



Actualités thérapeutiques dans la migraine

Dr Mirela MURESAN

Neurologue CETD

Céphalées primaires: chroniques et stéréotypées, avec une physiopathologie indépendante

1. Migraine
2. Céphalées de tension
3. Algie vasculaire de la face
4. Autres céphalées primaires



Invalidantes et responsable de diminution de la qualité de vie!

Migraine

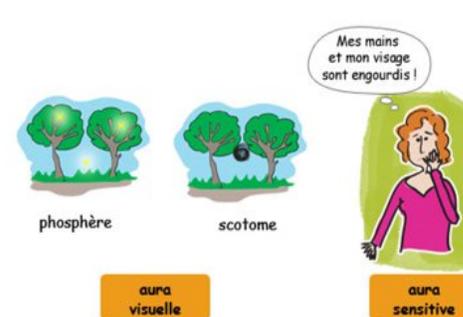
Migraine sans aura

- Céphalées qui évoluent en crises, 5 crises typiques pour poser le diagnostic
- La crise de migraine: durée 4-72 heures
- Caractères de la douleur: (au moins deux)
 - unilatérale
 - pulsatile (ou lancinante)
 - intensité modérée (4-7/EVA) à sévère (8-10/EVA)
 - aggravées par l'effort ou activités de routine
- Accompagnées par au moins un des signes suivants:
 - Nausées
 - Sensoriphobie (phono-photophobie)
- Non attribuée à une autre affection



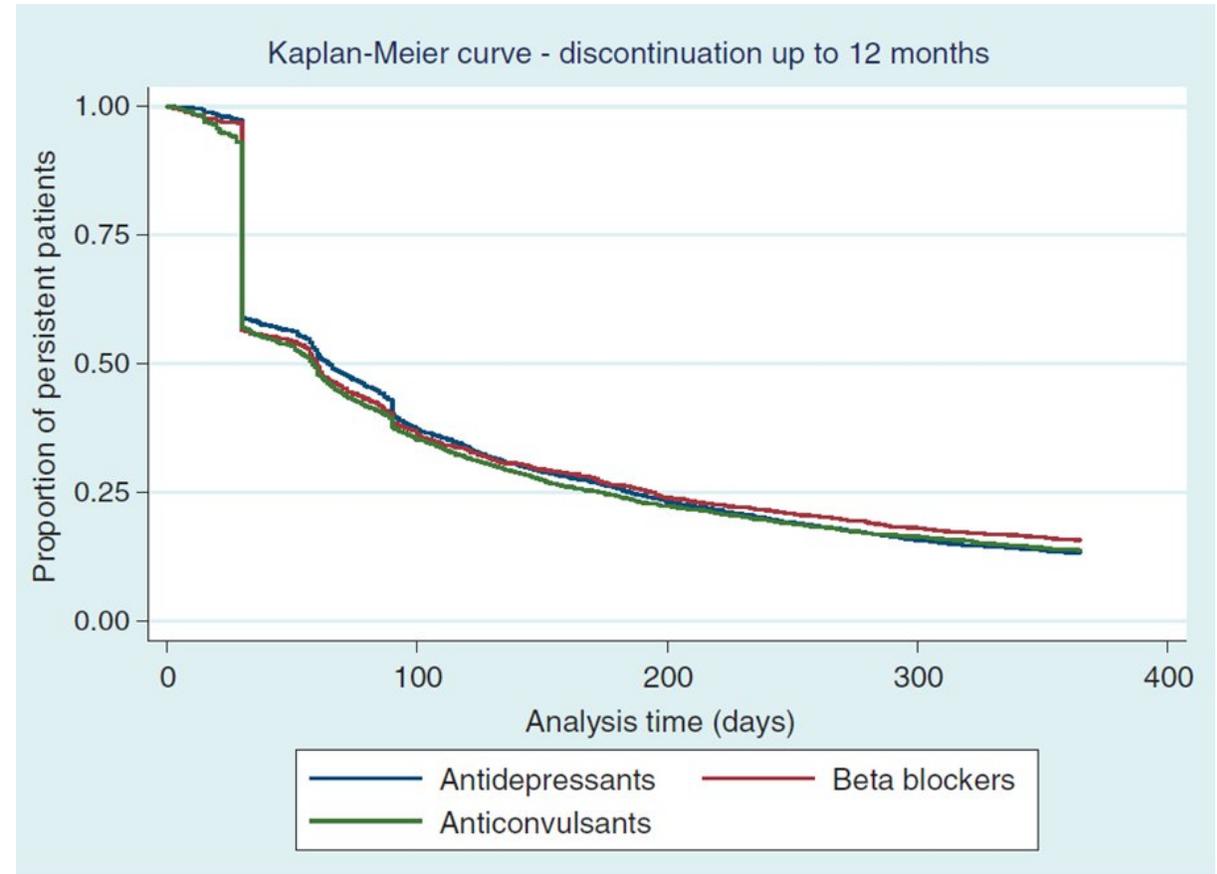
Migraine avec aura

- Au moins 2 crises répondant au critère B
- B. Au moins 3 des 4 caractéristiques suivantes
 - un ou plusieurs symptômes de l'aura totalement réversibles
 - développement du symptôme de l'aura sur plus de 4 minutes
 - durée de chaque symptôme ≤ 60 minutes
 - intervalle libre maximum de 60 minutes entre aura et céphalée
- C. L'examen clinique doit être normal entre les crises
- Non attribuée à une autre affection



Maladie fréquente et insuffisamment traitée

- Prévalence sur 1 an \approx 10% (4,5 à 6% hommes, 14,5 à 18% femmes)
- Prévalence en « U » inversé: 23,5% des femmes entre 18 et 44 ans
- Efficacité des médicaments de crise et de fond inconstante:
 - 25% de patients gardent leur premier tt de fond à 6 mois et 14% à 12 mois (*Hepp et al, Cephalalgia 2016*)
 - La plupart des patients ne restent pas sur le premier triptan prescrit et ne sont pas complètement soulagés par ces molécules (*Cady et al, Headache, 2009; Edvinsson et al, Cephalalgia 2010*)



Traitements de fond non ciblés

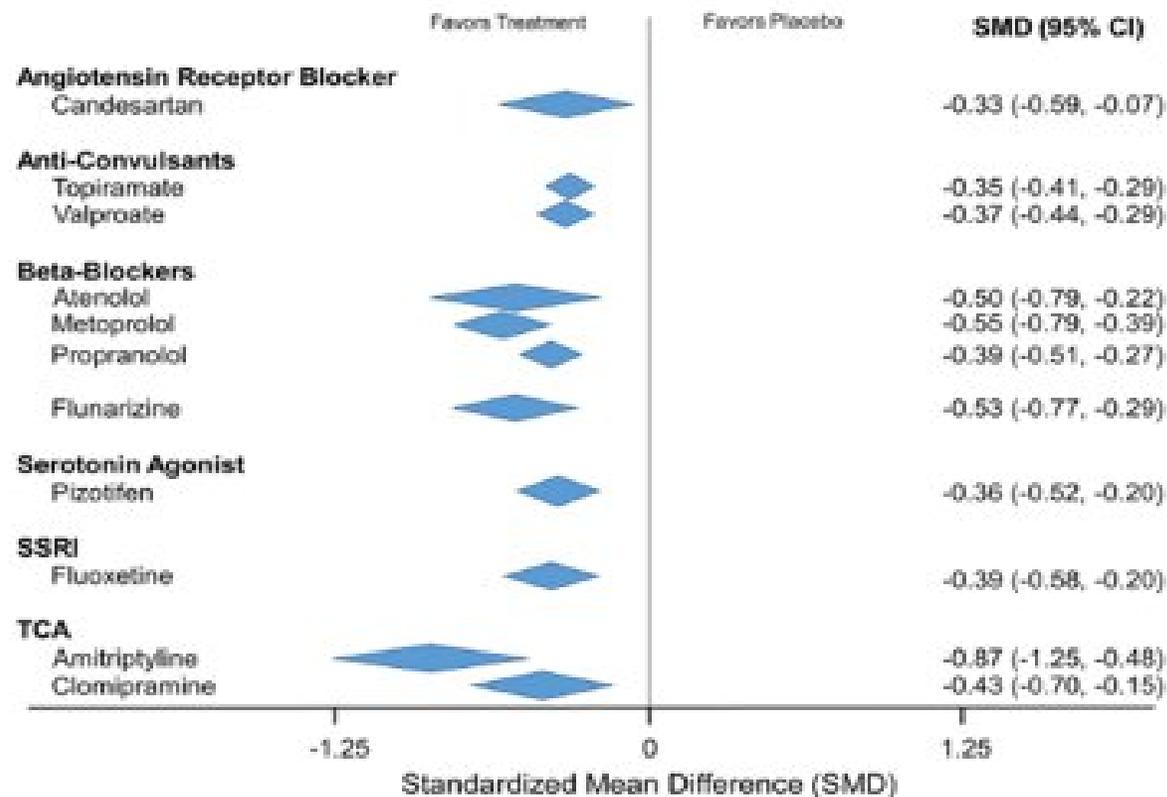
- Beta bloquants
- Inhibiteurs des canaux calciques: flunarizine (Sibelium)(indisponible)
- Anti sérotoniniques: oxetorone (Nocertone- indisponible), pizotifene (Sanmigran)
- Antidépresseurs tricycliques: amytriptiline (Laroxyl)
- Antidépresseurs IRSNA (venlafaxine)
- Antiépileptiques GABAergiques: topiramate (attention à la prescription-formulaire), gabapentine, lamotrigine (MA), valproate de sodium (jamais a la femme en âge de procréation), zonisamide
- Sartans

Efficacité des traitements de fond actuels

Méta-analyse en réseau

n=126 études comparatives versus placebo, 15 439 patients.

Migraine épisodique: à *baseline* : 5,6 céphalées de migraine/ mois en moyenne (1,2-11,7)



- Effet thérapeutique similaire
- Réduction de la fréquence des céphalées de migraine d'1 à 2 jours/ mois¹

Dernières recommandations SFEMC

- Introduction des compléments alimentaires dans le traitement de fond de la migraine:
 - Mélatonine (10mg, prep magistrale)
 - Magnésium (300 -400 mg/jour)
 - Riboflavine (400mg/jour)
 - Ubiquinone (100mg/jour)
- Reconnaissance de l'efficacité de la venlafaxine et du candesartan dans le traitement de fond de la migraine (hors AMM)

Les nouvelles thérapeutiques

Remboursement de la onabotulinum toxin A dans le traitement de fond de la migraine chronique

- Depuis 3 ans, possibilité de réaliser ce traitement en milieu hospitalier pour des patients souffrant de migraine chronique (15 jours minimum de céphalées par mois dont au moins 8 jours de céphalée typiquement migraineuse)
- Très peu d'effets indésirables
- Entre 31 et 39 injections à 5UI de toxine, total entre 155 et 195 UI
- Traitement réalisé tous les trois mois



Procerus

Corrugator

Frontalis

Temporalis

Occipitalis

Cervical

Trapezius

PREEMPT paradigm - fixed dose injection sites

La vraie révolution: les traitements spécifiques antimigraineux

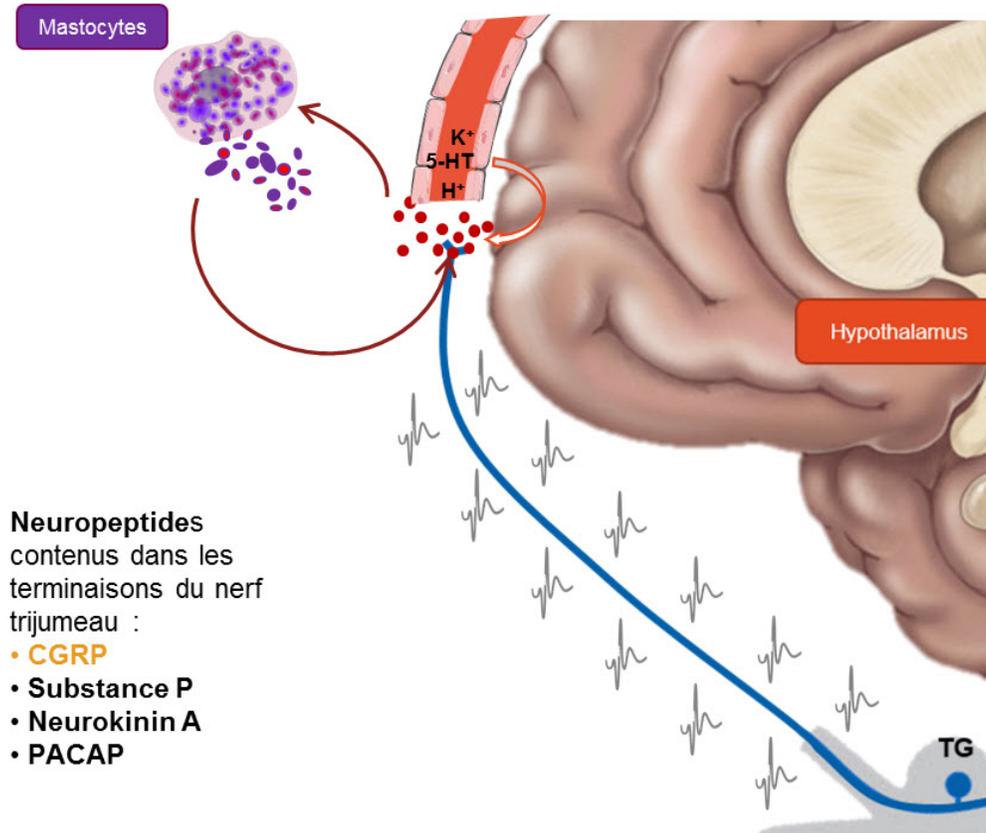


Figure d'après Russo AF *et al*¹,
Et Goadsby P *et al*²

Inflammation neurogène stérile méningée:

Dès stimulation des terminaisons du nerf
trijumeau, libération locale des
neuropeptides entraînant :

- Vasodilatation et extravasation de molécules
plasmatisques pro-inflammatoires
- Dégranulation mastocytaire (bradykinine, 5-
HT, HA, ...)

Sensibilisation des neurones au sein du TGVS

1. Pietrobon D *et al.* Annu. Rev. Physiol. 2013; 75: 365-71 2. Goadsby *et al.* Physiol Rev 2017 97: 553-622 3. Russo AF *et al.* Annu.Rev.Pharmacol. Toxicol. 2015; 55:533-52 4. Edvinsson L *et al.* Pharmacology & Therapeutics 2012; 136:319-22. CC

Calcitonin Gene-related peptide (CGRP): une nouvelle cible pour le traitement de la migraine

**Sécrétion de CGRP
après stimulation du
TGVS¹**

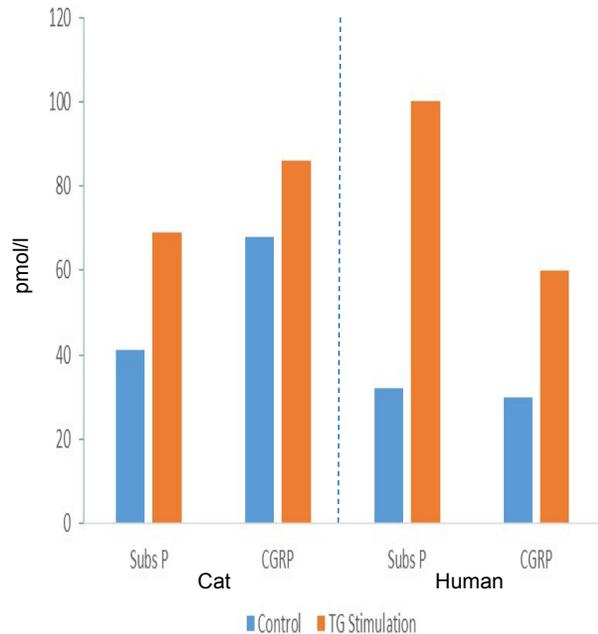


Figure d'après Goadsby L *et al* ¹

**Induction d'une
céphalée migraineuse
après injection IV de CGRP ^{2,3}**

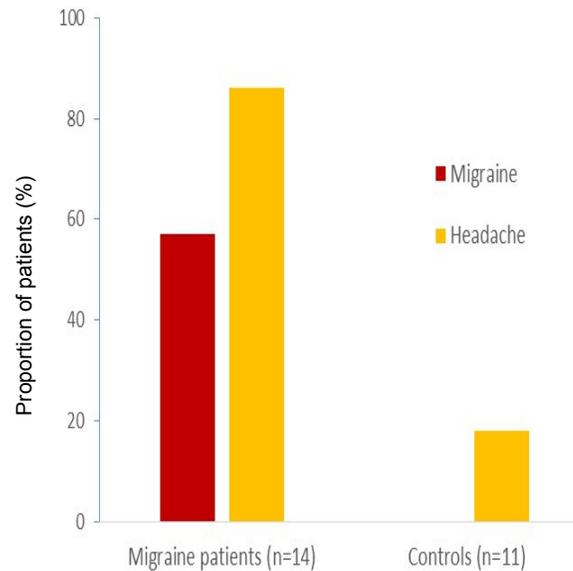


Figure d'après Hanssen JM *et al* ²

**[CGRP] jugulaire⁴ et
plasmatique chez le
patient migraineux ⁵**

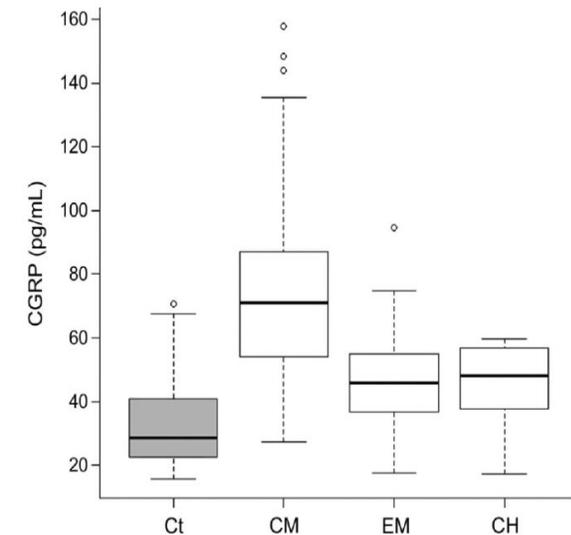


Figure Cernuda-Morollón E, *et al.* ⁵

**Le CGRP est un neuropeptide vasodilatateur et jouant un rôle
majeur dans la transmission de la douleur**

1. Goadsby PJ *et al.* Ann Neurol 1988;23:193-6. 2. Hansen JM, *et al.* Cephalalgia 2010;30:1179-86 3. Lassen LH, *et al.* Cephalalgia 2002;22:54-61 4. Goadsby PJ *et al.* Ann Neurol 1990;28:183-187 5. Cernuda-Morollón E, *et al.* Neurology 2013;81:1191-1196 6. Edvinsson L *et al.* Pharmacology & Therapeutics 2012; 136:319-22. 7; Russo AF *et al.* Annu.Rev.Pharmacol. Toxicol. 2015; 55:533-52

Les antiCGRP dans le traitement de la migraine

Anticorps monoclonaux anti CGRP ou son récepteur- traitement preventif

- Ils ont une haute spécificité pour leur cible
- Ils ne sont pas métabolisés dans le foie /évite l'hépatotoxicité
- Ils ont une demi vie très longue comparée aux traitements de fond disponibles actuellement (28 jours)
- Ils ne traversent pas la barrière hémato encéphalique
- Ils doivent être administrés en injection sous-cutanée ou en perfusion intraveineuse
- Quatre molécules disponibles actuellement: **erenumab, eptinezumab, galcanezumab et fremanezumab**

Les gepants

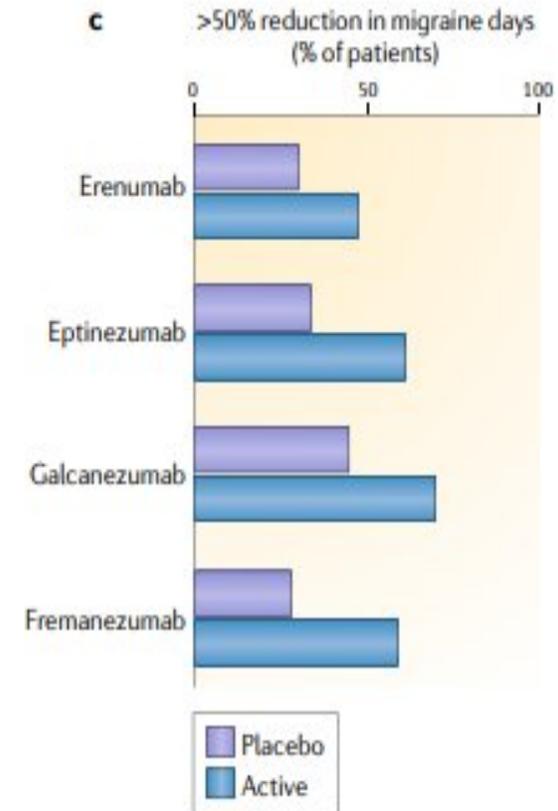
- Antagonistes de récepteurs du CGRP, à petite molécule
- Testés à la fois dans le **traitement de la crise de migraine** et dans le **traitement de fond**
- Les études sur animaux n'ont pas mis en évidence d'effet vasoconstricteur
- Deux molécules disponibles actuellement:
rimégépant (Vydura) en traitement de crise ou traitement de fond et le **atogépant (Aquipta)**, en traitement de fond

CGRP cible de nouvelles thérapeutiques dans la migraine

Table 1 | CGRP-related therapies for migraine and other headache disorders

Drug	Indication ^a	Dosing	Mechanism	Drug development status (September 2017)
Preventive therapy				
Erenumab (AMG 334)	Migraine prevention in EM and CM	Monthly, subcutaneous	Monoclonal antibody against CGRP receptor	Phase III trials complete; registration study published ⁵⁷ and submitted for review to FDA and EMEA
Galcanezumab (LY2951742)	Prevention of EM, CM, eCH and cCH	Monthly, subcutaneous	Monoclonal antibody against CGRP	Positive results ⁷⁸ , now in phase III trials in EM and CM
Fremanezumab (TEV-48125)	Prevention of EM, CM, eCH and cCH	Monthly or quarterly, subcutaneous, but intravenous load for cluster headache	Monoclonal antibody against CGRP	Positive results ⁵⁶ , now in phase III trials in EM and CM
Eptinezumab (ALD403)	Prevention of EM and CM	Quarterly, intravenous	Monoclonal antibody against CGRP	Positive results ⁷⁶ in phase III trials in EM; phase III trial in CM ongoing
Acute therapy				
Ubrogepant	Relief from acute migraine attack	Oral, as needed	CGRP receptor antagonist	Positive phase IIb results ⁴⁹ ; phase III trials ongoing

cCH, chronic cluster headache; CGRP, calcitonin gene-related peptide; CM, chronic migraine; eCH, episodic cluster headache; EM, episodic migraine; EMEA, European Medicines Evaluation Agency. ^aPrevention is defined as a reduction in headache days.



Sécurité et tolérabilité

- A court terme (12 à 52 semaines) la tolérance est bonne
 - Douleur et induration au point d'injection
- Quatre effets cardiovasculaires majeurs sont suspectés à cause de l'inhibition du CGRP:
 - Antagonisation de l'effet de certains anti-hypertenseurs vasodilatateurs
 - Inhibition de la vasodilatation induite par le stress et par l'ischémie
 - Altération des mécanismes cardio-protecteurs
- En pratique:
 - Les effets indésirables les plus fréquents: érythème au point d'injection
 - Allergies vraies rares
 - Constipation
- Des case reports avec apparition ou aggravation d'un syndrome de Raynaud
- Idem avec quelque cas de cicatrisation difficile

Nécessité d'évaluation à plus long terme, détection des paramètres à surveiller

Quand proposer anticorps anti CGRP au patient migraineux?

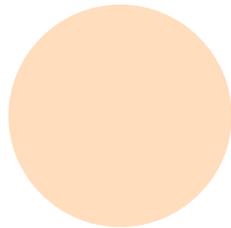
Migraine épisodique

Entre 8 et 14 MDM

Erenumab
Fremanezumab
Galcanezumab
Eptinezumab

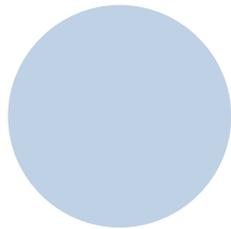
Migraine chronique

≥15 jours de céphalée/mois
≥8 jours de migraine



Echec de 2 ≥ traitements
préventifs

- Traitements à dose efficace pendant
une durée de minimum deux mois



Contre indication ou
intolérance au traitement
oral

- Comorbidités,
- Effets indésirables
- Mauvaise compliance

Les anticorps anti CGRP- prescription par neurologue et non remboursés

- **Galcanezumab et fremanezumab:**
 - Injection mensuelle sous cutanées
 - Prix conseillé autour de 250 euro par injection
- **Eptinezumab:**
 - Perfusion trimestrielle de 100 mg
 - Médicament de la réserve hospitalière
 - Référencé au CHU de Strasbourg mais nombre de patients a traiter limité a 50 par an
 - Réservé aux patients en échec d'au moins trois traitements de fond ou intolérance, et pour les chroniques, en échec de toxine botulinique
 - En HDJ, capacité limitée d'accueil, liste d'attente...

En conclusion

- Les nouveaux traitements spécifiques antimigraineux sont efficaces chez la plupart des patients
- Très peu d'effets indésirables
- Non remboursés, malgré un SMR élevé
- Remboursés dans tous les autres pays autour de nous
- Bientôt ils devraient être indiqués en première intention, avant les antiépileptiques et les autres traitements traditionnels
- La toxine botulinique pour la migraine chronique, efficace avec peu d'effets indésirables mais traitement possible uniquement en milieu hospitalier

Merci de votre attention!