



DIX QUESTIONS SUR LA PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE

(1^{ÈRE} PARTIE)

PR JEAN SCHOENEN¹, DR ANNELIES VAN DYCKE², PR JAN VERSIJPT³, PR KOEN PAEMELEIRE⁴,
AVEC UN COMMENTAIRE DU DR ALEXANDRE BISSDORFF (CHEM)

1. Unité de recherche sur les Céphalées, Département de Neurologie (site Citadelle) de l'Université de Liège • 2. Département de Neurologie, AZ Sint-Jan Brugge • 3. Département de Neurologie, VUB, UZ Brussel • 4. Département de Neurologie, UZ Gent

Les anticorps monoclonaux (AcM) qui bloquent la voie du peptide lié au gène de la calcitonine (*calcitonin-gene related peptide*, CGRP), collectivement désignés ici sous le terme «AcM anti-CGRP/recombinants», ont considérablement amélioré le traitement préventif de la migraine. Bien que leur efficacité et leur tolérance aient été démontrées dans divers essais contrôlés randomisés (ECR) et – de manière peut-être encore plus convaincante – en situation réelle, quelques questions demeurent sans réponse. Dans cette revue, nous nous proposons d'analyser des données publiées qui permettent de mieux comprendre quelques incertitudes liées à l'utilisation des AcM anti-CGRP/recombinants en pratique clinique: leur efficacité différentielle dans les sous-types de migraines, les prédicteurs du résultat, le passage d'une molécule à une autre, l'utilisation chez les enfants et les adolescents, l'adhésion et la persistance thérapeutiques à long terme, le maintien de l'effet après l'arrêt du traitement, le traitement combiné avec la toxine botulique ou des gépants, la valeur ajoutée et la rentabilité, l'efficacité dans d'autres types de céphalées et les contre-indications potentielles sur la base des effets physiologiques connus du CGRP. Des études récentes ont certes déjà fourni des indications afin de répondre à certaines de ces questions, mais bon nombre d'entre elles ne trouveront pas de réponse fiable et définitive avant que des études de grande envergure, des registres ou des ECR spécifiques ne soient disponibles.

INTRODUCTION

Les anticorps monoclonaux (AcM) qui bloquent le peptide lié au gène de la calcitonine (*calcitonin-gene related peptide*, CGRP) (eptinézumab, frémanézumab, galcanézumab) ou son récepteur (érénumab), collectivement désignés ici sous le terme «AcM anti-CGRP/recombinants», ont prouvé leur efficacité et leur sécurité dans divers essais contrôlés randomisés (ECR). Ils sont désormais universellement recommandés dans le traitement préventif de la migraine épisodique (ME) et de la migraine chronique (MC), même si, pour des raisons d'ordre principalement pharmaco-économique, ils ne constituent pas le traitement de 1^{ère} intention (1). Plusieurs études en situation réelle ont confirmé leur efficacité, mais ont aussi clarifié quelques effets indésirables jusqu'alors négligés et fourni des informations utiles pour la pratique clinique [2-4]. Malgré la grande quantité de données scientifiques, quelques

questions demeurent sans réponse en ce qui concerne l'effet des AcM anti-CGRP/recombinants dans les sous-types de la migraine, les prédicteurs de leur (in)efficacité, les stratégies de gestion à long terme, la combinaison avec d'autres traitements, leur rentabilité, leur effet dans d'autres types de céphalées et, compte tenu de la multitude connue d'effets physiologiques du CGRP, les effets indésirables potentiels et les contre-indications possibles dus au blocage à long terme. Ci-après, nous allons répondre de manière systématique aux 10 questions les plus pertinentes.

LEUR EFFICACITÉ EST-ELLE IDENTIQUE DANS TOUS LES SOUS-TYPES DE MIGRAINE?

Migraine avec aura

Lors du traitement en situation réelle par des AcM anti-CGRP/recombinants, des modifications contradictoires des crises avec aura ont été rapportées, depuis une

diminution de la fréquence de l'aura chez 35% des patients [14] jusqu'à l'absence de modification chez la plupart des patients [15], en passant par la survenue *de novo* d'une aura chez quelques patients [15, 16] ou une aggravation chez un patient [17].

D'autres ECR sont nécessaires afin de déterminer si les AcM anti-CGRP/recombinants sont capables de modifier l'incidence des crises avec aura ou si leur effet est limité à une diminution de l'incidence des céphalées après une aura, ainsi que le suggère l'étude d'Ashina et al. [13]. Le fait qu'aucune indication d'un effet délétère des AcM anti-CGRP/recombinants sur la sévérité des auras migraineuses n'ait été observée en situation réelle jusqu'ici est cependant rassurant.

Migraine chronique

Selon la plupart des ECR et des études en situation réelle, l'efficacité des AcM

Tableau 1: Prédicteurs possibles de l'(in)efficacité.	
Caractéristiques cliniques	Anticorps monoclonal anti-CGRP/recombinant
PRÉDICTEURS POSITIFS (analyse post-hoc)	
Céphalée unilatérale [52, 53]	érénumab galcanézumab
Présence de symptômes autonomes crâniens [54]	érénumab, frémanézumab, galcanézumab
Handicap moins sévère [34, 55]	érénumab
Fréquence plus élevée de la migraine à la situation de référence [28, 52, 55]	érénumab
Bonne réponse aux triptans [23, 53, 56]	érénumab galcanézumab
Vomissements, toutes les caractéristiques typiques de la migraine, bonne réponse aux triptans plus fréquente chez les super-répondeurs (75%) [23]	érénumab, frémanézumab, galcanézumab
Absence d'autres types de céphalées [28, 56]	érénumab
Plus jeune âge [36]	frémanézumab
Plus grande prédisposition aux crises déclenchées par le CGRP [58]	érénumab
CGRP salivaire plus élevé avant le traitement [59]	érénumab
Modifications induites par le traitement associées à un bon résultat	
Diminution de 50% du score MIDAS (Migraine Disability Assessment) ou du nombre mensuel de jours de migraine à 3 mois [57]	érénumab
Élévation du seuil du réflexe de flexion du biceps fémoral à 3 mois [60]	érénumab
Taux sérique de CGRP plus faible après 4 semaines (mais pas avant le traitement) [61]	érénumab
Moins grande accumulation de fer dans la substance grise périaqueducale et le cortex cingulaire antérieur 8 semaines après l'injection [62]	érénumab
PRÉDICTEURS NÉGATIFS (analyse post-hoc)	
Migraine chronique [15, 23]	érénumab, frémanézumab, galcanézumab
Migraine chronique avec douleur continue [15, 17, 28, 29, 49]	érénumab
Céphalée due à la surconsommation de médicaments [23, 34]	érénumab, frémanézumab, galcanézumab
Dépression comorbide [23]	érénumab, frémanézumab, galcanézumab
Échecs multiples antérieurs du traitement préventif [15, 28, 33, 34]	érénumab
Fréquence plus élevée de la migraine à la situation de référence [28, 35]	érénumab
Allodynie céphalique interictale [51]	galcanézumab

anti-CGRP/recombinants ne diffère pas de manière significative entre la ME et la MC [3, 18-20], y compris chez les patients les plus difficiles à traiter qui ont déjà connu plusieurs échecs du traitement préventif [21, 22]. Dans certains essais en situation réelle, les non-répondeurs étaient toutefois plus nombreux dans la MC que dans la ME [15, 23]. Cela pourrait être dû au fait que la MC est loin d'être un trouble homogène. Elle englobe au moins deux grands sous-groupes de patients, dont une identification provisoire est donnée dans l'Appendice de la 3^e édition de l'*International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3) [24], à savoir les patients souffrant de MC avec périodes libres de douleur (code A1.3.1) et les patients souffrant de MC avec douleur continue (code A1.3.2), définie comme une céphalée non interrompue par des périodes sans douleur de > 3 heures pendant > 5 jours/mois. À quelques exceptions près [25, 26], les patients atteints de MC avec douleur continue ont été exclus de la plupart des ECR évaluant des AcM anti-CGRP/recombinants [27]. Dans les études en situation réelle, les céphalées continues ou quotidiennes constituent un prédicteur négatif de la réponse au traitement [15, 28, 29] (**Tableau 1**), qui peut expliquer les taux de réponse plus faibles observés dans les cohortes de MC rassemblant les deux sous-groupes de patients [15, 23].

Céphalée due à la surconsommation de médicaments

Il existe, d'une part, des preuves cliniques que les AcM anti-CGRP/recombinants sont efficaces dans la MC avec céphalée due à la surconsommation de médicaments. D'autre part cependant, 50% de ces patients connaissent une amélioration, à savoir une inversion vers la ME, 2 mois après le simple retrait du médicament surconsommé [42], et certaines études ont montré que le traitement préventif est plus efficace lorsqu'il est associé dès le début au retrait [43-45]. D'un point de vue pharmaco-économique, il pourrait donc être opportun de retirer le médicament surconsommé chez les patients souffrant de céphalée due à une surconsommation de médicaments, non seulement au début de tout traitement

prophylactique de la migraine, mais aussi avant d'envisager des traitements de 3^e ou 4^e intention au moyen de médicaments coûteux tels que les AcM anti-CGRP/recombinants ou la BoNT-A qui, pour l'instant, ne sont pas requis par la plupart des politiques de remboursement.

Les anticorps monoclonaux qui bloquent le peptide lié au gène de la calcitonine ou son récepteur ont prouvé leur efficacité et leur sécurité dans divers essais contrôlés randomisés. Ils sont désormais universellement recommandés dans le traitement préventif de la migraine épisodique et de la migraine chronique.

EXISTE-T-IL DES PRÉDICTEURS DU RÉSULTAT?

Malgré une certaine disparité, des prédicteurs *post-hoc* positifs de la réussite du traitement et des modifications induites par le traitement associées à un bon résultat ont été identifiés dans des études en situation réelle, pour la plupart avec l'érenumab: unilatéralité de la céphalée [52, 53], symptômes autonomes crâniens des crises [54], fréquence plus élevée de la migraine à la situation de référence [51, 55], handicap moins sévère à la situation de référence [34, 55], absence d'autres céphalées primaires [28, 56], bonne réponse aux triptans [23, 53, 55], caractéristiques typiques de la migraine et vomissements [23], jeune âge [36] et réponse >

50% après 3 mois de traitement [57]. Lors d'études expérimentales, les répondeurs à l'érenumab présentaient une prédisposition plus élevée à l'induction des crises par l'administration intraveineuse de CGRP [58], un taux salivaire de CGRP plus élevé avant le traitement [59], une élévation du seuil du réflexe de flexion du biceps fémoral à 3 mois [60], un taux sérique de CGRP plus faible à 4 semaines [61] et une moins grande accumulation de fer dans la substance grise péri-aqueducale et le cortex cingulaire antérieur 8 semaines après l'injection [62].

LE PASSAGE D'UN ACM ANTI-CGRP/RECOMBINANT À UN AUTRE EST-IL UTILE?

En résumé, comme stipulé dans les recommandations mises à jour de l'*European Headache Federation* [1], les preuves actuelles du bénéfice potentiel du passage d'un anticorps à un autre sont insuffisantes, bien qu'une minorité de patients puissent en tirer un avantage. En théorie, il semble rationnel de passer d'une classe d'anticorps à une autre, à savoir de l'érenumab qui bloque le récepteur du CGRP à un AcM qui bloque le ligand, ou vice-versa. Il reste à démontrer si cette stratégie est la plus efficace, mais des données préliminaires permettent de penser qu'elle pourrait ne pas être pertinente [70]. En pratique clinique, très peu de patients sont susceptibles de tirer un bénéfice du passage à un 3^e AcM anti-CGRP/recombinant. Si le passage d'un AcM anti-CGRP/recombinant à un autre est envisagé après 12 semaines de traitement, un moment auquel la plupart des patients auront répondu ou non [57], il convient de tenir compte des résultats récents d'un registre italien, qui montrent que 146 des 265 non-répondeurs (55,1%) à un AcM anti-CGRP/recombinant après 12 semaines présentent néanmoins une réponse de > 50% après 24 semaines [71].

LES ACM ANTI-CGRP/RECOMBINANTS PEUVENT-ILS ÊTRE UTILISÉS CHEZ LES ADOLESCENTS ET LES ENFANTS?

Dans un article d'opinion, les membres du groupe d'intérêt spécial *Pediatric and Adolescent Headache* de l'*American Headache Society* (AHS) mettent en garde contre un usage sans restriction des AcM anti-CGRP/recombinants chez



les patients pédiatriques et adolescents souffrant de migraine, jusqu'à ce que les données des ECR en cours parmi ces catégories d'âge soient disponibles [72]. Leur utilisation peut néanmoins être envisagée dans des cas indiqués, réfractaires à au moins deux autres médicaments préventifs pris pendant 2 à 3 mois et à des traitements non médicamenteux, à la dose efficace la plus faible et pendant la durée de traitement la plus courte possible, étant donné le rôle physiologique du CGRP dans la formation des os [73]. Concernant ce dernier point, toutefois, les données disponibles ne sont pas complètement concordantes. Alors que dans des expériences menées sur des animaux, le CGRP s'est avéré stimuler la différenciation des ostéoblastes et inhiber la formation des ostéoclastes [74], une étude de cohorte prospective récente ayant inclus 45 patients souffrant de MC traités pendant 3 mois au moyen d'un AcM anti-CGRP ciblant le ligand (91,1% avec le galcanézumab; 8,9% avec le frémanézumab) a mis en évidence une augmentation

significative d'un marqueur sérique de la formation osseuse, mais aucune modification d'un marqueur de la résorption osseuse [75]. La surveillance étroite du statut pubertaire, de la santé osseuse, de la croissance linéaire et de l'indice de masse corporelle est néanmoins recommandée chez les jeunes patients migraineux prenant des médicaments bloquant la voie du CGRP. Spzerka et al. [72] citent comme contre-indications l'altération de la barrière hémato-encéphalique (ménin-gite ou intervention de neurochirurgie récente), une maladie cardiovasculaire grave ou un accident vasculaire cérébral (AVC), ainsi que la grossesse et l'allaitement, qui sont également des sujets de préoccupation chez l'adulte (**Tableau 2**).

Les considérations en matière de coût du consensus de l'AHS ont été remises en question par Charles et Turner [76], qui ont soutenu que «les considérations en matière de coût ne sont pas un objectif du traitement. Notre mission est de traiter nos patients au moyen de thérapies

Tableau 2 : Efficacité possible dans d'autres affections.

Affection	Auteur et type d'étude	AcM anti-CGRP et effet
Algie vasculaire de la face épisodique	Goadsby et al. 2019 (123) (ECR) Plato et al. 2021 (125) (ECR) Cité par Carmine Belin et al. 2020 (122) (ECR)	galcanézumab > placebo frémanézumab (essai interrompu pour futilité)
Algie vasculaire de la face chronique	Dodick et al. 2020 (126) (ECR) Ruscheweyh et al. 2020 (127), Silvestro et al. 2020 (128) (série de cas)	galcanézumab = placebo galcanézumab - potentiellement efficace
Céphalée post-traumatique persistante	Ashina et al. 2020 (130) (prospective, ouverte) McVige et al. 2022 (131) (analyse rétrospective des dossiers médicaux) Spierings et al. 2023 (abstract) (132) (ECR)	érenumab - marginalement efficace érenumab, frémanézumab ou galcanézumab - potentiellement efficaces frémanézumab = placebo
Migraine vestibulaire	Hoskin & Fife 2022 (134) (série de cas) Russo et al. 2023 (135) (prospective, ouverte)	érenumab, frémanézumab, galcanézumab - probablement efficaces
Hypertension intracrânienne idiopathique avec céphalée persistante	Yiangou et al. 2021 (136) (prospective, ouverte) Frerichs et al. 2022 (abstract) (137) (analyse rétrospective des dossiers médicaux)	érenumab - potentiellement efficace érenumab, frémanézumab, galcanézumab - inefficaces
Néuralgie du trijumeau	Parascandolo et al. 2022 (136) (série de cas) Schott Andersen et al. 2022 (ECR) (137)	érenumab - potentiellement efficace érenumab = placebo
Maladie mitochondriale avec migraine chronique avec aura	Naegel et al. 2021 (140), Kaltseis et al. 2022 (141) (rapports de cas)	érenumab ou galcanézumab - potentiellement efficace
Céphalée nummulaire	Lopez-Bravo et al. 2022 (142) (rapport de cas)	galcanézumab - potentiellement efficace
Douleur neuropathique comorbide avec migraine chronique	Kang & Govindarajan 2020 (143) (série de cas)	AcM anti-CGRP non précisé - potentiellement efficace

efficaces, sûres et sans effets indésirables, pas avec des médicaments avant tout bon marché». Cette déclaration peut peut-être s'appliquer dans un système où les assurances santé sont essentiellement privées, comme aux États-Unis, mais pas dans un système d'assurance santé public, associé à une enveloppe budgétaire, comme dans la plupart des pays européens. Entre-temps, lors d'une étude rétrospective ayant inclus 112 adolescents (âge moyen: 15,9 ans) atteints de céphalées chroniques réfractaires (83,9% de MC), traités au moyen d'un AcM anti-CGRP/recombinant (86,6% avec de l'érenumab), 30% ont présenté un «bénéfice significatif» défini comme une réduction d'au moins un tiers de la fréquence, de l'intensité ou de la durée des céphalées pendant au moins 1 mois, et 40% ont présenté un «certain bénéfice». Une diminution modeste de 2,0 jours de migraine par mois a été observée. La tolérance était excellente, avec seulement 4,5% des sujets arrêtant le traitement à cause d'effets indésirables similaires à ceux rapportés chez les adultes [77].

Jusqu'à la publication des ECR pédiatriques en cours [78], le traitement par un AcM anti-CGRP/recombinant des patients migraineux de moins de 18 ans ne peut être préconisé sans les précautions mentionnées ci-dessus et n'est pas encore remboursé dans plusieurs pays.

QU'EN EST-IL DE L'ADHÉSION ET DE LA PERSISTANCE À LONG TERME?

Il fait peu de doute que l'adhésion et la persistance thérapeutiques sont meilleures avec les AcM anti-CGRP/recombinants qu'avec les traitements préventifs de la migraine antérieurs. Néanmoins, même chez les bons répondeurs, un fardeau significatif peut persister en raison des crises de migraine résiduelles et, dans les 2 ans, plus de 30 à 40% des patients sont susceptibles d'interrompre le traitement à cause de son inefficacité ou – plus rarement – d'une intolérance. ■

Cet article a été publié in extenso dans la revue *The Journal of Headache and Pain* 2023;24:99. Il comprend 3 tableaux et 188 références, qui peuvent aussi être demandées à notre rédaction.



UN COMMENTAIRE DU DR ALEXANDRE BISDORFF

NEUROLOGUE (ESCH-SUR-ALZETTE; CHEM; PRÉSIDENT
DE LA SOCIÉTÉ LUXEMBOURGEOISE DE NEUROLOGIE)

Les AcM anti-CGRP/recombinants sont une avancée claire dans le traitement prophylactique de la migraine épisodique et chronique.

L'article est une revue écrite de manière didactique et claire sur les indications, effets et précautions de l'usage de ces nouvelles molécules.

Au Luxembourg, la politique de remboursement n'exige pas, contrairement à d'autres pays, de prouver au préalable l'échec ou l'intolérance de plusieurs traitements prophylactiques anciens. Je supporte personnellement cette politique. Le risque de mésusage et de gaspillage est minime avec ces traitements. En effet, qui dépenserait environ 100 euros par mois pour une piqûre qui ne produit pas un effet suffisant pour poursuivre le traitement après les 3 premiers mois, qui suffisent en général pour explorer si le patient est répondeur ou non. ■