

INTÉGRATION DES NOUVEAUX ANTI-MIGRAINEUX DANS NOTRE PRATIQUE CLINIQUE

PARTIE 1 : TRAITEMENT DE LA CRISE DE MIGRAINE

FUMAL A (1), TIMMERMANS G (1)

RÉSUMÉ : Bien que la migraine soit une des maladies chroniques les plus fréquentes et fasse l'objet de nombreuses recherches, il existe malheureusement encore une proportion importante de patients insatisfaits de leur traitement anti-douleur. Sans nouvelle vraie option thérapeutique à proposer aux patients depuis la mise sur le marché belge du sumatriptan voici 30 ans, le neurologue a vu récemment le paysage thérapeutique se modifier avec l'arrivée de nouveaux traitements spécifiques de la crise de migraine : les gépants et les dîtans. Seuls disponibles pour le moment en Belgique, les gépants (avec notamment le rimégépant nouvellement commercialisé) apportent une plus-value aux traitements traditionnels que sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les triptans. C'est la raison pour laquelle il nous a semblé utile de refaire le point sur les différentes options thérapeutiques disponibles aujourd'hui en Belgique en intégrant ces nouveaux traitements et de proposer une approche pharmacologique rationnelle pour soulager la douleur de la crise de migraine.

MOTS-CLÉS : *Migraine - Gépant - Ditan - Rimégépant - Triptan - Traitement de crise*

INTEGRATING NEW MIGRAINE TREATMENTS INTO CLINICAL PRACTICE

(PART 1) : MANAGEMENT OF ACUTE MIGRAINE ATTACK

SUMMARY : Although migraine is one of the most common chronic diseases and is the subject of numerous studies, there is still a considerable proportion of patients who are not satisfied with their acute treatment. Left without any real new therapeutic option to offer patients since sumatriptan was introduced on the Belgian market 30 years ago, neurologists have recently seen a change in the therapeutic landscape with the advent of new specific acute treatments for migraine: gepants and ditans. Being the only ones currently available in Belgium, gepants (including the newly marketed rimegepant) bring added value to traditional treatments such as non-steroidal anti-inflammatory drugs and triptans. This is why it seemed useful to review the different therapeutic options available in Belgium today by including these new treatments and to propose a rational pharmacological approach to relieve acute migraine attack.

KEYWORDS : *Migraine - Gepant - Rimegepant - Ditan - Triptan - Acute treatment*

INTRODUCTION

Les céphalées au sens large, dont la migraine, comptent parmi les maladies les plus fréquentes au monde, mais la reconnaissance de leur importance en tant que problème de santé publique émerge seulement depuis une vingtaine d'années. Cette prise de conscience tardive résulte probablement du fait que les céphalées sont un mal invisible, souvent épisodique (non permanent) et n'engageant pas le pronostic vital. Ceci a occulté la minorité pourtant conséquente de patients souffrant de céphalées fréquentes et sévères, les conduisant ainsi à un réel handicap. Les crises de migraine peuvent, en effet, altérer la capacité de travailler, d'étudier et ont également un impact social important (1).

La migraine est une pathologie extrêmement fréquente puisqu'elle touche 15 % de la population mondiale. Sa prévalence dépend fortement de l'âge (incidence maximale entre 20 et 60 ans), du sexe (prédominance féminine, sex-ratio de 1 : 2 à 1 : 3) ainsi que du type de migraine (avec ou sans aura). Environ 20 à

30 % des patients migraineux présenteront un ou plusieurs épisodes d'aura au cours de leur existence (2).

Le diagnostic de migraine peut être posé sur base des critères établis dans la Classification Internationale des Céphalées, révisée en 2018 (ICHD-3, (3)). De façon schématique, le **Tableau 1** reprend les critères diagnostiques de la migraine avec et sans aura et de la migraine chronique. La migraine chronique (≥ 15 jours de céphalées/mois depuis au moins 3 mois) se retrouve chez 10 % des patients migraineux (2) et est, de loin, la forme la plus invalidante. Il s'agit généralement d'une migraine à la base épisodique dont la fréquence s'accroît avec le temps sur une période de plusieurs mois ou années.

Un autre type de céphalées à ne pas méconnaître, car souvent problématique en pratique clinique, est la céphalée par abus d'antalgiques (CAA). On parle de CAA lorsque le patient présente ≥ 15 jours de céphalées/mois tout en consommant des anti-douleurs de manière excessive (durant ≥ 3 mois), c'est-à-dire ≥ 15 jours/mois pour les antalgiques simples (type paracétamol) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et ≥ 10 jours/mois pour les antalgiques combinés, les triptans et les opiacés. Les CAA majorent le handicap encouru par le patient et répondent moins bien aux traitements (4).

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

Tableau I. Critères diagnostiques de la migraine basés sur l'ICHD-3 (3)

Migraine sans aura
A. Au moins cinq crises répondant aux critères B-D B. Crises de céphalée durant 4 à 72 heures (sans traitement ou avec un traitement inefficace) C. Céphalée ayant au moins deux des quatre caractéristiques suivantes : 1. topographie unilatérale 2. type pulsatile 3. intensité douloureuse modérée ou sévère 4. aggravée par, ou entraînant l'évitement de l'activité physique de routine (par ex., marche ou montée des escaliers) D. Durant la céphalée, au moins l'un des symptômes suivants : 1. nausées et/ou vomissements 2. photophobie et phonophobie E. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.
Migraine avec aura
A. Au moins deux crises répondant aux critères B et C B. Au moins un symptôme entièrement réversible d'aura : 1. visuel 2. sensitif 3. parole et/ou langage 4. moteur 5. tronc cérébral 6. rétinien C. Au moins trois des six caractéristiques suivantes : 1. au moins un symptôme d'aura se développe progressivement sur ≥ 5 minutes 2. deux ou plusieurs symptômes d'aura surviennent successivement 3. chaque symptôme d'aura dure 5-60 minutes 4. au moins un symptôme d'aura est unilatéral 5. au moins un symptôme d'aura est positif 6. l'aura est accompagnée, ou suivie dans les 60 minutes, d'une céphalée D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.
Migraine chronique
A. Céphalée (migraineuse ou de type tension) au moins 15 jours/mois depuis plus de 3 mois, et répondant aux critères B et C B. Survenant chez un patient ayant eu au moins cinq crises répondant aux critères B-D de la Migraine sans aura et/ou aux critères B et C de la Migraine avec aura C. Pour au moins 8 jours/mois depuis plus de 3 mois, la céphalée répond à l'un des éléments suivants: 1. critères C et D de la Migraine sans aura 2. critères B et C de la Migraine avec aura 3. considérée à son début par le patient comme étant une migraine et soulagée par un triptan ou un dérivé ergoté D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

PRÉLIMINAIRE IMPORTANT POUR LES PRATICIENS NON SPÉCIALISÉS EN CÉPHALÉES

La prise en charge d'un patient céphalalgique commence avant tout par une anamnèse fouillée ainsi qu'un examen clinique et neurologique complet. La plupart du temps, la céphalée est de présentation typique et connue de longue date : dans ce cas, aucune exploration n'est requise. Au contraire, certains patients présentent des signes d'alarme laissant suspecter une céphalée secondaire (c'est-à-dire symptomatique), ce qui justifie des examens complémentaires rapides (au minimum un scanner cérébral ou, mieux, une imagerie par résonance magnétique nucléaire) (5). Parmi ces signes d'alarme, la durée d'évolution de la céphalée est certainement un des points les plus importants : une céphalée d'apparition récente requiert une attention particulière. Outre l'ancienneté du pro-

blème, les signes d'alerte pouvant évoquer une céphalée secondaire sont l'apparition subite de la douleur, un syndrome méningé (fièvre, raideur de nuque), une modification des caractéristiques de la douleur, la présence d'autres symptômes neurologiques tels qu'une atteinte cognitive ou un déficit moteur, ou encore une céphalée associée à des signes locaux comme ceux retrouvés, par exemple, dans l'artérite temporale superficielle.

Outre les traitements médicamenteux et non médicamenteux, la prise en charge d'un patient migraineux comporte également un aspect initial fondamental et, pourtant, souvent oublié dans la pratique clinique : l'information et l'éducation du patient. Ceci inclut une explication sur les mécanismes à la base de la migraine, mais également sur les options thérapeutiques possibles et leurs effets secondaires potentiels. Il faut aussi expliquer au patient l'utilité de remplir un calendrier de céphalées, la possibilité d'adapter son mode

de vie pour éviter les facteurs déclenchants des crises, et détailler l'utilisation adéquate de son traitement (posologie, horaire et fréquence des prises).

GÉNÉRALITÉS SUR LE TRAITEMENT DE LA CRISE DE MIGRAINE

Traditionnellement, le traitement de la migraine comporte deux versants : le traitement aigu permettant d'interrompre la crise, et le traitement préventif (ou prophylactique, ou «de fond») permettant de prévenir la survenue des crises. Le présent article se focalisera uniquement sur les traitements de crise, tandis que les différents traitements préventifs seront abordés dans un prochain article séparé (6). Il est à noter que nous avons déjà proposé une revue complète des options thérapeutiques disponibles dans la migraine en 2008 (5). Il nous a toutefois semblé nécessaire de réactualiser la prise en charge du patient migraineux en 2022, au vu de la multitude de nouveaux traitements ayant émergé ces 4 dernières années : la toxine botulinique en 2019, les anticorps monoclonaux anti-CGRP («Calcitonin Gene-Related-Peptide») en 2021, les gépants en 2022 (dont le rimégépant, premier commercialisé sur le marché belge, voir ci-après), et enfin, les ditans (lasmiditan), ces derniers n'étant pas encore disponibles en Belgique au moment de la rédaction de cet article, comme discuté plus loin.

La majorité des patients migraineux utilisent des médicaments en vente libre pour soulager la douleur endurée pendant leurs crises. En effet, les antalgiques simples et les AINS sont efficaces lorsque la douleur est faible à modérée (7). L'utilisation supplémentaire d'un anti-émétique (dompéridone, par exemple) est recommandée en cas de nausées, bien que cette recommandation soit basée principalement sur l'expérience clinique.

Les éléments-clés pour traiter efficacement une crise migraineuse sont la prise précoce de l'anti-douleur (dès le début des symptômes), l'utilisation d'un dosage suffisant (en particulier pour les AINS qui nécessitent une dose élevée, par ex. 600-1.200 mg d'ibuprofène), ceci afin d'être pleinement efficace et limiter secondairement la surconsommation d'antalgiques menant aux céphalées par abus médicamenteux (5, 7). Enfin, la réponse au traitement peut varier d'une crise à l'autre (tout comme la sévérité de la crise); les patients nécessitent, dès lors, la prescription de différents traitements d'efficacité croissante leur permettant de gérer leurs crises,

réalisant ainsi une stratégie thérapeutique à la fois «stratifiée» (le choix du traitement dépend de la sévérité de la crise) et «hiérarchisée» durant la crise (médicaments d'efficacité croissante durant la crise) (5).

MÉDICAMENTS NON SPÉCIFIQUES DE LA CRISE DE MIGRAINE

L'utilisation des AINS, du paracétamol, des opiacés, ou encore de combinaisons d'antalgiques avec de la caféine (par exemple : aspirine + paracétamol + caféine) peut être efficace sur les crises de migraine d'intensité légère à modérée (voir (8) pour une revue).

Différents essais ont montré la supériorité de l'ibuprofène (même à des doses de 200-400 mg) sur l'aspirine ou le paracétamol dans les crises de migraine d'intensité faible à modérée (8). De plus, les AINS sont moins à risque d'entraîner une CAA que les antalgiques. Combiner des antalgiques et/ou des AINS à la caféine augmente leur efficacité (8), mais aussi le risque d'induire une CAA chez les patients prédisposés ayant des crises fréquentes.

Bien qu'ils aient une certaine efficacité, les opiacés sont fortement déconseillés (8) en raison du risque important de dépendance (potentiel syndrome de sevrage), de manifestations indésirables (sédation, vertiges et constipation) et de chronicisation de la céphalée suite à leur abus (CAA).

MÉDICAMENTS SPÉCIFIQUES DE LA CRISE DE MIGRAINE

DÉRIVÉS DE L'ERGOT

Les dérivés d'ergot ont été fort utilisés pendant plus de 50 ans. Il existe, cependant, un consensus international de ne plus préconiser l'ergotamine pour le traitement inaugural des crises migraineuses depuis 2000 (9), pour les raisons suivantes : biodisponibilité médiocre et variable par voie orale rendant l'efficacité imprévisible, risques de vasoconstriction artérielle périphérique (ergotisme), effets secondaires fréquents de type nausées sévères, risque élevé d'abus avec apparition de CAA.

La dihydroergotamine parentérale (DHE) peut être utile dans les crises prolongées ou réfractaires, et doit être réservée à ces indications (voir Colman et coll. 2005 (10) pour une méta-analyse). Elle peut être administrée par

voie sous-cutanée, nasale, intra-musculaire ou intraveineuse. Il existe aussi une forme intranasale particulière en développement avec libération dans l'espace nasal supérieur permettant ainsi une meilleure absorption (dispositif POD pour «Precision Olfactory Delivery»); les résultats semblent prometteurs avec une tolérance bien meilleure qu'en intraveineux (11).

TRIPTANS

L'arrivée progressive sur le marché des triptans (agonistes 5-HT_{1B/1D/1F}) dans les années nonante a été une avancée majeure dans le traitement de la crise de migraine. Les triptans inhibent la libération de neurotransmetteurs, parmi lesquels le CGRP, la substance P, la neurokinine A et le glutamate, au niveau des terminaisons centrales et périphériques du système trigéminovasculaire via les récepteurs 5-HT_{1D} et, pour certains d'entre eux, les récepteurs 5-HT_{1F}; ils sont légèrement vasoconstricteurs via les récepteurs 5-HT_{1B} vasculaires (7, 12).

Initialement, les triptans ont été développés afin d'agir en tant que vasoconstricteurs. Parallèlement à la progression des connaissances des mécanismes physiopathologiques de la migraine, la compréhension des mécanismes d'action des triptans a évolué grandement (voir (12) pour une revue). Outre leurs propriétés vasoconstrictrices cérébrales non sélectives (les vaisseaux périphériques expriment également les récepteurs 5-HT_{1B}, mais en quantité moindre), des effets centraux des triptans ont été mis en évidence et participent à leur effet anti-migraineux. Le sumatriptan et la dihydroergotamine (un agoniste 5-HT_{1B/1D} moins spécifique) inhibent les afférences trigéminales par un mécanisme exclusivement neural, sans effet sur les vaisseaux, agissant également sur les neurones trigéminés centraux. Un mécanisme neural des triptans sur les terminaisons nerveuses périphériques du nerf trijumeau inhibe le relargage de neuropeptides pro-inflammatoires ainsi que la vasodilatation neurogénique dure-mérienne. Ces mécanismes sont en phase avec la théorie physiopathologique actuelle de la migraine qui en fait une maladie neuro-vasculaire.

Le sumatriptan a été le premier mis sur le marché belge en 1992 et a été progressivement suivi par six autres triptans (zolmi-, nara-, riza-, élé-, almo-, frovatriptan). Ces sept triptans sont disponibles sous forme orale, et seul le sumatriptan est également disponible en version sous-cutanée (Imitrex®). Une version du sumatriptan en suppositoire est disponible dans

certains pays, mais ne l'est plus en Belgique. Il existe également des versions en spray nasal pour le sumatriptan et le zolmitriptan. Les méta-analyses des différentes études randomisées des triptans contre placebo (13) indiquent que la forme sous-cutanée du sumatriptan (6 mg) a la meilleure efficacité et rapidité d'action, mais aussi la plus grande incidence d'effets secondaires bénins. Des différences existent entre les triptans oraux selon les paramètres considérés, mais leur signification clinique est faible. En pratique, chaque patient doit trouver le triptan qui lui donnera la meilleure satisfaction.

Malheureusement, bien que plus efficaces que les AINS, les triptans ne sont pas infailibles : environ 30 % des crises ne sont pas soulagées par les formes orales (14). Un patient qui ne répond pas à un triptan, ou qui ne le supporte pas, peut tirer un bénéfice à essayer un deuxième triptan (8). En cas de non-réponse à deux triptans, on peut considérer le patient comme non-répondeur et lui proposer une autre classe d'anti-douleur. Dans notre expérience personnelle, tout comme dans les études épidémiologiques (par exemple (15)), trop peu de patients migraineux se voient offrir la possibilité de tester un triptan alors que cette classe pharmacologique reste clairement le traitement de première ligne pour soulager la douleur d'une crise de migraine d'intensité modérée à sévère (8). L'arrivée des triptans en génériques voici une dizaine d'années en Belgique a significativement fait baisser leur prix.

La durée d'action d'un triptan peut s'avérer trop courte, avec la résurgence de la douleur 24 à 48 heures après une prise initiale pourtant efficace. Les patients peuvent reprendre une seconde dose de triptan à ce moment. Chez les patients avec un taux de récurrence de la douleur important, utiliser l'élétriptan ou le frovatriptan peut s'avérer utile car ils ont démontré le meilleur taux d'efficacité à 24 heures (13). Par ailleurs, combiner les triptans oraux à un AINS permet d'améliorer le taux de patients avec résolution complète de la douleur ainsi que le taux de récurrence de la céphalée (8).

Si les triptans sont des médicaments qui ont démontré leur innocuité, ils ont cependant des manifestations indésirables fréquentes. Il est important de bien l'expliquer au migraineux avant la première utilisation d'un triptan afin de le rassurer au préalable, ce qui sera gage de sa bonne utilisation. Ainsi, jusqu'à 24 % des patients utilisant des triptans oraux et 40 % des patients utilisant le sumatriptan injectable rapportent une oppression de la poitrine ou de la gorge, des douleurs musculaires, des palpitations ou encore des paresthésies (13). Ces

effets sont généralement légers et brefs (< 15 minutes). Bien que les triptans puissent induire une légère et transitoire vasoconstriction coronaire et des membres inférieurs par le biais des récepteurs 5-HT_{1B} (12), il est très peu probable que les effets secondaires d'oppression thoracique en soient la conséquence, un phénomène de spasme musculaire étant plutôt avancé actuellement (16). On peut donc considérer que les triptans sont un traitement dont l'innocuité, même chez les patients avec antécédents cardiovasculaires, et la tolérance sont excellentes (16). Cependant, de très rares cas d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'infarctus myocardique ou d'arythmie ayant été décrits (16), cela a conduit à écarter les patients avec antécédents cardiovasculaires (AVC, infarctus myocardique, coronaropathie, hypertension artérielle déséquilibrée et vascularite) de toutes les études cliniques sur les triptans. Nous ne disposons donc malheureusement pas de données quant à l'utilisation des triptans dans ce groupe de patients qui représente la principale contre-indication dans cette catégorie pharmacologique.

La dépression et les troubles anxieux étant fréquemment associés à la migraine (voir (17) pour une revue), le danger potentiel d'associer la prise de triptans à un traitement par inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) et de la noradrénaline (ISRN) a été évoqué (risque de syndrome sérotoninergique) (18). Ce risque semble extrêmement faible (18) et surtout présent chez les patients abusant de triptans. En pratique, un patient sous ISRS ou ISRN peut prendre des triptans, mais avec parcimonie (18, 19).

Bien qu'il soit vraisemblablement préférable d'éviter l'utilisation des triptans durant la grossesse, il n'a pas été démontré de risque de malformation majeure en cas de prise de sumatriptan pendant cette période (19, 20). L'utilisation du sumatriptan semble compatible avec l'allaitement. Le bébé est exposé à une dose très faible du sumatriptan (0,5 % de la dose maternelle) et aucun effet secondaire n'a été rapporté (20). Des données manquent pour les autres triptans.

Le cas spécifique de l'utilisation des triptans dans la migraine avec aura reste sans réponse claire : faut-il ou pas prendre le triptan durant l'aura ? Différentes études utilisant le sumatriptan oral et injectable (voir (21) pour une revue) ont rapporté des résultats contradictoires. Certaines données montrent que la prise du sumatriptan pendant l'aura peut empêcher la survenue de la céphalée après l'aura, alors que d'autres ne montrent aucun effet. Il est

donc généralement admis qu'il est préférable de prendre un AINS pendant l'aura et d'utiliser un triptan si la céphalée survient malgré cela. Généralement, nous conseillons au patient de se faire sa propre expérience. Signalons encore qu'il n'existe aucun traitement pour raccourcir la durée de l'aura.

STRATÉGIE STRATIFIÉE ET HIÉRARCHISÉE DANS LA GESTION DE LA CRISE DE MIGRAINE EN BELGIQUE JUSQUE 2022

À l'heure actuelle, en Belgique, les AINS (par exemple, ibuprofène de 600 à 1.200 mg) restent le traitement de 1^{ère} ligne pour les crises de migraine d'intensité légère à modérée, avec les triptans en deuxième ligne en cas d'insuccès des AINS. Par contre, les triptans (associés ou non à un AINS) sont le traitement de première ligne pour les crises d'intensité modérée à sévère. En cas de fortes nausées, voire de vomissements, un triptan en spray nasal ou injectable est à privilégier, ou encore un suppositoire à base d'AINS, de caféine et d'un anti-émétique (par exemple, indométhacine 100 mg, caféine 80 mg, amylocaïne 40 mg et dompéridone 30 mg (5)). Ces recommandations sont inchangées depuis une trentaine d'années.

LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DE LA CRISE DE MIGRAINE

Si leur arrivée a été une avancée majeure, la classe des triptans reste donc confrontée à un triple problème : efficacité imparfaite (environ 30 % de non-répondeurs (14)), tolérance limitée, et contre-indication cardiovasculaire à leur utilisation. Dans ce contexte, l'arrivée en Belgique de nouvelles molécules que sont les ditans et les gépants est évidemment fort attendue.

DITANS

La démonstration qu'un agoniste sélectif du récepteur 5-HT_{1F} puisse avoir une activité anti-nociceptive dans le système trigéminovasculaire (22) en l'absence d'activité vasoconstrictive a été un jalon important dans la recherche de nouveaux traitements anti-migraineux. La seule molécule disponible à ce jour dans cette classe pharmacologique des ditans est le lasmiditan. Le mécanisme d'action des ditans semble reposer sur l'inhibition du relargage du CGRP au niveau des terminaisons nerveuses trigéminées centrales et périphériques, bien que son

site d'action au sein du ganglion trigéminal soit peu probable étant donné la prédominance des récepteurs 5-HT_{1B/1D} dans cette région (23). Le lasmiditan a également démontré, dans des études précliniques, qu'il diminue non seulement l'activité trigéminovasculaire, mais également l'activité du noyau salivaire supérieur dans le réflexe trigéminal autonome (ce qui en fait un candidat potentiel pour le cluster headache) (24).

Le lasmiditan, délivré par voie orale, a été démontré efficace dans une étude de phase 2 en 2010 (25), ce qui a conduit à des essais en phase 3 (26, 27) qui ont également démontré son intérêt dans le traitement de la crise de migraine. Un élément intéressant dans ces études est qu'elles ont inclus des patients avec coronaropathie, arythmie et hypertension artérielle non contrôlée, sans survenue d'événement cardiovasculaire indésirable. L'analyse de sous-groupes de patients suggère une efficacité chez les patients ne répondant pas aux triptans (28) ainsi que chez ceux présentant des contre-indications à l'utilisation des triptans (29). Différentes doses ont été étudiées : 50 mg, 100 mg et 200 mg. Les trois doses sont efficaces face à un placebo, avec un effet prépondérant pour les doses de 100 et 200 mg avec lesquelles on peut atteindre de 25 à 30 % de patients avec éradication complète de la douleur après 2 heures, et environ deux patients sur trois avec une nette amélioration de l'intensité douloureuse après 2 heures (25-27), ce qui est comparable aux résultats obtenus avec les triptans (13). Le lasmiditan est globalement bien toléré, avec comme manifestations indésirables fréquemment rapportées des vertiges et, moins fréquemment, de la somnolence et des paresthésies (30). Les vertiges sont dose-dépendants et durent en moyenne de 1 à 2 heures. Malheureusement, une seule dose de lasmiditan peut entraîner des difficultés à conduire un véhicule, ce dont le patient n'a pas forcément conscience. Ce problème explique pourquoi la United States Food and Drug Administration (US FDA) interdit de conduire pendant les 8 heures qui suivent la prise de lasmiditan. Tout comme les triptans (13), une seconde dose de lasmiditan en cas d'échec de la première dose n'est pas efficace (28), au contraire des gépants (voir ci-après). L'abus de lasmiditan peut potentiellement provoquer des CAA (31). Enfin, la sécurité d'utilisation, la tolérance et l'efficacité d'une utilisation conjointe du lasmiditan avec un triptan ou un gépant ne sont pas connues à l'heure actuelle.

Le lasmiditan a été approuvé par l'US FDA en 2019 suite aux études de phase 3 démontrant son efficacité. Il est disponible aux États-

Unis depuis 2020 sous le nom Reyvow® à un prix prohibitif de 700 US\$ pour 8 comprimés. L'Agence Européenne des Médicaments (AEM) a approuvé le lasmiditan en août 2022. Il n'est pas prévu qu'il soit disponible prochainement en Belgique vu son prix important. Il devrait, par contre, être commercialisé très prochainement dans certains pays européens.

GÉPANTS

Outre les triptans et ditans qui sont des agonistes de récepteurs sérotoninergiques, il existe une nouvelle famille de molécules qui sont des petites molécules antagonistes du récepteur du CGRP par voie orale : les gépants (qui ne doivent pas être confondus avec les anticorps monoclonaux anti-CGRP (mAbs), abordés dans un article séparé (6) portant sur les traitements préventifs). Ils ont la particularité de pouvoir être utilisés à la fois comme traitement de crise et traitement préventif, du moins pour certains d'entre eux. Cette double casquette a déjà été rapportée antérieurement avec l'ergotamine (9), et, plus récemment, avec l'un des quatre mAbs (eptinézumab (32)), bien que ce dernier soit uniquement enregistré comme traitement préventif (6). Administré par voie intra-veineuse, l'eptinézumab pourrait être une option intéressante à l'avenir pour les céphalées réfractaires aux urgences, même si les premiers résultats semblent assez modestes.

Afin de mieux comprendre l'historique des anti-CGRP, il nous semble utile de résumer le rôle du CGRP dans la physiopathologie de la migraine. Nous renvoyons le lecteur vers une revue exhaustive d'Edvinsson et coll. de 2018 pour plus de détails (33). Très brièvement, le CGRP a été identifié en 1982 (34) et sa découverte au sein du système trigéminovasculaire (STV) en 1985 a immédiatement attiré l'attention car le rôle important de ce STV dans la physiopathologie de la migraine était déjà connu (35). Cela fut d'autant plus vrai que le CGRP a, notamment, un rôle physiologique vasodilatateur (35) qui fut mis en lien avec la théorie vasculaire de la migraine (théorie aujourd'hui dépassée). Suite à la mise en évidence d'une libération de CGRP dans la circulation extracérébrale du chat après stimulation électrique des afférences nociceptives trigéminales, il a été suggéré une implication possible du CGRP dans la physiopathologie de la migraine par la libération de ce neuropeptide lors de l'activation du système trigémino-vasculaire qui est contemporaine de la céphalée migraineuse (36). Les mêmes auteurs ont conforté leur hypothèse par la mise en évidence d'une élévation de la concentration de

CGRP au niveau de la veine jugulaire externe de patients migraineux en crise et de la normalisation de cette concentration après administration de sumatriptan (36, 37). Une autre preuve du rôle du CGRP dans la migraine repose sur le fait que l'administration intraveineuse de CGRP induit chez les migraineux une céphalée proche de leurs crises habituelles (33). Le CGRP est relargué au niveau de la dure-mère, du ganglion trigéminal, du complexe trigéminocervical, du thalamus et au niveau de la substance grise périacqueducale; il joue un rôle de médiateur et de modulateur au sein du trafic nociceptif trigéminovasculaire (33). Cependant, puisque les gépants (tout comme les anticorps monoclonaux dirigés contre le CGRP) ne traversent pas la barrière hémato-méningée en quantité suffisante, il est probable que leur mode d'action se situe au niveau périphérique du STV (38).

L'olcégéant (en intra-veineux) a été le premier gépant qui a montré son utilité comme traitement de crise dans la migraine en 2004 (39). Ceci a conduit au développement de gépants délivrés par voie orale : le telcagéant et le rimégépant. Testés dans des études de phases 2 et 3, ces deux gépants oraux ont démontré un intérêt à la fois comme traitement de crise, mais également de fond de la migraine (40). L'efficacité antalgique obtenue avec les gépants était comparable avec celle obtenue avec les triptans, mais sans l'effet vasoconstricteur récusant les patients aux antécédents cardiovasculaires. Malheureusement, en 2009, une toxicité hépatique a été constatée avec l'utilisation au long cours du telcagéant et les études ont été stoppées. De nouveaux gépants (ubrogépant, atogépant, zavégépant) ont toutefois été développés ultérieurement, en prêtant une attention toute particulière à une possible toxicité hépatique (40). Les données furent cette fois rassurantes (41), permettant donc de donner une «deuxième vie» à cette classe de médicaments. L'avantage principal des gépants, en comparaison aux triptans, est leur excellent profil de tolérance et leur sécurité d'utilisation chez les patients à risque cardiovasculaire.

L'ubrogépant a été le premier gépant approuvé comme traitement de crise par l'US FDA en 2019 suite à deux études de phase 3 démontrant son intérêt à des doses de 25 à 100 mg (42, 43). De plus, il apparaît efficace chez les patients ne répondant pas (ou insuffisamment) aux triptans et semble très bien toléré, y compris chez les patients à risque cardiovasculaire. Globalement, après 2 heures, 20 % des patients n'ont plus de douleur et environ 60 % voient leur intensité douloureuse significativement diminuer (voir (31) pour une revue), ce qui est moins qu'attendu,

notamment en comparaison avec les triptans. Signalons qu'une seconde dose d'ubrogépant peut s'avérer utile en cas d'inefficacité de la première prise, et ce, contrairement aux triptans. L'ubrogépant est vendu depuis 2022 aux USA, mais n'a pas encore été approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

Le rimégépant (Vydura®) a non seulement été approuvé par l'US FDA mais également par l'EMA (avril 2022) en tant que traitement de crise et traitement préventif. Ce traitement a, en effet, démontré son efficacité dans la crise de migraine dans deux études de phase 3 (44, 45). Il semble très bien supporté, avec uniquement des nausées chez 1,2 % des patients. Les résultats sont fort semblables à ceux obtenus avec l'ubrogépant. Il a été démontré également que le rimégépant peut être utilisé comme traitement de fond (6, 46), lorsqu'il est pris un jour sur deux, sans effet secondaire significatif. Signalons encore la sécurité d'utilisation du rimégépant chez les patients avec risque modéré à sévère cardiovasculaire. Le rimégépant est sorti en Belgique sous le nom Vydura® durant l'automne 2022 au prix conséquent de l'ordre de 30 € par comprimé (non remboursé à ce jour).

L'atogépant a été uniquement étudié comme traitement préventif et a été approuvé par l'US FDA en 2021 et pré-enregistré en Europe. Il sera détaillé dans l'article consacré aux traitements de fond (6).

Le dernier gépant développé dans la migraine est le zavégépant (anciennement appelé vazégépant) qui est utilisé comme traitement de crise en intra-nasal. Il est encore un peu tôt pour en discuter car les résultats d'une étude de phase 2/3 ne sont pas encore publiés, même s'ils semblent encourageants (31).

En pratique clinique, il semble raisonnable d'utiliser les gépants dans le traitement de la crise de migraine en troisième ligne, en considérant que la première ligne thérapeutique est un AINS et la deuxième ligne un triptan (Tableau II). Les gépants sont donc particulièrement destinés aux patients avec crise modérée à sévère et ne répondant pas ou peu aux triptans ou chez qui les triptans sont contre-indiqués ou mal tolérés. Un facteur qui limitera forcément leur utilisation en Belgique sera leur prix, d'autant qu'il n'est pas prévu que le rimégépant soit remboursé prochainement et, en cas de remboursement, vraisemblablement pour un nombre déterminé de conditionnements (comme les triptans). Un aspect intéressant des gépants est qu'ils ne semblent pas associés à des CAA, contrairement aux autres traitements de crise (31). À l'heure actuelle, on peut positionner le lasmid-

Tableau II. Stratégie stratifiée et hiérarchisée dans la gestion de la crise de migraine en Belgique en 2023

Crise de migraine d'intensité légère à modérée
- 1^{ère} ligne : AINS (par ex. ibuprofène de 600 à 1.200 mg) - 2^{ème} ligne : triptans en cas d'insuccès des AINS.
Crise de migraine d'intensité modérée à sévère
- 1^{ère} ligne : triptans (associés ou non à un AINS) [En cas de fortes nausées voire de vomissements, un triptan en spray nasal ou injectable est à privilégier, ou encore un suppositoire à base d'AINS, de caféine et d'un anti-émétique (par ex. indométhacine 100 mg, caféine 80 mg, amylocaine 40 mg et dompéridone 30 mg)] - 2^{ème} ligne : rimégéant chez les patients ne répondant pas ou peu aux triptans ou chez qui les triptans sont contre-indiqués ou mal tolérés.

AINS: Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens

tan en troisième ligne thérapeutique également, en rappelant qu'il n'est pas encore disponible en Belgique.

CONCLUSION

Beaucoup de progrès ont été faits ces dernières années dans l'approche pharmacologique de la migraine. La recherche translationnelle en collaboration avec l'industrie pharmaceutique a conduit à une période prometteuse pour le patient migraineux et le spécialiste en céphalée. Nous disposons, en effet, désormais de deux nouvelles classes pharmacologiques permettant de mieux gérer la douleur de la crise de migraine, les gépants et les ditans, efficaces et globalement bien supportés. Leur coût actuel les place cependant en dernière ligne dans l'arsenal des traitements de la crise de migraine à notre disposition. Il faut espérer qu'à l'avenir, de nouvelles options thérapeutiques émergent encore de la recherche, car il persiste malheureusement des patients échappant à l'efficacité des dernières molécules disponibles.

BIBLIOGRAPHIE

- GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;**17**:954-76.
- Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol* 2008;**7**:354-61.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd Ed. *Cephalalgia* 2018;**38**:1-211.
- Sun-Edelstein C, Rapoport AM, Rattanawong W, et al. The evolution of medication overuse headache: pathophysiology and clinical update. *CNS Drugs* 2021;**35**:545-65.
- Fumal A, Schoenen J. Actualités thérapeutiques dans la migraine. *Rev Med Liege* 2008;**63**:315-29.
- Fumal A, Timmermans G. Intégration des nouveaux anti-migraineux dans notre pratique clinique (partie 2) : traitement préventif. *Rev Med Liege* 2023; sous presse.
- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;**24**:257-70.
- 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.
- Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000;**123**:9-18.
- Colman I, Brown MD, Innes GD, et al. Parenteral dihydroergotamine for acute migraine headache: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2005;**45**:393-401.
- Smith TR, Winner P, Aurora SK, et al. STOP 301: A Phase 3, open-label study of safety, tolerability, and exploratory efficacy of INP104, Precision Olfactory Delivery (POD®) of dihydroergotamine mesylate, over 24/52 weeks in acute treatment of migraine attacks in adult patients. *Headache* 2021;**61**:1214-26.
- Ramírez Rosas MB, Labrujere S, Villalón CM, et al. Activation of 5-hydroxytryptamine 1B/1D/1F receptors as a mechanism of action of antimigraine drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2013;**14**:1599-610.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;**358**:1668-75.
- Thorlund K, Mills EJ, Wu P, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia* 2014;**34**:258-67.
- Marcus SC, Shewale AR, Silberstein SD, et al. Comparison of healthcare resource utilization and costs among patients with migraine with potentially adequate and insufficient triptan response. *Cephalalgia* 2020;**40**:639-49.
- Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R, et al. Triptans and serious adverse vascular events: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. *Cephalalgia* 2014;**34**:5-13.
- Radat F. What is the link between migraine and psychiatric disorders? From epidemiology to therapeutics. *Rev Neurol (Paris)* 2021;**177**:821-6.
- Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of coprescription of triptan antimigraine drugs and selective serotonin reuptake inhibitor or selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants with serotonin syndrome. *JAMA Neurol* 2018;**75**:566-72.
- Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, et al. Migraine. *Nat Rev Dis Primers* 2022;**8**:2.

20. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain* 2017;**18**:106.
21. Aurora SK, Barrodale PM, McDonald SA, et al. Revisiting the efficacy of sumatriptan therapy during the aura phase of migraine. *Headache* 2009;**49**:1001-4.
22. Goadsby PJ, Classey JD. Evidence for serotonin (5-HT)_{1B}, 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor inhibitory effects on trigeminal neurons with craniovascular input. *Neuroscience* 2003;**122**:491-8.
23. Edvinsson JCA, Maddahi A, Christiansen IM, et al. Lasmiditan and 5-hydroxytryptamine in the rat trigeminal system; expression, release and interactions with 5-HT₁ receptors. *J Headache Pain* 2022;**23**:26.
24. Vila-Pueyo M, Page K, Murdock PR, et al. The selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan inhibits trigeminal nociceptive processing: implications for migraine and cluster headache. *Br J Pharmacol* 2022;**179**:358-70.
25. Ferrari MD, Färkkilä M, Reuter U, et al. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist Lasmiditan: a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia* 2010;**30**:1170-8.
26. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain* 2019;**142**:1894-904.
27. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, et al. COL MIG-301 Study Group. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology* 2018;**91**:e2222-e32.
28. Reuter U, Kregge JH, Lombard L, et al. Lasmiditan efficacy in the acute treatment of migraine was independent of prior response to triptans: findings from the CENTURION study. *Cephalalgia* 2022;**42**:20-30.
29. Kregge JH, Lipton RB, Baygani SK, et al. Lasmiditan for patients with migraine and contraindications to triptans: a post hoc analysis. *Pain Ther* 2022;**11**:701-12.
30. Brandes JL, Klise S, Kregge JH, et al. Interim results of a prospective, randomized, open-label, Phase 3 study of the long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine (the GLADIATOR study). *Cephalalgia* 2019;**39**:1343-57.
31. Karsan N, Goadsby PJ. New oral drugs for migraine. *CNS Drugs* 2022;**36**:933-49.
32. Winner PK, McAllister P, Chakhava G, et al. Effects of intravenous eptinezumab vs placebo on headache pain and most bothersome symptom when initiated during a migraine attack: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;**325**:2348-56.
33. 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.
34. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, et al. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982;**298**:240-4.
35. Edvinsson L. Functional-role of perivascular peptides in the control of cerebral-circulation. *Trends Neurosciences* 1985;**8**:126-31.
36. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993;**33**:48-56.
37. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, et al. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia* 2005;**25**:179-83.
38. Christensen SL, Ernsten C, Olesen J, et al. No central action of CGRP antagonising drugs in the GTN mouse model of migraine. *Cephalalgia* 2020;**40**:924-34.
39. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;**350**:1104-10.
40. Schuster NM, Rapoport AM. Calcitonin gene-related peptide-targeted therapies for migraine and cluster headache: a review. *Clin Neuropharmacol* 2017;**40**:169-74.
41. Woodhead JL, Siler SQ, Howell BA, et al. Comparing the liver safety profiles of 4 next-generation CGRP receptor antagonists to the hepatotoxic CGRP inhibitor telcagepant using quantitative systems toxicology modeling. *Toxicol Sci* 2022;**188**:108-16.
42. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N Engl J Med* 2019;**381**:2230-41.
43. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, et al. Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**322**:1887-98.
44. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;**394**:737-45.
45. Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med* 2019;**381**:142-9.
46. 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.

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