



CONFÉRENCES NEUROLOGIQUES

MIGRAINE: QUOI DE NEUF, DOC? (2^E PARTIE)

D'APRÈS L'EXPOSÉ DU DR MICHEL VANDENHEEDE (NEUROLOGIE, CHC MONTLEGIA, LIÈGE)
ET L'INTRODUCTION DU DR SERGE BOLYN (NEUROLOGIE, HRS)

L'arrivée des triptans en 1991 a constitué une révolution dans la prise en charge de la crise migraineuse. Puis les choses se sont tassées jusqu'à l'utilisation de la toxine botulique en 2005 pour la migraine chronique. Une compréhension plus fine des mécanismes à l'origine des crises de migraine et la découverte du rôle clé joué par un peptide particulier, le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), ont entraîné l'éclosion de nouvelles générations de médicaments bloquant la transmission de ce dernier. Leur mise à disposition a bouleversé le traitement de la migraine. Le Dr Michel Vandenneede fait le point sur leur usage. Voici la seconde partie de cette mise au point.

LES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DU CGRP

Les traitements classiques de la crise – AINS, paracétamol, dérivés morphiniques, triptans – ont un effet limité (18 à 33% des patients y répondent, 20-34% des patients doivent recourir à des médicaments de secours). Leur abus est en outre associé aux céphalées par abus d'analgésiques (CAA; prévalence: 15-20% en consultation spécialisée). Enfin, bien sûr, ils peuvent être associés à des effets indésirables bien connus ou être contre-indiqués (antécédents cardiovasculaires pour les triptans, saignements gastro-intestinaux pour les AINS, par ex.).

Les «gépants» – comme le rimégépart et l'atogépart – **constituent une nouvelle classe active par voie orale qui agissent en se fixant et en bloquant le récepteur au CGRP. Ils sont efficaces dans le traitement de la crise** (pour le rimégépart, migraines avec ou sans aura) **ET comme traitement de fond** (une prise/2 jours pour le rimégépart, une prise/jour pour l'atogépart; chez des patients adultes expérimentant ≥ 4 crises/mois). **Ce sont les seuls traitements de la crise qui n'induisent pas de CAA.** Ils peuvent être prescrits chez des personnes ayant des antécédents cardiovasculaires ou d'hémorragies gastro-intestinales. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire, sauf en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Dans le **traitement de la crise** (étude pivot de phase III, 1.466 participants; 20), on note, à 2h, une absence totale de douleur chez 21% des patients sous rimégépart 75mg OD et chez 10% sous placebo ($p < 0,001$), ainsi que la disparition totale des symptômes invalidants (nausées, vomissements, photo/phonophobie) chez 35% des patients sous rimégépart vs 26% des patients sous placebo. Un soulagement, toujours à 2h, était obtenu chez 60% des patients sous rimégépart vs 43% sous placebo. Aucune différence d'efficacité n'a été constatée que les patients soient répondeurs aux triptans ou pas.

Très peu d'effets secondaires ont été enregistrés dans cette étude (fatigue, quelques nausées et étourdissements). On pointera l'absence d'oppression thoracique comme avec les triptans.

Le rimégépart a également été testé en tant que **traitement de fond** (étude pivot de phase III, 1.811 participants, 747 patients randomisés; 21). Une réduction du nombre de jours avec migraine de 4,3 jours a été observée sous rimégépart (vs 3,5 jours sous placebo; $p = 0,0099$). La différence ne paraît pas énorme, mais elle est cliniquement pertinente pour les patients. Le pourcentage de patients présentant une réduction $\geq 50\%$ des jours avec migraine a été de 49% sous rimégépart (vs 41% sous placebo; $p = 0,044$). La tolérance du rimégépart est comparable à celle du placebo.

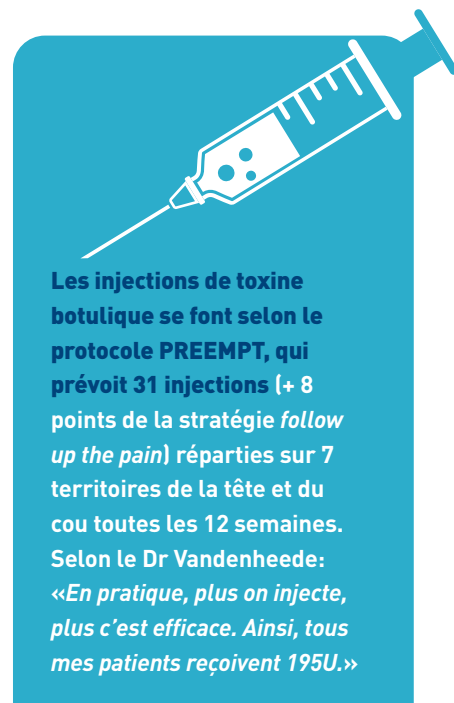
L'atogépart – qui sera bientôt disponible – a démontré des résultats similaires en traitement de fond.

MIGRAINE CHRONIQUE

La toxine botulique agit en inhibant la libération des neurotransmetteurs (et neuropeptides) au niveau des terminaisons nerveuses motrices ET sensitives. Les messages nociceptifs transitent par les fibres A δ et par les fibres C. Les AC anti-CGRP agissent au niveau des premières, tandis que la toxine botulique intervient sur les dernières. AC anti-CGRP et toxine botulique sont donc complémentaires, et une co-prescription peut faire sens (mais ils ne sont malheureusement pas remboursés simultanément, en Belgique notamment).

Le passage de patients ne répondant pas à la toxine botulique vers les AC anti-CGRP chez des patients chroniques a été évalué chez 82 patients MC (22). Un taux de réponse $> 50\%$ chez les patients avec un taux de réponse ($< 50\%$) sous Botox a été retrouvé chez 45,9%, 48,6% et 62,9% des patients à 3, 6 et 9 mois, respectivement, de traitement par AC anti-CGRP. Le taux de répondeurs ($> 50\%$) en cas de taux de réponse $< 30\%$ au Botox a atteint 35,7%, 38,4% et 57,9% à 3, 6 et 9 mois, respectivement. **Le passage des patients MC présentant une réponse partielle/aucune réponse après deux premiers cycles de Botox à un AC anti-CGRP pourrait être une option viable**, alors que la MC est un facteur prédictif négatif de réponse aux AC anti-CGRP.

Chez des patients avec une MC réfractaire, traités sans succès par au moins 3 cycles d'injections de toxine botulique, puis par 3 mois d'AC anti-CGRP, **l'association Botox et AC anti-CGRP** aboutit à une amélioration significative du nombre de jours mensuels avec migraine (de 23,8 à 12,2, en passant par 18,7 puis 17,4) après 2 cycles de traitements combinés (23). Dans cette petite étude rétrospective, sur 100% (19 patients/19) de non-répondeurs après les deux monothérapies (= réduction de moins de 30% du nombre mensuel de jours de céphalées par rapport à la situation de départ), 73,7% (14/19; $p < 0,001$) sont devenus répondeurs [réduction $\geq 50\%$ des jours de migraine par mois] sous bithérapie.



Chez les migraineux chroniques, on obtient 50% de réponse à 6 mois chez la moitié des patients traités par Botox (vs 35% sous placebo) (24). Une autre étude a documenté un taux de réponse $\geq 75\%$ chez un quart des patients (vs 15% sous placebo) (25). L'effet ne s'essouffle pas avec le temps, que du contraire, l'efficacité semble croissante.

DES NOUVEAUTÉS ENCORE ATTENDUES

Malgré leur efficacité et leur tolérance chez une grande partie des patients souffrant de ME ou de MC, un certain pourcentage de patients migraineux présentent



OSER LE SWITCH

Le Dr Vandenhede a présenté quelques données d'une série personnelle comprenant 303 patients sous AC anti-CGRP et 99 patients sous Botox. 133/303 patients (43,9%) sous anti-CGRP étaient sous un autre anti-CGRP ou sous Botox. 52,7% des patients ont répondu à ce changement thérapeutique. 31/99 patients (31,3%) sous Botox étaient précédemment sous anti-CGRP. 11 d'entre eux ont répondu positivement (35,5%). «Il ne faut donc jamais se décourager après un premier échec thérapeutique...»



MCID: différence minimale cliniquement importante;
MID: différence minimale importante

* rétrogradé en raison du risque de biais

† rétrogradé en raison de l'imprécision

‡ rétrogradé en raison de l'inconsistance

une réponse insuffisante ou inexistante à ces thérapies ciblées sur les récepteurs du CGRP. En outre, la pathogénie complexe de la migraine et ses manifestations hétérogènes chez les patients suggèrent que différentes voies de signalisation (neuropeptides et neurotransmetteurs) pourraient être impliquées chez différents patients migraineux – ce qui souligne la nécessité d'explorer davantage ces cibles. Ces cibles peuvent être globalement classées en:

- récepteurs métabotropiques ou récepteurs couplés aux protéines G, qui incluent d'autres membres de la famille des peptides de la calcitonine, comme le *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* (PACAP), le VIP, l'amyline et l'adrénomédulline;
- cibles intracellulaires (NO, phosphodiésterases);

- canaux ioniques (potassium, calcium, *transient receptor potential* [TRP], *acid-sensing ion channels* [ASIC] (26, 27). D'autre part, une vaccination anti-CGRP est en cours de test (phase I).

Enfin, la tendance est de parvenir à une approche personnalisée des patients et de leur migraine (médecine de précision), laquelle s'appuiera vraisemblablement sur les ressources procurées par l'intelligence artificielle. ■

Références

20. Croop R, et al. *Lancet* 2019;394:737-45.
21. Croop R, et al. *Lancet* 2021;297:51-60.
22. Iannone LF, et al. *CNS. Drugs* 2023;37:189-202.
23. Argiriou AA, et al. *Toxins* 2022;14:847.
24. Aurora SK, et al. *Headache* 2011;51:1358-73.
25. Dodick DW, et al. *Headache* 2011;51:1005-8.
26. Nisar A, et al. *Biomedicines* 2023;11:569.
27. Al-Hassany L, et al. *J of Headache & Pain* 2023;24:76.

Tableau: Comparatif des traitements antimigraineux préventifs.

Médicament	Réduction de 50% du nombre mensuel de jours de migraine	Jours de migraine par mois	Effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement
Risque de base	275 par 1.000	NA	NA
Résultats	Différence de risque pour 1.000 personnes (IC à 95%)	Différence dans le nombre moyen de jours de migraine par mois (IC à 95%)	Différence de risque pour 1.000 personnes (IC à 95%)
Frémanézumab	341,1 de plus (219 - 493,23)	2,22 de moins (-2,8 à -1,65)	3,9 de plus (-17,5 à 25,3)
Érénumab	206 de plus (122,7 - 306,74)	1,6 de moins (-2,05 à -1,6)	0,3 de plus (-19,2 à 19,8)
Galcanézumab	223,9 de plus (132 - 336,7)	1,97 de moins (-2,48 à -1,47)	9,5 de plus (-11,5 à 30,4)
Eptinézumab	173 de plus (79,1 - 291,75)	1,85 de moins (-2,5 à -1,21)	9,4 de plus (-15,3 à 34,2)
Gépants	146,8 de plus (49,4 - 273,54)	1,12 de moins (-1,74 à -0,5)	2,6 de plus (-27,2 à 32,4)
Topiramate	123,5 de plus (49,6 - 214,16)	0,73 de moins (-1,16 à -0,3)	88,8 de plus (64,3 à 113,4)
Bêtabloquant	136,6 de plus (43,2 - 257,47)*	0,69 de moins (-1,21 à -0,17)	23,9 de plus (-6,4 à 54,2)
Valproate	215 de plus (89,4 - 383,71)*	0,37 de plus (-0,44 à 1,19)*	67,1 de plus (27,2 à 107)
Amitriptyline	143,6 (36,7 - 287,08)*	0,9 de moins (-1,91 à 0,1)*	64 de plus (24,1 à 103,9)
Carisbamate	67,7 de moins (-159,7 à -97,61) †		2,6 de plus (-9,6 à 101,3) †
Oxcarbazépine	41,3 de plus (-118,1 - 362,44) †	0,37 de plus (-1,06 à 1,8)	47,1 de plus (-54 à 149) †
Gabapentine/prégabaline	80,2 de plus (-48,6 - 282,18)**	0,03 de plus (-1,17 à 1,22)	50,4 de plus (-15,5 à 116,4)
Bloqueur de canaux calciques	101 de plus (-5,4 - 249,4) **†	0,65 de moins (-1,29 à -0,1)*	33,5 de plus (-5,7 à 72,7) **†
MCID/MID	15%	2 MMD	2%

Ce tableau présente les résultats (réduction de 50% du nombre mensuel de jours de migraine et événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement) en nombre d'événements pour 1.000 patients, par rapport au placebo. Par exemple, parmi les 1.000 patients utilisant le frémanézumab pour la migraine, 341 patients supplémentaires connaîtront une réduction de 50% ou plus du nombre de jours de migraine par mois, par rapport aux 1.000 patients utilisant le placebo. Le tableau présente les jours de migraine mensuels sous la forme d'une différence moyenne de jours de migraine et des intervalles de confiance associés, par rapport au placebo. Par exemple, le frémanézumab entraîne une diminution moyenne de 2 à 22 jours de migraine par mois, par rapport au placebo. Les résultats en vert foncé indiquent avec une grande certitude qu'un médicament est meilleur que le placebo, tandis que les résultats en rouge foncé indiquent avec une grande certitude que le médicament est plus nocif que le placebo.

De manière générale, les AC anti-CGRP, les gépants, le topiramate et les β-bloquants apparaissent comme les plus efficaces. Les AC anti-CGRP et les gépants sont les mieux tolérés (= placebo), au contraire des traitements classiques, qui sont moins bien supportés que le placebo. Il serait donc logique de proposer les traitements modernes en 1^{re} ligne.

D'après Lampl Ch, et al. *J of Headache and Pain* 2023;24:56.