période de remboursement, soit après 3 mois. S'il présente une diminution d'au moins 50 % du nombre moyen de jours de migraine par mois, une demande de prolongation de remboursement peut être introduite et sera valable pour 12 mois. Durant cette période, le patient n'aura droit qu'à 9 mois de traitement, les 3 derniers mois devant comprendre une interruption du traitement (fenêtre thérapeutique). Au terme de cette période, il y a deux cas de figure possibles : soit le patient reste en rémission, auquel cas le traitement n'est pas ré-introduit (mais peut l'être ultérieurement si rechute), soit il présente une réaggravation significative de sa migraine (≥ 8 jours/mois) et, dans ce cas, une prolongation de remboursement peut être instantanément ré-

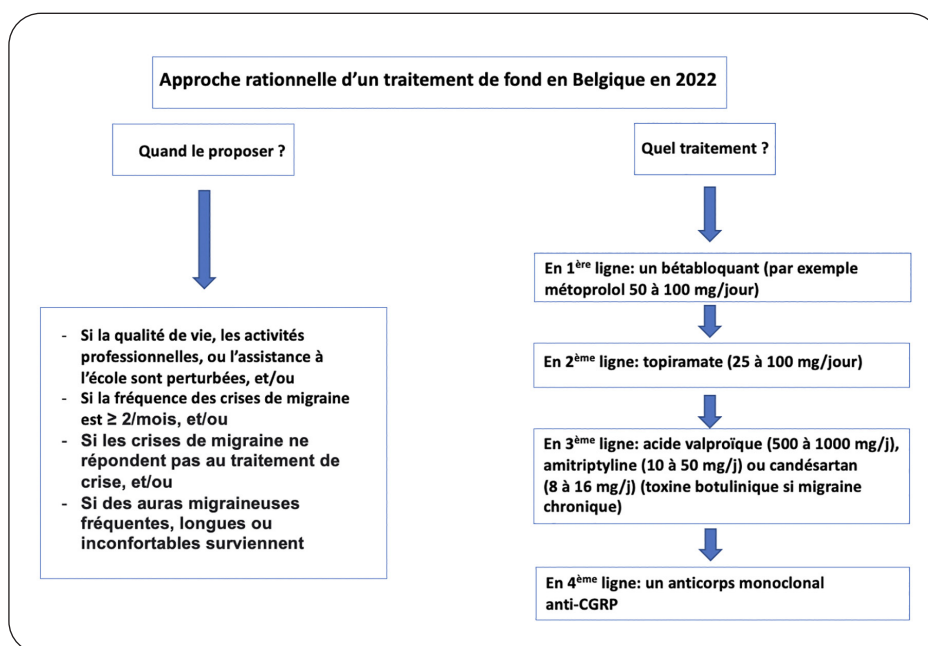
introduite pour une nouvelle période d'un an (9 mois de traitement puis 3 mois de pause thérapeutique, à nouveau). Au vu des recommandations des sociétés savantes (13, 39) et de notre expérience clinique, les critères de remboursement des mAbs en Belgique sont trop sévères en les plaçant en une décevante quatrième ligne thérapeutique. Un arrêt obligatoire du traitement pendant 3 mois tous les 9 mois - afin de vérifier si le patient reste en rémission - est également frustrant car il est courant que le patient rechute (40). Il serait souhaitable que ces critères de remboursement soient ajustés à l'avenir afin de pouvoir proposer des périodes plus longues de traitement en cas de rechute, comme proposé récemment (39).

L'arrivée des mAbs a modifié notre pratique au quotidien dans le sens où, considérant que ce traitement est certainement le meilleur que nous puissions offrir à nos patients, notre choix de traitement de fond est conditionné par les modalités de remboursement des mAbs. En pratique, nous proposons un schéma de traitement (Figure 1), qui n'a cependant pas la prétention d'une « recommandation » : il s'agit d'un exemple illustratif parmi d'autres.

Sachant que nous disposons en Belgique de trois mAbs remboursés, se pose logiquement la question du choix du mAb à utiliser en première intention. En l'absence d'étude les confrontant, les trois molécules semblent partager une égale efficacité (26). Notre choix au moment de la consultation sera donc basé sur d'autres critères comme la fréquence des injections, le risque d'effets indésirables comme la constipation ou encore l'existence ou non d'un stylo auto-injecteur. Quel que soit le mAb choisi, la prudence reste de mise avec une surveillance de la tension artérielle chez tous les patients. Le patient est évidemment partie prenante dans le choix de son mAb.

LES GÉPANTS

Outre les mAbs, il existe d'autres traitements « anti-CGRP », qui ont en fait été développés bien avant les anticorps : les gépants, petites molécules antagonistes du récepteur du CGRP utilisés par voie orale, que nous avons abordés dans notre article portant sur les traitements de crise (5). Pour rappel, ces molécules sont étudiées depuis le début des années 2000, mais leur développement a été initialement abandonné en raison d'un problème d'hépatotoxicité. Toutefois, l'arrivée ultérieure de gépants de 2^{ème} génération (ubrogépant, rimégépant, atogépant) et 3^{ème} génération (zavégépant), dénués d'effet hépato-toxique, a donné une

Figure 1. Approche rationnelle d'un traitement de fond en Belgique en 2022

seconde vie à cette classe. L'originalité de ces molécules est qu'elles sont tantôt traitements de crise (rimégéant, ubrogéant, zavégéant), tantôt traitements préventifs (rimégéant, atogéant) (5), raison pour laquelle elles sont abordées dans nos deux articles. Ici, nous ne décrirons que brièvement les deux géants à visée préventive, car ils sont, à ce jour, soit non remboursés (rimégéant), soit non disponibles (atogéant) en Belgique, et ils font encore l'objet de nouvelles études. Le rimégéant (Vydura®), pris un jour sur deux à la dose de 75 mg, a prouvé son efficacité contre placebo dans une étude de phase 2/3, avec un taux prometteur de répondeurs de 49 % chez des patients migraineux ayant de 4 à 18 jours de migraine/mois (donc principalement épisodique), et avec une excellente tolérance (41). Pour cette raison, il est approuvé par l'US FDA comme traitement préventif dans la migraine épisodique depuis mai 2021 (non remboursé en Belgique à ce jour). Le rimégéant sera étudié dans notre service dans une étude de phase 4 dès 2023, chez des patients migraineux épisodiques ayant échoué à deux à quatre traitements préventifs antérieurs. L'atogéant (10, 30 ou 60 mg/jour), développé uniquement comme traitement préventif, a montré son efficacité contre placebo tant dans la migraine épisodique (taux de répondeurs de 56 à 60 % selon la dose utilisée) (42, 43) que chronique (taux de répondeurs de 41 à 43 %) (44). Il est approuvé par l'US FDA dans la migraine épisodique depuis septembre 2021

(non disponible en Belgique à ce jour). L'atogéant sera également étudié dans notre unité au printemps 2023 dans une étude de phase 3b le comparant au topiramate.

PERSPECTIVES

Nous attendons le résultat d'autres études de phase 3 ou 4 pour confirmer l'efficacité/sécurité des géants (rimégéant/atogéant) dans les différentes catégories de patients migraineux (épisodiques, chroniques, réfractaires à d'autres traitements,...). Encore faudra-t-il espérer un remboursement de ces molécules en Belgique, sans quoi leur utilisation en pratique clinique serait illusoire : à titre d'exemple, l'utilisation du rimégéant en traitement préventif (1 jour/2) reviendrait à environ 450 euros/mois.

La relation entre sommeil et migraine est connue de longue date, tout comme le rôle probable de l'hypothalamus dans la physiopathologie de la migraine. Il était donc assez logique de tester la mélatonine comme traitement de fond. Après des résultats contradictoires, il semble que la mélatonine puisse avoir un rôle à jouer comme traitement de fond d'après une méta-analyse (45, 46). Un ERC sera nécessaire pour confirmer cela et, également, afin de définir la dose utile.

Il existe évidemment d'autres cibles thérapeutiques potentielles que celles déjà étudiées comme l'orexine (avec les «rexants»), le récepteur au glutamate mGluR5, le nNOS

(«neuronal Nitric Oxide Synthase»), l'amyline, ... Ceci sort de l'objet de cet article et nous renvoyons le lecteur vers l'excellente revue récente de Karsan et Goadsby (45) consacrée à ce sujet.

TRAITEMENT NON MÉDICAMENTEUX : NEUROMODULATION

Différentes techniques de neuromodulation non invasives peuvent être utilisées dans le traitement de crise et/ou dans le traitement de fond de la migraine : stimulation du nerf supra-orbitaire ou du nerf vague, stimulation transcrânienne à courant direct, stimulation magnétique, ou encore, stimulation électrique à distance. Nous n'aborderons pas ces techniques de neuromodulation dans cet article dédié aux nouvelles approches pharmacologiques.

Notre centre a fait le choix de s'orienter préférentiellement vers des traitements ayant prouvé leur efficacité dans des études avec un haut niveau d'évidence, si possible des essais contrôlés randomisés contre placebo. Comme les techniques de neuromodulation dans la migraine ne remplissent pas ce critère, nous ne les proposons que rarement à nos patients, même si cela reste, bien entendu, une option envisageable, en particulier chez les patients réticents à l'idée de prendre des médicaments.

CONCLUSION

De la découverte du CGRP en 1982 au début des essais cliniques des années 2000, la recherche translationnelle aura mis seulement une vingtaine d'années pour identifier un nouvel axe thérapeutique devenu majeur en 2023. Les anticorps monoclonaux aujourd'hui, et vraisemblablement les gépants demain, ouvrent, en effet, la voie à un traitement ciblé de la migraine, efficace, bien toléré et offrant des perspectives d'espoir aux patients. Ces avancées ne doivent cependant pas masquer qu'il persiste de nombreux patients non améliorés par ces nouveaux traitements. Il est donc crucial de poursuivre les recherches visant à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la migraine, les interactions entre les différentes voies cérébrales impliquées, ainsi que le processus à la base de la sensibilisation centrale et de la chronicisation de la douleur, notamment par l'abus d'anti-douleurs. C'est certainement par ce long chemin que de nouvelles cibles thérapeutiques émergeront.

BIBLIOGRAPHIE

- Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol* 2008;**7**:354-61.
- Moens G, Johannik K, Verbeek C, et al. The prevalence and characteristics of migraine among the Belgian working population. *Acta Neurol Belg* 2007;**107**:84-90.
- Streel S, Donneau AF, Hoge A, et al. One-year prevalence of migraine using a validated extended French version of the ID Migraine™: A Belgian population-based study. *Rev Neurol (Paris)* 2015;**171**:707-14.
- Gérardy PY, Fumal A, Schoenen J. Epidémiologie et répercussions économiques des céphalées: une enquête parmi le personnel administratif, technique et ouvrier (PATO) de l'Université de Liège. *Rev Med Liège* 2008;**63**:310-4.
- Fumal A, Timmermans G. Intégration des nouveaux anti-migraigneux dans notre pratique clinique (partie 1) : traitement de la crise de migraine. *Rev Med Liège* 2023;**78**:46-54.
- Evers S, Afra J, Frese A, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;**16**:968-81.
- Fumal A, Schoenen J. Actualités thérapeutiques dans la migraine. *Rev Med Liège* 2008;**63**:315-29.
- Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A comparative effectiveness metaanalysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS One* 2015;**10**:e0130733.
- Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, et al. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2019;**160**:762-72.
- Hu C, Zhang Y, Tan G. Advances in topiramate as prophylactic treatment for migraine. *Brain Behav* 2021;**11**:e2290.
- Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention: a 2016 perspective. *Headache* 2017;**57**:165-78.
- Buch D, Chabriot H. Lamotrigine in the prevention of migraine with aura: a narrative review. *Headache* 2019;**59**:1187-97.
- Ailani J, Burch R, Robbins M, et al. The American Headache Society consensus statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2021;**61**:1021-39.
- Burch R. Antidepressants for preventive treatment of migraine. *Curr Treat Options Neurol* 2019;**21**:18.
- Wang F, Wang J, Cao Y, et al. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for the prevention of migraine and vestibular migraine: a systematic review and metaanalysis. *Reg Anesth Pain Med* 2020;**45**:323-30.
- Banzi R, Cusi C, Randazzo C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;**4**:CD002919.
- Gross EC, Lisicki M, Fischer D, et al. The metabolic face of migraine - from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Neurol* 2019;**15**:627-43.
- Macedo A, Baños JE, Farré M. Placebo response in the prophylaxis of migraine: a meta-analysis. *Eur J Pain* 2008;**12**:68-75.
- Woolley JM, Bonafede MM, Maiese BA, et al. Migraine prophylaxis and acute treatment patterns among commercially insured patients in the United States. *Headache* 2017;**57**:1399-1408.
- Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;**6**:CD011616.
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;**30**:793-803.

22. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;**30**:804-14.
23. Lanteri-Minet M, Ducros A, Francois C, et al. Effectiveness of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) for the preventive treatment of chronic migraine: A meta-analysis on 10 years of real-world data. *Cephalalgia* 2022;**42**:1543-64.
24. Schoenen J, Manise M, Nonis R, et al. Monoclonal antibodies blocking CGRP transmission: an update on their added value in migraine prevention. *Rev Neurol (Paris)* 2020;**176**:788-803.
25. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, et al. CGRP as the target of new migraine therapies-successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;**14**:338-50.
26. Wang X, Chen Y, Song J, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide or its receptor for migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;**12**:649143.
27. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;**16**:425-34.
28. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017;**377**:2123-32.
29. Schoenen J, Timmermans G, Nonis R, et al. Erenumab for migraine prevention in a 1-year compassionate use program: efficacy, tolerability, and differences between clinical phenotypes. *Front Neurol* 2021;**12**:805334.
30. Holzer P, Holzer-Petsche U. Constipation caused by anti-calcitonin gene-related peptide migraine therapeutics explained by antagonism of calcitonin gene-related peptide's motor-stimulating and prosecretory function in the intestine. *Front Physiol* 2022;**12**:820006.
31. Dodick DW, Tepper SJ, Ailani J, et al. Risk of hypertension in erenumab-treated patients with migraine: Analyses of clinical trial and postmarketing data. *Headache* 2021;**61**:1411-20.
32. Saely S, Croteau D, Jawidzik L, et al. Hypertension: A new safety risk for patients treated with erenumab. *Headache* 2021;**61**:202-8.
33. de Vries Lentsch S, van der Arend BW, Maassen VanDenBrink A, Terwindt GM. Blood pressure in migraine patients treated with monoclonal anti-CGRP (receptor) antibodies: a prospective follow-up study. *Neurology* 2022;**4**:10.
34. Oakes TM, Kovacs R, Rosen N, et al. Evaluation of cardiovascular outcomes in adult patients with episodic or chronic migraine treated with galcanezumab: data from three phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies. *Headache* 2020;**60**:110-123.
35. Depre C, Antalík L, Starling A, et al. A Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of erenumab on exercise time during a treadmill test in patients with stable angina. *Headache* 2018;**58**:715-23.
36. Breen ID, Brumfiel CM, Patel MH, et al. Evaluation of the safety of calcitonin gene-related peptide antagonists for migraine treatment among adults with Raynaud phenomenon. *JAMA Netw Open* 2021;**4**:e217934.
37. Nosedà R, Bedussi F, Gobbi C, et al. Safety profile of erenumab, galcanezumab and fremanezumab in pregnancy and lactation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Cephalalgia* 2021;**41**:789-98.
38. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019;**20**:6.
39. Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention-2022 update. *J Headache Pain* 2022;**23**:67.
40. Gantenbein AR, Agosti R, Gobbi C, et al. Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment-a real-life cohort study. *Cephalalgia* 2021;**41**:1181-6.
41. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;**397**:51-60.
42. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N Engl J Med* 2021;**385**:695-706.
43. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* 2020;**19**:727-37.
44. Abbvie announces positive phase 3 Atogepant (Qulipta®) data for the preventive treatment for chronic migraine [press release]. 2022. Available from: Abbvie; <https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvie-announces-positive-phase-3-atogepant-qulipta-data-for-preventive-treatment-chronic-migraine.htm>
45. Karsan N, Goadsby PJ. New oral drugs for migraine. *CNS Drugs* 2022;**36**:933-49.
46. Liampas I, Siokas V, Brotis A, et al. Endogenous melatonin levels and therapeutic use of exogenous melatonin in migraine: systematic review and meta-analysis. *Headache* 2020;**60**:1273-99.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Dr Fumal A, Hôpital de la Citadelle, Liège, Belgique.
Email : Arnaud.Fumal@chuliege.be