



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année 2025

THESE n° 001

T H E S E

Pour le DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Présentée et soutenue publiquement le 30 janvier 2025 par

Mme OUANES Dora

Née le 06/12/1998 à Saint-Etienne (42)

Les anticorps anti-CGRP, un traitement innovant en prévention de la migraine :
apport de l'utilisation en vie réelle

Président du jury : M. Luc ZIMMER, Professeur des Universités-Praticien
Hospitalier
Directeur de thèse : M. Luc ZIMMER, Professeur des Universités-Praticien
Hospitalier
Autre membre du jury : M. Hans-Martin SPÄTH, Maître de Conférences des
Universités
Membre du jury : Mme. Justine LAI, Pharmacienne industrielle
Membre du jury : Mme. Myriam DBOUK, Pharmacienne industrielle

Table des matières

<i>Table des matières.....</i>	<i>2</i>
<i>Remerciements</i>	<i>12</i>
<i>Abbreviations.....</i>	<i>13</i>
<i>Liste des figures et tableaux.....</i>	<i>14</i>
<i>Préface.....</i>	<i>15</i>
<i>Partie 1 : La migraine : pathologie, traitement et innovations thérapeutiques.....</i>	<i>17</i>
<i>Introduction.....</i>	<i>17</i>
1. La migraine.....	19
1.1. Généralités.....	19
1.1.1. Définition.....	19
1.1.2. Prévalence.....	19
1.1.3. Impact individuel de la maladie.....	20
1.1.4. Impact sociétal de la maladie.....	20
1.2. Classification des migraines.....	20
1.2.1. Migraine sans aura.....	21
1.2.2. Migraine avec aura.....	21
1.2.3. Diagnostic.....	22
1.3. Physiopathologie de la migraine.....	23
1.3.1. Les phases de la migraine.....	24
1.3.2. La théorie vasculaire.....	25
1.3.3. La théorie neuronale.....	25
1.3.4. Les mécanismes neurovasculaires.....	25
1.3.5. Les facteurs génétiques et environnementaux.....	27
2. Les traitements de la migraine.....	31
2.1. Les traitements de crise.....	31
2.1.1. Traitements non spécifiques.....	31
2.1.1.1. Le paracétamol.....	31
2.1.1.2. Les AINS.....	32
2.1.1.3. L'aspirine.....	34

2.1.2.	Traitements spécifiques	35
2.1.2.1.	Les triptans.....	35
2.1.2.2.	Les dérivés ergotés.....	39
2.2.	Les traitements de fond.....	40
2.2.1.	Les bêtabloquants	40
2.2.2.	Les antiépileptiques	41
2.2.3.	Les anti-dépresseurs.....	41
2.2.4.	La toxine botulique	42
2.2.5.	Le rimégépant	42
2.2.6.	Les traitements non médicamenteux.....	43
2.2.6.1.	Gestion du stress et modification du mode de vie.....	43
2.2.6.2.	Thérapies physiques.....	44
2.2.6.3.	Approche comportementale	45
2.2.6.4.	Biofeedback	45
3.	<i>Les anticorps anti-CGRP : un traitement innovant contre la migraine</i>	46
3.1.	Rappels en immunologie	46
3.2.	Mécanisme d'action des anti-CGRP	47
3.3.	Pharmacocinétique	49
3.4.	Commercialisation des anti-CGRP	50
3.4.1.	ERENUMAB (AIMOVIG®).....	50
3.4.2.	GALCANEZUMAB (EMGALITY®)	50
3.4.3.	FREMANEZUMAB (AJOVY®)	51
3.4.4.	EPTINEZUMAB (VYEPTI®)	51
3.5.	Recommandation d'utilisation	51
3.5.1.	ERENUMAB (AIMOVIG®).....	52
3.5.3.	FREMANEZUMAB (AJOVY®)	52
3.5.4.	EPTINEZUMAB (VYEPTI®)	53
3.5.5.	Accès au marché en France.....	54
<i>Partie 2 : Efficacité des anticorps anti-CGRP en vie réelle : Analyse de la bibliographie..</i>		56
I.	<i>Contexte.....</i>	56
III.	<i>Introduction.....</i>	58
IV.	<i>Matériels et méthodes.....</i>	59
V.	<i>Résultats</i>	61
V.1.	Analyse des résultats issues des essais cliniques de Phase 3.....	61

V.2.	Analyse bibliographique des données de vie réelle	65
V.2.1.	Caractéristiques des patients	66
V.2.2.	Résultats d'Efficacité.....	66
V.2.3.	Sécurité et Tolérabilité.....	70
V.2.4.	Impact sur l'Utilisation des Ressources de Santé :.....	72
VII.	Limites	74
VIII.	Discussion.....	76
	Conclusion finale	78
	Bibliographie.....	80

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président Recherche, partenariats, innovation et ingénierie	Philippe CASSAGNAU
Vice-Président du Conseil d'Administration	Philippe CHEVALIER
Vice-Présidente de la Commission Formation	Christophe VITON
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTÉ

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO

Directrice du Département-composante Informatique

Saida BOUAZAK BRONDEL

Directeur du Département-composante Mécanique

Marc BUFFAT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE
GALENIQUE**

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)

Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

- **CHIMIE ANALYTIQUE**

Madame Anne DENUZIERE (MCU)

Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)

Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Madame Stéphanie BRIANCON (PR)

Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)

Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)

Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)

Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)

Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)

Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)

Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

Madame Eloïse THOMAS (MCU)

Guillaume PLET (ATER)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)

Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)

Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)

Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAQUI MOUMJID (PR-HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Madame Maryem RHANOUÏ (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (PU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH-HDR)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Amanda GARRIDO (MCU)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Madame Francesca ANGILERI (MCU)
Monsieur David BARTHELEMY(AHU)

- **PHYSIOLOGIE**

Madame Elise BELAIDI (PU)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Romain GARREAU (AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Agnès DUBOIS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
Madame Floriane LAUMAY (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)

Madame Emilie BLOND (MCU-PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)

Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)

Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)

Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)

Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à ma famille : mes parents, mon frère et mes sœurs, pour leur soutien inconditionnel tout au long de mes études. Vous savoir à mes côtés à chaque étape de ce long parcours a été une source inestimable de motivation. Savoir que je pouvais vous rendre fiers a toujours été, et restera, une force motrice essentielle dans ma vie académique, professionnelle et personnelle. Papa, Maman, Ahmed, Inès, et bien sûr Nesrine, merci du fond du cœur. Écrire ces mots sans verser de larmes est une tâche difficile. Malgré les obstacles, vous avez toujours été là pour moi. Je ne peux que remercier Dieu de m'avoir donné une famille si extraordinaire. Merci infiniment.

Je souhaite également remercier tous mes professeurs et enseignantes qui m'ont guidée et instruite depuis mes premiers pas dans le monde scolaire. Aujourd'hui, il m'est évident que transmettre le savoir est bien plus qu'un simple acte d'enseignement. Il s'agit aussi de transmettre des valeurs, un savoir-être et un esprit critique. C'est grâce à vous tous que je suis devenue la personne que je suis aujourd'hui. Merci pour votre engagement, votre passion, et votre travail, qui méritent une reconnaissance bien plus grande dans notre société actuelle. Merci du fond du cœur.

À mes amies, collègues et connaissances rencontrées tout au long de mon parcours académique, professionnel et personnel, je vous adresse également mes plus sincères remerciements. Vous avez contribué, à votre manière, à façonner la personne que je suis aujourd'hui. Merci pour votre amitié, vos conseils, votre soutien dans les moments difficiles, votre entraide, et toutes ces pauses-café et déjeuners partagés. Vous m'avez fait grandir et donné une nouvelle définition de l'amitié. Merci pour tout.

À vous tous, un immense merci !

Abbréviations

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AM : Abus Médicamenteux

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BB : bêta-bloquants

CGRP : Calcitonin Gene Related Peptide ou peptide relié au gène de la calcitonine

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use ou Comité des médicaments à usage humain

CSMT : Chiropractic Spinal Manipulative Therapy

DALY: Disability-Adjusted Life Year

EI : Effet(s) Indésirable(s)

EMA : European Medicines Agency

FFN : Fédération Française de Neurologie

HAS : Haute Autorité de Santé

ICH-D: International Classification of Headache Disorders

IHS : International Headache Society

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

JCM : Jour de Céphalée Mensuel

JMM : Jour de Migraine Mensuel

MC : Migraine Chroniques

ME : Migraine Épisodique

SMR : Service Médical Rendu

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

YLD: Years Lived with Disability ou années vécues avec un handicap

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Les phases d'une crise de migraine

Figure 2 : Les territoires neurologique du nerf trijumeau

Figure 3 : Fiche des facteurs déclencheurs de la crise de migraine

Figure 4 : Représentation plane d'une molécule de paracétamol

Figure 5 : Représentation plane d'une molécule d'ibuprofène

Figure 6 : Représentation plane d'une molécule de kétoprofène

Figure 7 : Représentation plane d'une molécule de naproxène

Figure 8 : Représentation plane d'une molécule de l'aspirine

Figure 9 : Schéma du mécanisme d'action des triptans

Figure 10 : Les cellules responsables de la réponse immunitaire innée

Figure 11 : La réponse adaptative et humorale

Tableau 1 : Posologie, effets indésirables et contre-indications des triptans dans la migraine

Tableau 2 : Récapitulatifs des études données de Phase 3 des traitements anti-CGRP dans la migraine

Préface

La migraine est une pathologie qui touche profondément la vie de millions de personnes à travers le monde. Pour autant, elle reste largement incomprise et sous-estimée. Dans mon entourage, plusieurs personnes souffrent de migraines sévères et j'ai pu constater à quel point cette maladie est confondue avec de simples maux de tête, alors qu'elle représente une véritable source de handicap. En réalité, la migraine est bien plus qu'une douleur épisodique, elle affecte la qualité de vie des patients de manière significative. Elle impacte les activités quotidiennes et la productivité mais aussi le plan émotionnel et social. C'est en partie ce constat qui a nourri mon intérêt pour ce sujet.

De plus, au cours de mon activité professionnelle, j'ai eu l'opportunité de suivre des patients migraineux et d'observer les effets de la maladie sur leur vie, ainsi que les limites des traitements traditionnels. Cette thèse s'inscrit donc à la croisée de mon expérience personnelle et professionnelle avec pour objectif de mettre en évidence la réalité de l'impact de cette maladie sur la vie des patients et de poser un regard critique sur les nouvelles thérapies, notamment les anticorps anti-CGRP (peptide lié au gène de la calcitonine), une innovation thérapeutique récente et prometteuse.

Les traitements par anticorps anti-CGRP représentent un nouvel espoir pour les patients souffrant de migraines chroniques ou réfractaires et particulièrement ceux qui ne répondent pas ou plus aux thérapies actuellement disponibles sur le marché. Cependant, ces traitements ne sont toujours pas remboursés en France. Cela représente un obstacle majeur pour de nombreux patients. Ces traitements sont souvent la dernière option thérapeutique après de nombreux échecs, mais leur coût élevé empêche leur accès pour de nombreux patients. Cette situation soulève des enjeux d'équité dans l'accessibilité aux soins et notamment aux traitements innovants en France. À travers cette thèse, j'espère contribuer à une meilleure compréhension et prise de conscience quant à la gravité de la migraine, et plaider pour une révision de la politique de remboursement des traitements anti-CGRP en France.

Cette thèse est composée de deux grandes parties. La première partie correspond à une exploration de la migraine : ses définitions, ses caractéristiques cliniques, ses mécanismes physiopathologiques et ses traitements conventionnels. L'objectif est de fournir une

compréhension claire de la complexité de cette pathologie afin de mieux comprendre l'importance des nouvelles solutions thérapeutiques.

La deuxième partie traite de l'analyse de l'efficacité des anticorps anti-CGRP avec une attention aux résultats des études en vie réelle. Après une exploration des résultats issus des essais cliniques qui ont permis leur accès au marché, il convient de s'attarder sur les résultats des études de vie réelles. Cette analyse a pour objectif de mieux comprendre les traitements anti-CGRP en contexte de vie réelle.

En conclusion, l'objectif de cette thèse est de sensibiliser à la nécessité d'une meilleure reconnaissance de la migraine et d'encourager un accès plus équitable pour les patients aux nouvelles options thérapeutiques en France. En tant que pharmacienne travaillant dans le secteur industriel, je tiens à préciser qu'aucun lien d'intérêt n'est susceptible d'influencer les résultats de ce travail. Toutes les données présentées ont été sélectionnées dans la littérature scientifique et reflètent une approche objective de cette problématique. Ce travail est donc à la fois une réflexion scientifique et un plaidoyer pour une meilleure prise en charge des patients migraineux, dont la souffrance mérite d'être pleinement reconnue et traitée.

Partie 1 : La migraine : pathologie, traitement et innovations thérapeutiques

Introduction

La migraine, souvent perçue comme un trouble bénin, constitue en réalité une condition complexe avec des répercussions significatives sur la vie des patients. Il s'agit d'un trouble qui va au-delà de la douleur et peut compromettre l'équilibre social et professionnel des personnes qui en souffrent.

Les maux de tête et les migraines, bien que tous deux localisés au niveau de la tête, présentent des caractéristiques distinctes. Les maux de tête ordinaires se manifestent généralement comme une sensation de tension ou de pression, causée par le stress, la fatigue ou des tensions musculaires. Ils sont généralement brefs et ne s'accompagnent pas de symptômes particuliers. En contraste, la migraine se révèle être une expérience douloureuse beaucoup plus intense et complexe. Elle se distingue par une douleur pulsatile et souvent unilatérale, qui peut persister de quelques heures à plusieurs jours. La différence entre la migraine et les maux de tête repose principalement dans les symptômes associés : nausées, vomissements, hypersensibilité aux stimuli lumineux et sonores, et manifestations neurologiques.

Chaque individu possède ses propres déclencheurs migraineux qui peuvent inclure certains aliments, des situations de stress ou des stimulations environnementales spécifiques. Cette variabilité met en évidence la nature hautement personnelle et imprévisible de la migraine. Ainsi, la migraine est une forme plus intense de céphalée, même si celle-ci est généralement moins sévères et de courte durée, souvent associée à des symptômes spécifiques et à des déclencheurs particuliers.

Les patients disposent des traitements de crise et des traitements de fond pour la prise en charge de la migraine. Les traitements de crise, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les triptans, permettent le soulagement la douleur et les autres symptômes associés à la migraine lorsqu'elle survient. Ces médicaments sont efficaces pour une proportion significative de patients mais ils présentent des limites et notamment une efficacité variable, des effets secondaires potentiellement gênants et un risque de céphalées de rebond en cas d'utilisation excessive. De plus, certains patients peuvent cesser de répondre aux traitements ou bien

présenter des contre-indications à leur utilisation. Cela contribue à une limitation dans leur accès et potentiellement une gestion suboptimale des crises migraineuses.

Les traitements de fond, tels que les bêta-bloquants, les antidépresseurs tricycliques, et certains anticonvulsivants, sont prescrits pour réduire la fréquence, l'intensité et la durée des crises de migraine. Toutefois, leur utilisation est souvent limitée par leur profil d'effets secondaires, qui peut inclure : une somnolence, une prise de poids, des troubles cognitifs, ou des effets indésirables cardiovasculaires. En conséquence, l'observance et l'adhésion des patients à ces traitements est souvent faible, et il subsiste chez des patients migraineux un contrôle inadéquat de leurs symptômes.

C'est dans ce contexte que les anticorps monoclonaux dirigés contre le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) ont émergé comme une nouvelle classe thérapeutique prometteuse pour la prévention des migraines. Ces traitements, comprenant l'érénumab, le galcanézumab, le frémanezumab et l'eptinézumab, ciblent spécifiquement le CGRP ou son récepteur, un neurotransmetteur clé impliqué dans la physiopathologie de la migraine. Les essais cliniques randomisés ont démontré leur efficacité significative pour réduire le nombre de jours de migraine par mois, ainsi que leur profil de tolérance globalement favorable, offrant ainsi une alternative thérapeutique aux patients pour lesquels les options de traitement existantes ne sont pas satisfaisantes.

Cependant, malgré les résultats prometteurs observés dans les essais cliniques, ces traitements ne sont pas encore remboursés en France, créant un accès limité pour de nombreux patients qui pourraient en bénéficier. Les études en vie réelle (aussi appelées real-world evidence) sont des études qui se basent sur des données obtenues en vie réelles, à la différence des essais cliniques randomisés. Elles sont cruciales pour confirmer que les résultats obtenus dans des conditions de recherche contrôlée restent cohérents dans des populations de patients plus diverses et dans des conditions de soins de santé de routine.

Ainsi, l'objectif de cette thèse est d'analyser les données de vie réelle des traitements anti-CGRP dans la migraine pour déterminer si les bénéfices observés dans les essais cliniques sont maintenus dans la pratique quotidienne et d'identifier les potentiels obstacles à l'optimisation

de leur utilisation dans un contexte où ces traitements ne sont pas encore accessibles financièrement pour tous les patients migraineux qui en ont besoin en France.

1. La migraine

1.1. Généralités

1.1.1. Définition

Le terme “migraine” provient du grec “hêmikrania”, signifiant “moitié du crâne”, qui a été transmis par le biais du bas latin médical “hemicrania”.(1)

La crise migraineuse, caractérisée par un mal de tête ou céphalée, est un phénomène complexe qui englobe une multitude de symptômes. Dans certains cas, la migraine peut être accompagnée d’une aura qui se manifeste par des symptômes neurologiques transitoires comme des troubles de la vue, de la sensibilité ou de la parole. La douleur de la migraine survient par crises, s’installe progressivement plutôt que brutalement et peut durer de 4 heures à 72 heures en l’absence de traitement. Cette douleur est souvent décrite comme pulsatile, à l’image d’un cœur qui bat dans la tête, des coups de marteau ou parfois une sensation de serrement ou d’écrasement. L’intensité de la douleur peut être exacerbée par un effort physique, comme marcher ou monter les escaliers. La douleur est généralement localisée d’un seul côté de la tête, soit à droite, soit à gauche, et son intensité peut varier de modérée à sévère. Elle peut également s’accompagner de nausées, de vomissements ou d’une gêne à la lumière ou au bruit. Dans ce contexte, on parle de céphalée migraineuse.(2)

La fréquence des crises de migraine varie entre les patients, de quelques-unes par an à plusieurs par semaines. Chez les patients ayant moins de 15 céphalées par mois, on qualifie la migraine comme épisodique. Au-delà de 15 crises de migraine par mois, on parle de migraine chronique.(3)

1.1.2. Prévalence

Selon les données de l'Inserm, la migraine touche environ 15% de la population mondiale. Cette maladie concerne 15% des adultes, avec une prédominance chez les femmes. En effet, les femmes sont deux fois plus susceptibles d'être touchées que les hommes, avec une prévalence de 20% chez les femmes et de 10% chez les hommes. Il est également important de

noter que la migraine peut affecter les enfants. Selon les chiffres de l'Inserm, environ 5% des enfants dans le monde souffriraient de migraines avant d'atteindre la puberté. Par ailleurs, il est observé que l'incidence de la maladie augmente significativement après la puberté.(4)

D'après la Fédération Française de Neurologie, la prévalence en France de la migraine est estimée à près de 20% de la population ce qui représente environ 13,6 millions de personnes.(5)

1.1.3. Impact individuel de la maladie

La migraine impacte fortement les personnes qui en souffrent sur le plan individuel. En 2000, l'enquête *Global Burden of Disease* classait la migraine 19^{ème} en termes d'années vécues avec un handicap ou *years lived with disability* puis 2^{nde} en 2016. Chez les personnes entre 15 et 49 ans, la migraine est classée comme la 1^{ère} cause d'incapacité en 2016. (6)

Le DALY (pour Disability-Adjusted Life Year) qui correspond en français à l'ACVI (Année de Vie Corrigée du facteur d'Invalidité) est un indicateur permettant d'évaluer la fréquence de survenue et la sévérité d'une maladie.(7) Les DALYs expriment l'impact d'une maladie en années de vie perdues. Selon l'enquête *Global Burden of Disease* de 2019, les maux de têtes sont la 2ème cause de DALY chez les 10-24 ans, et la 5ème cause chez les 25-49 ans.(8)

1.1.4. Impact sociétal de la maladie

En 2018, une étude menée par *Bonafede et al* met en évidence une estimation des coûts annuels de la migraine aux Etats-Unis situé entre 9 et 28 milliards de dollars. De plus, Les patients qui souffrent de migraines supportent des coûts directs et indirects annuels totaux supérieurs de 8 924 \$ (en USD de 2014) par rapport à ceux d'individus démographiquement similaires qui ne présentent aucun signe de migraine.(6,9)

D'après la FFN, la migraine entraîne la perte de près de 20 millions de journées de travail, ce qui engendre des dépenses de santé annuelles s'élevant à environ 3 milliards d'euros en France. Par ailleurs, les deux tiers de ces coûts directs sont assumés par les 3 % de la population souffrant de migraine ayant évolué vers une céphalée chronique quotidienne.(5)

1.2. Classification des migraines

En 1988, l'*International Headache Society* (IHS) définit des critères diagnostiques en fonction des différents types de migraine. Depuis cette date, l'IHS continue d'émettre des classifications internationales des céphalées appelées *International Classification of Headache Disorders* (ICH-D).

1.2.1. Migraine sans aura

La migraine sans aura est une forme courante de migraine caractérisée par des crises récurrentes de maux de tête pulsatiles, souvent localisés d'un côté de la tête, et qui peuvent être accompagnés de symptômes tels que nausées, vomissements, sensibilité à la lumière (photophobie) et au son (phonophobie). Contrairement à la migraine avec aura, la migraine sans aura, ne présente pas de symptômes neurologiques spécifiques comme les troubles visuels temporaires ou des engourdissements. Les migraines sans aura représentent 80% des migraines subies par les migraineux.

Ainsi, la migraine sans aura est caractérisée par une manifestation unilatérale chez les adultes et tend à être bilatérale chez les enfants. La crise peut varier de quelques heures à 3-4 jours, avec une intensité qui fluctue. L'activité physique tend à aggraver la douleur, ce qui peut rendre cette activité difficile voire impossible pour les patients migraineux. Des symptômes tels que les nausées, les vomissements, la sensibilité à la lumière (photophobie), et la sensibilité au son (phonophobie) sont aussi fréquemment associés.(10)

1.2.2. Migraine avec aura

Chez 20 à 30% des individus atteints de migraines, une manifestation connue sous le nom de migraine avec aura précède ou coïncide avec la céphalée. L'aura correspond à un trouble neurologique temporaire entièrement réversible, qui englobe des anomalies visuelles, sensorielles, du langage, ou même des troubles moteurs. Les manifestations visuelles, présentes dans 90% des cas, peuvent se caractériser par la perception de points, de tâches lumineuses, voire l'apparition de zones aveugles dans le champ de vision. Moins fréquemment, l'aura peut se manifester par des fourmillements ou un engourdissement dans une main ou le visage, voire des difficultés d'élocution. Dans une migraine avec aura typique, au moins trois des caractéristiques suivantes sont observées : un symptôme d'aura se développe progressivement sur une période de 5 minutes ou plus, deux ou plusieurs symptômes d'aura surviennent

successivement, chaque symptôme d'aura persiste entre 5 et 60 minutes, au moins un symptôme d'aura est unilatéral, au moins un symptôme d'aura est de nature positive (par exemple, l'apparition de taches dans le champ visuel au lieu de la réduction de celui-ci), et l'aura est accompagnée ou suivie, dans les 60 minutes, d'une céphalée. Des sous-types plus rares de migraines avec aura incluent la migraine hémiplésique familiale, la migraine basilaire caractérisée par des étourdissements et des vertiges, des troubles auditifs et visuels, et des picotements suivis d'une céphalée derrière le crâne plutôt qu'au niveau des tempes, ainsi que les auras migraineuses sans céphalée.(4)

1.2.3. Diagnostic

L'IHS, sur la base d'un consensus d'experts, nous informe que le diagnostic de migraine repose sur les 3 critères clinique suivant :

- une évolution par crises récurrentes, séparées par des intervalles libres de toute douleur ;
- des caractéristiques sémiologiques propres ;
- un examen clinique normal.(11)

La 3ème version ICHD-3 date de 2018 et présente les différents types de migraines ainsi que leurs critères diagnostiques.

⇒ Le diagnostic de la migraine sans aura repose sur les critères suivants(12) :

A. Au moins cinq crises¹ 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

⇒ Le diagnostic de la migraine avec aura repose sur les critères suivants(12) :

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.

1.3. Physiopathologie de la migraine

L'histoire de la physiopathologie de la migraine a évolué au fil des siècles. Elle est passée de croyances mystiques et humorales dans l'Antiquité à une compréhension plus moderne. Au cours XIX^e siècle, l'implication des vaisseaux sanguins a été envisagée, puis au XX^e siècle, l'attention s'est tournée vers le système nerveux central. La découverte du rôle de la sérotonine a ouvert de nouvelles perspectives, et les avancées récentes dans l'imagerie cérébrale et la génétique ont approfondi notre compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents à la migraine. Cette trajectoire scientifique illustre le passage progressif d'explications ésotériques à des modèles explicatifs fondés sur des données empiriques, permettant d'obtenir aujourd'hui des stratégies thérapeutiques de plus en plus précises et personnalisées.

1.3.1. Les phases de la migraine

Les crises migraineuses sont généralement caractérisées par un ensemble distinct de cinq phases, chacune contribuant à la complexité de cette condition neurologique : prodrome, aura, céphalée, postdrome et interictale.

La première phase, appelée prodrome, précède la crise elle-même et est marquée par des changements dans le comportement et l'humeur du patient.

Ensuite, la phase aura peut survenir, impliquant des manifestations neurologiques transitoires telles que des troubles visuels, sensoriels, du langage, voire des symptômes moteurs. La troisième phase est la céphalée, où la douleur intense et pulsatile caractéristique de la migraine atteint son apogée. Cette phase est souvent accompagnée de symptômes tels que la sensibilité à la lumière, au son et aux odeurs, ainsi que des nausées et des vomissements.

Après la céphalée, survient la phase postdrome, au cours de laquelle le patient peut ressentir une fatigue persistante, une confusion mentale et des sensations générales de malaise.

Enfin, la phase interictale représente l'intervalle entre les crises, marqué par une période de rémission où le patient ne présente pas de symptômes actifs.(13)

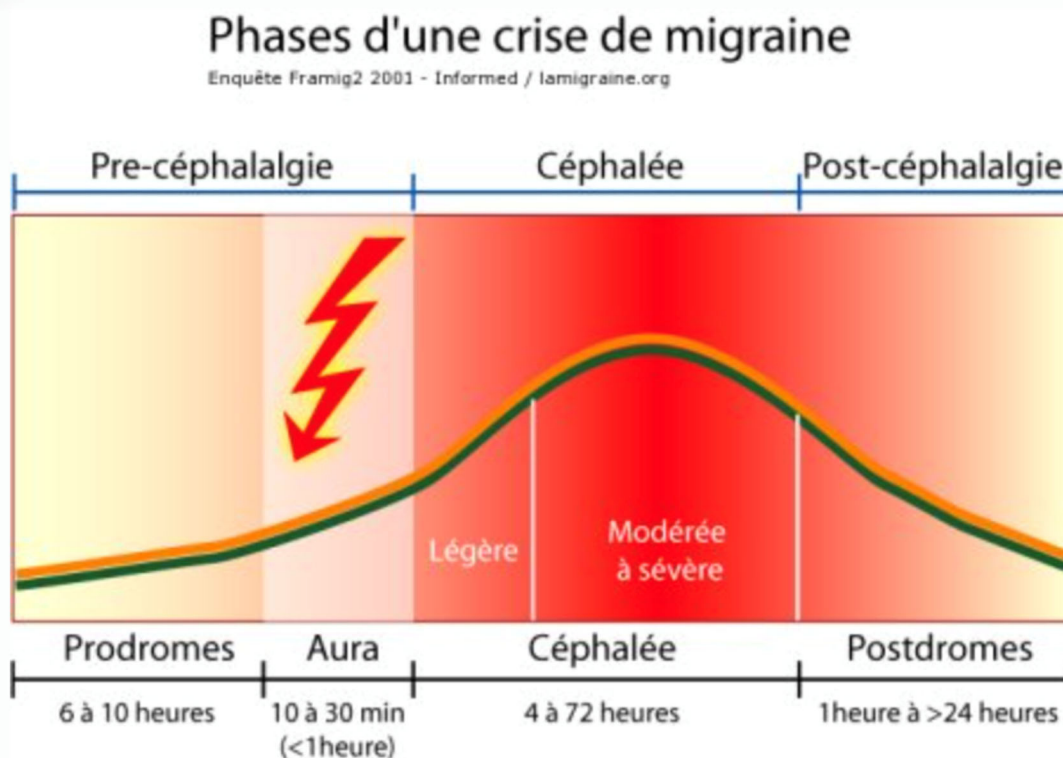


Figure 1 : Les phases d'une crise de migraine(14)

1.3.2. La théorie vasculaire

La théorie vasculaire de la migraine postule que les variations dans les vaisseaux sanguins du cerveau sont un élément central dans le déclenchement des crises migraineuses. L'origine de cette théorie remonte à des observations cliniques, principalement l'association notée entre la dilatation des vaisseaux cérébraux et l'apparition des maux de tête caractéristiques de la migraine. Selon cette hypothèse, le processus commence par une contraction initiale des vaisseaux sanguins (vasoconstriction), suivi d'une phase de dilatation (vasodilatation). (15)

Cette théorie vasculaire de la migraine, qui suggère que les migraines sont dues à des modifications anormales des vaisseaux sanguins dans la tête, présente plusieurs limites. Premièrement, il est maintenant reconnu que la dilatation des vaisseaux sanguins est une conséquence de l'inflammation neuronale et non la cause des migraines. Deuxièmement, les vaisseaux sanguins chez les patients migraineux sont généralement normaux, ce qui contredit l'idée que les migraines sont causées par des anomalies vasculaires. Enfin, les changements vasculaires ont été observés comme étant indépendants de la phase de la crise, avec un flux sanguin qui peut être réduit ou normal pendant la phase de douleur.(16)

Ces limites ont conduit à l'élaboration de nouvelles théories, comme la théorie neuronale et la théorie neurovasculaire, pour expliquer la pathophysiologie de la migraine.

1.3.3. La théorie neuronale

La théorie neuronale de la migraine suggère qu'un dysfonctionnement neuronal est à l'origine de la migraine, et que les événements vasculaires ne sont que secondaires. Cette théorie est basée sur l'idée que la migraine est un syndrome douloureux d'origine neurovasculaire avec modification de processus neuronaux centraux.

Selon cette théorie, la migraine implique une activation de noyaux du tronc cérébral, une hyperexcitabilité corticale et la propagation d'une onde de dépolarisation corticale. Ces processus neuronaux centraux peuvent déclencher une libération de neuropeptides, qui provoque une inflammation douloureuse des vaisseaux intracrâniens et de la dure-mère.(17)

1.3.4. Les mécanismes neurovasculaires

La théorie neurovasculaire, actuellement prédominante dans la compréhension de la physiopathologie des crises migraineuses depuis les années 2000, intègre les aspects vasculaires et neuronaux, en tenant compte également des influences génétiques potentielles. Fondée sur l'axe trigémino-vasculaire, cette théorie suggère que le déclenchement d'une crise migraineuse est lié à l'activation du système trigémino-vasculaire, comprenant les nerfs trijumeaux qui innervent les vaisseaux méningés.

Le nerf trijumeau est le cinquième nerf crânien. Comme son nom l'indique, le nerf trijumeau se situe à chaque hémiface (droit et gauche) et est composé de trois branches :

- Le nerf ophtalmique assurant une fonction sensitive
- Le nerf maxillaire assurant une fonction sensitive
- Le nerf mandibulaire assurant une fonction sensitive et motrice

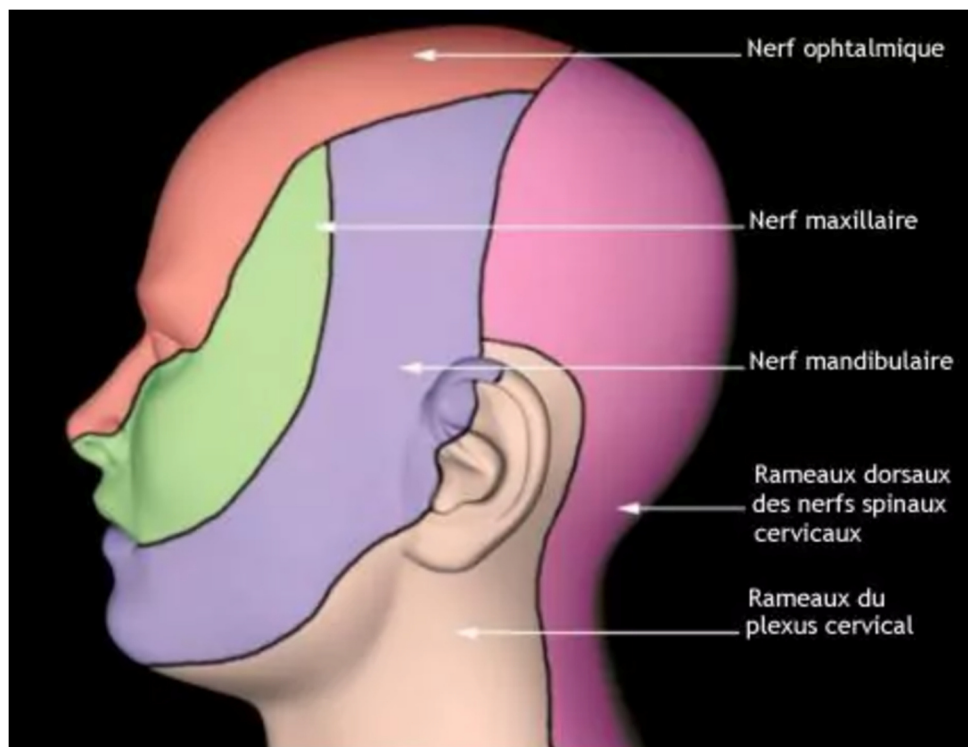


Figure 2 : Les territoires neurologique du nerf trijumeau(18)

Le processus de déclenchement d'une crise migraineuse implique une séquence complexe d'événements neurovasculaires. Un terrain génétique prédisposé pourrait être à l'origine d'une dysfonction dans la neuromodulation au niveau de l'hypothalamus, du tronc cérébral, et d'une hyperexcitabilité du cortex cérébral. Cette dysrégulation génétique entraînerait une libération

excessive de glutamate dans la fente synaptique, augmentant l'hyperexcitabilité des neurones corticaux.

Concernant le déclenchement de la crise, un stimulus environnemental déclencheur, tel que le stress ou la fatigue, peut provoquer une vague de dépolarisation des neurones dans l'hypothalamus. Cette dépolarisation, via le noyau caudal trigéminale, active l'axe trigémino-vasculaire. Les terminaisons nerveuses des vaisseaux méningés seraient irritées, libérant des neuropeptides vasoactifs tels que le CGRP, la substance P, et la neurokinine A, induisant une vasodilatation au niveau des méninges et une inflammation neurogène, l'origine de la douleur.

En parallèle, les fibres nerveuses trigéminées, stimulées par des neuromédiateurs algogènes, notamment le CGRP, vont transmettre le message nociceptif jusqu'au tronc cérébral et au thalamus, permettant ainsi la perception de la douleur. Une boucle réflexe entre le nerf trijumeau et les fibres nerveuses parasympathiques amplifie l'inflammation des parois vasculaires par la libération de molécules vasoactives.

Au début de la crise, une libération massive de sérotonine par les plaquettes provoque une vasoconstriction temporaire, suivie d'une vasodilatation réactive qui aggrave l'extravasation plasmatique et la libération de neuropeptides vasoactifs. L'action de la sérotonine dans le tractus digestif participe aux symptômes de vomissements et diarrhées.

L'inflammation neurogène résulte en une double sensibilisation du système trigémino-vasculaire, périphérique et centrale, contribuant au caractère pulsatile de la céphalée et à l'allodynie cutanée. La répétition des crises pourrait sensibiliser à long terme le système trigémino-vasculaire, potentiellement jouant un rôle dans la chronicisation de la migraine.(4,19)

1.3.5. Les facteurs génétiques et environnementaux

1.3.5.1. *Génétique et épigénétique de la migraine*

La transmission héréditaire de la migraine est une observation établie depuis le 19^e siècle. Cette prédisposition semble être plus marquée dans les cas de migraines avec aura par rapport à celles sans aura. Il est important de noter qu'il n'existe pas un seul gène spécifique responsable de la migraine, mais plutôt une prédisposition qui résulte de la combinaison de plusieurs variants génétiques. Depuis 2010, plus d'une douzaine de gènes liés à la susceptibilité à la migraine furent identifiés. Ces gènes codent notamment pour des protéines impliquées dans des mécanismes liés à la communication neuronale, notamment la régulation du neurotransmetteur glutamate.(4)

Les facteurs génétiques déterminent la susceptibilité à la migraine, avec des études génomiques montrant que des variants multigéniques, plutôt que des gènes individuels, sont impliqués. Les loci génomiques (position fixe d'un gène sur le chromosome) liés à la migraine sans aura sont associés à des voies moléculaires liées à la fonction vasculaire, soulignant l'importance de la dysfonction vasculaire dans la migraine. Cependant, aucun polymorphisme nucléotidique individuel n'a d'utilité clinique pour prédire le risque de migraine. Pour rappel, le polymorphisme nucléotidique correspond à la variation entre individus d'une même espèce d'une paire de bases dans le génome.

En ce qui concerne la migraine hémiplegique, une forme monogénique rare, des études génétiques ont identifié des mutations dans les gènes CACNA1A, ATP1A2 et SCN1A, liés à des dysfonctionnements des canaux ioniques, influençant la libération de glutamate et contribuant à la migraine avec aura. Les résultats suggèrent que la dysfonction vasculaire prédomine dans la susceptibilité à la migraine.

Concernant l'épigénétique de la migraine (étude de l'expression des gènes), des études de méthylation de l'ADN ont identifié des loci associés à la chronification des maux de tête, montrant des modifications dans les gènes SH2D5 et NPTX2. Ces résultats suggèrent une influence des mécanismes épigénétiques sur la sensibilité à la migraine, nécessitant des recherches plus approfondies et une validation dans des échantillons plus importants.(20)

1.3.5.2. Les facteurs environnementaux liés à la migraine

Les migraines sont influencées par plusieurs éléments, notamment le sexe, les facteurs hormonaux, l'âge, le niveau socio-économique et professionnel, la géographie, ainsi que divers facteurs déclencheurs liés à l'environnement.

1. Sexe et Facteurs Hormonaux

La migraine affecte davantage les femmes que les hommes, avec trois femmes touchées pour un homme. Cette prédominance féminine s'explique en partie par des facteurs hormonaux, notamment les fluctuations des taux d'hormones féminines tout au long de la vie. La puberté marque le début de la prévalence accrue des migraines chez les femmes, et la menstruation peut être un déclencheur, souvent associée à la "migraine menstruelle". Pendant la grossesse, la migraine peut diminuer en raison de l'augmentation progressive des œstrogènes, mais elle peut reprendre après l'accouchement. La péri-ménopause, avec ses variations hormonales importantes, peut également aggraver la migraine chez les femmes.(4,19)

2. Âge

La prévalence de la migraine est plus importante chez les individus âgés entre 20 et 50 ans, atteignant un pic entre 30 et 40 ans. Les enfants et les personnes âgées sont moins touchés, avec une incidence maximale entre 3 et 10 % chez les enfants.(19)

3. Niveau socio-économique et Profession

Bien que difficile à établir de manière catégorique, l'étude FRAMIG 3 menée en 2004 suggère que les personnes appartenant à la catégorie « employés » et « cadres moyen » sont les plus touchées, tandis que les retraités sont moins sujets à la migraine.(21)

4. Géographie

Toujours d'après l'étude FRAMIG 3, les habitants du nord de la France sont moins sujet à souffrir de migraine par rapport au reste de la France.(21)

5. Facteurs Déclencheurs

Les facteurs déclencheurs de la crise de migraine sont variés et liés à l'environnement. Les aspects psychologiques, les stimuli extérieurs tels que les changements climatiques, le mode de vie, les habitudes alimentaires, et même les contraceptifs oraux peuvent jouer un rôle dans le déclenchement des migraines. Les émotions fortes, le stress, l'anxiété, les stimuli sensoriels, le climat, le mode de vie, et les habitudes alimentaires, parmi d'autres, peuvent influencer la fréquence et la sévérité des migraines.(19)



Figure 3 : Fiche des facteurs déclencheurs de la crise de migraine(22)

2. Les traitements de la migraine

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif de la migraine. La gestion de cette maladie repose sur l'évitement des déclencheurs modifiables, en particulier ceux liés aux habitudes de sommeil et alimentaires, ainsi que sur le traitement des crises. De plus, chez certains patients sujets à des migraines fréquentes, il est nécessaire d'envisager une prévention à long terme par le biais d'un traitement quotidien.(4) Le traitement médicamenteux de la migraine implique donc deux approches : le traitement de la crise, qui cherche à soulager rapidement la douleur, et le traitement de fond, visant à réduire la fréquence et l'intensité des crises sur le long terme.(23) Dans cette partie, nous aborderons les traitements médicamenteux de crise puis de fond avant de nous pencher sur les traitements non médicamenteux et enfin les stratégies thérapeutiques.

2.1. Les traitements de crise

2.1.1. Traitements non spécifiques

Les traitements non spécifiques de la migraine sont des méthodes ou des médicaments qui ne sont pas exclusivement conçus pour traiter la migraine, mais qui peuvent aider à soulager les symptômes associés à celle-ci. Ces traitements peuvent inclure des médicaments anti-inflammatoires, des analgésiques, des méthodes de relaxation, ou des changements de mode de vie, et sont généralement utilisés en complément des traitements spécifiques à la migraine ou en l'absence de ceux-ci.

2.1.1.1. Le paracétamol

Le paracétamol ou acétaminophène est une substance dotée de propriétés analgésiques et antipyrétiques largement disponible sans ordonnance à travers le monde. Il est souvent utilisé en automédication. En tant qu'antalgique et antipyrétique le plus utilisé à l'échelle mondiale, il est principalement employé pour soulager les douleurs légères à modérées lorsque l'action anti-inflammatoire n'est pas requise.(24) Le paracétamol n'a pas d'action sur les signes annonciateurs de la crise et a une efficacité très modérée sur la douleur migraineuse.(25)

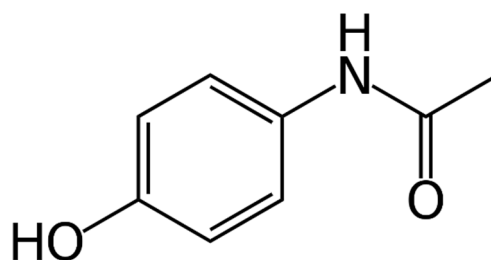


Figure 4 : Représentation plane d'une molécule de paracétamol(26)

2.1.1.2. Les AINS

Les AINS recommandés dans la migraine sont l'ibuprofène, le kétoprofène et la naproxène.(25)

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique. Il possède des propriétés antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et inhibitrice des fonctions plaquettaires de courte durée. L'ensemble des propriétés de l'ibuprofène est lié son activité inhibitrice de la synthèse des prostaglandines.(27) Les prostaglandines correspondent à chacune des substances pharmacologiquement actives dérivées de l'acide prostanoïque. Elles participent aux processus inflammatoires en induisant la douleur et l'œdème. Elles exercent leur action sur différents tissus et organes du corps, agissant comme des vasodilatateurs et des bronchodilatateurs sur les muscles lisses, favorisant la contraction utérine pour déclencher l'accouchement ou l'avortement, stimulant la contraction intestinale, agissant sur le système nerveux central, les plaquettes sanguines et les adipocytes pour favoriser la mobilisation des graisses.(28)

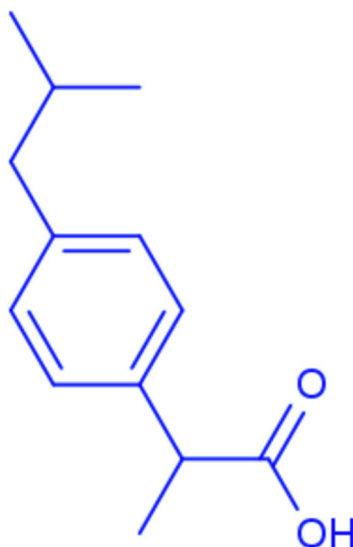


Figure 5 : Représentation plane d'une molécule d'ibuprofène(29)

Le kétoprofène est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), appartenant à la famille des propioniques, semblable à l'ibuprofène en termes de structure et de fonction. Comme l'ibuprofène, il agit en inhibant la synthèse des prostaglandines, des molécules impliquées dans l'inflammation, la douleur, la fièvre, et d'autres processus physiologiques. Les prostaglandines jouent un rôle clé dans la génération des symptômes inflammatoires, notamment la douleur et l'œdème. Le kétoprofène exerce donc un effet antalgique, antipyrétique, et anti-inflammatoire, rendant son utilisation pertinente dans le traitement de la migraine, où ces symptômes sont prévalents. Le mécanisme d'action du kétoprofène repose sur son aptitude à bloquer l'enzyme cyclo-oxygénase, nécessaire à la production des prostaglandines, réduisant ainsi efficacement les signes et symptômes associés à l'inflammation. (30)

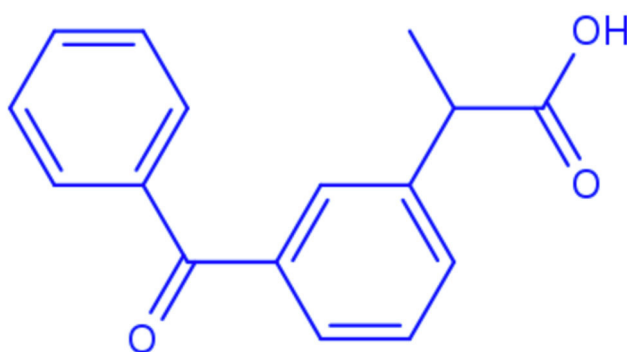


Figure 6 : Représentation plane d'une molécule de kétoprofène(29)

Le naproxène, tout comme l'ibuprofène et le kétoprofène, est un AINS efficace dans le traitement de diverses douleurs, y compris la migraine. Sa capacité à réduire l'inflammation et la douleur repose sur son action inhibitrice de la synthèse des prostaglandines, des composés impliqués dans la réponse inflammatoire et la perception de la douleur. Ces substances bioactives, en facilitant l'inflammation, contribuent non seulement à la sensibilité douloureuse mais aussi à la fièvre et à l'œdème. Le naproxène agit en limitant cette production, offrant ainsi un soulagement dans les états inflammatoires aigus ou chroniques. Il est particulièrement apprécié pour ses effets prolongés, permettant une gestion plus étalée dans le temps de la douleur et de l'inflammation.(31)

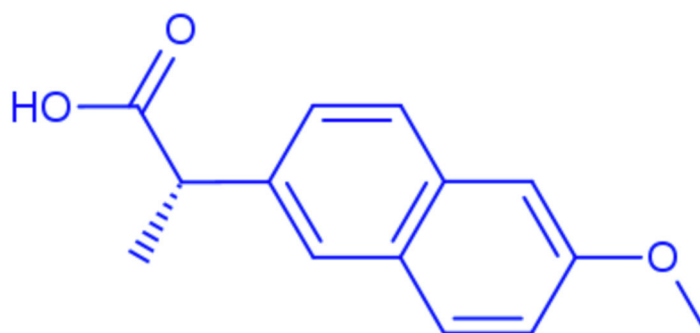


Figure 7 : Représentation plane d'une molécule de naproxène (29)

2.1.1.3. L'aspirine

L'acide acétylsalicylique, mieux connu sous le nom d'aspirine, se classe parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens, avec des effets notables contre la douleur, la fièvre et l'inflammation. Ce médicament agit en ciblant spécifiquement et de manière irréversible les enzymes cyclo-oxygénase, cruciales dans le processus de fabrication des prostaglandines dans l'organisme.(32)

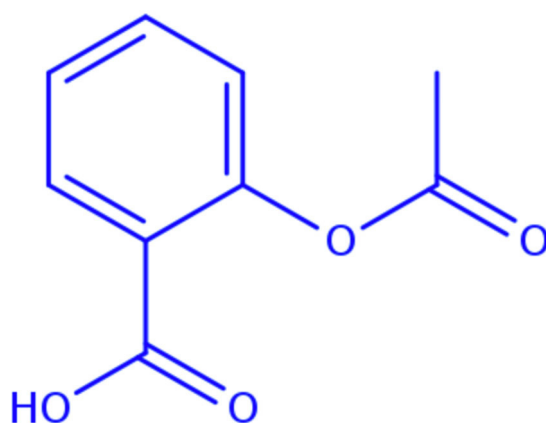


Figure 8 : Représentation plane d'une molécule de l'aspirine (29)

Certains médicaments combinent l'aspirine avec un antiémétique pour cibler à la fois la douleur et les nausées associées dans le traitement de la migraine. L'aspirine agit en réduisant l'inflammation et la douleur, tandis que l'antiémétique aide à contrôler les nausées et les vomissements qui peuvent accompagner des conditions douloureuses ou après l'ingestion d'AINS. Cette combinaison offre un soulagement plus complet, améliorant ainsi le confort du patient et facilitant la prise de médicaments en présence de symptômes gastro-intestinaux.

2.1.2. Traitements spécifiques

Les traitements spécifiques contre la migraine sont des médicaments spécialement conçus pour prévenir ou atténuer les symptômes de cette affection. Ils agissent directement sur les mécanismes responsables des migraines, comme la dilatation des vaisseaux sanguins dans le cerveau. Parmi ces traitements, on retrouve des classes de médicaments comme les triptans et les ergotamines. Ces options sont souvent privilégiées lorsque les traitements plus généraux, comme les analgésiques classiques, ne parviennent pas à soulager efficacement les crises.

2.1.2.1. Les triptans

Le terme "triptans" provient de la structure chimique de ces médicaments, qui sont des dérivés de la tryptamine, un composé organique naturel. La tryptamine est un dérivé de l'acide aminé tryptophane et possède un noyau indole, qui est une structure fondamentale dans de nombreux composés biologiquement actifs, y compris la sérotonine.

Les triptans sont une catégorie de médicaments essentiels dans la prise en charge de la migraine, agissant en tant qu'agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} de la sérotonine. Ils ont été spécifiquement développés pour traiter les symptômes de la migraine, et sont considérés comme particulièrement efficaces pour réduire l'intensité des douleurs migraineuses.

Le schéma ci-dessous (figure 9) illustre comment les triptans agissent sur la migraine en ciblant les récepteurs 5-HT_{1B/D} du nerf trijumeau et de la vascularisation crânienne. Ils empêchent la libération de peptides au niveau du nerf trijumeau, permettant ainsi une réduction de la vasodilatation, de l'inflammation neurogénique et la douleur. Par ailleurs, en agissant sur la vascularisation crânienne, les triptans provoquent une vasoconstriction qui contribue à soulager les symptômes de la migraine.

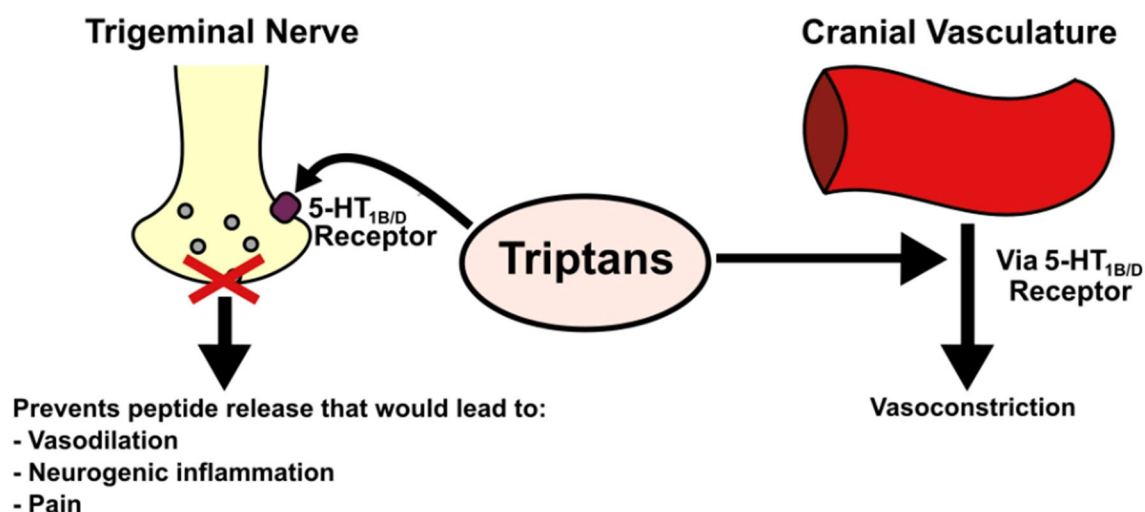


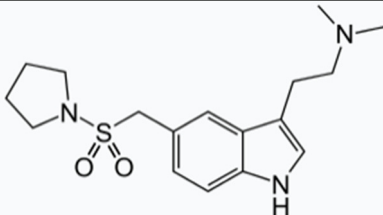
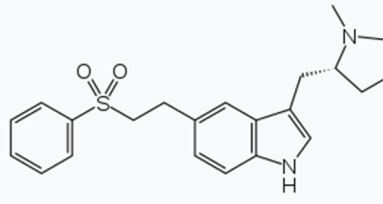
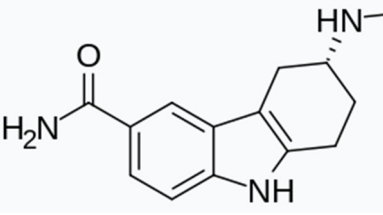
Figure 9 : Schéma du mécanisme d'action des triptans(33)

Les triptans possèdent une pharmacologie sélective, des pharmacocinétiques simples, des instructions de prescription basées sur des preuves, une efficacité bien établie, peu d'effets secondaires, et un profil de sécurité bien établi. Ils sont cependant aussi contre-indiqués en présence de maladies cardiovasculaires.(34)

Le sumatriptan, le tout premier médicament de la classe des triptans, a été lancé sur le marché dans les années 1990. Par la suite, d'autres triptans tels que le naratriptan, le zolmitriptan, l'élétriptan, l'almotriptan, le frovatriptan et le rizatriptan ont également été mis en vente. (35)

Des études cliniques ont démontré que les triptans peuvent significativement réduire ou éliminer la douleur migraineuse dans les deux heures suivant leur administration chez une grande majorité des patients. Bien que leur efficacité varie légèrement entre les différentes molécules de cette classe, comme le sumatriptan, le rizatriptan et l'élétriptan, tous ont montré une capacité substantielle à améliorer les symptômes de migraine, y compris la douleur, les nausées, et la sensibilité à la lumière et au son. Néanmoins, leur utilisation est limitée chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires en raison du risque de vasoconstriction.

Ces médicaments se déclinent en diverses formes galéniques : comprimés standards, comprimés orodispersibles, sprays nasaux et préparations auto-injectables pour administration sous-cutanée. Parmi ces triptans, le sumatriptan est particulier en ce qu'il a la biodisponibilité la plus faible et la demi-vie la plus courte, et il reste à ce jour le seul disponible sous forme injectable. Cette variété de formules pharmaceutiques offre une large gamme d'options pour le traitement des migraines et répondent aux besoins spécifiques des patients.(35)

Principes actifs	Posologie (par jour)	Effets indésirables	Contre-indications
 Almotriptan	Cp : 12,5 mg/jour ; jusqu'à 25 mg/j	Bouffées vasomotrices, vertiges, sensation de faiblesse, asthénie, somnolence, nausées, vomissements, rares cas de spasmes coronariens, hypertension modérée ou sévère, sensation de	Hypersensibilité Antécédents : - d'infarctus du myocarde ou pathologie cardiaque ischémique, vasospasme coronarien (Angor de Prinzmetal), - de pathologie vasculaire périphérique, - d'accident vasculaire
 Elétriptan	Cp : 40 mg/jour ; jusqu'à 80 mg/j maximum		
 Frovatriptan	Cp : 2,5 mg par jour – maximum 5 mg/j		

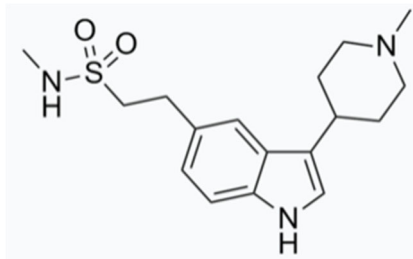
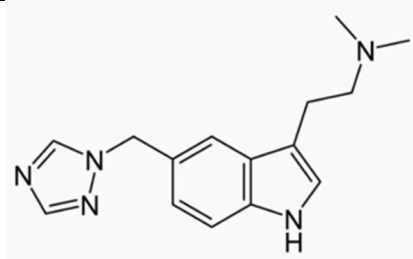
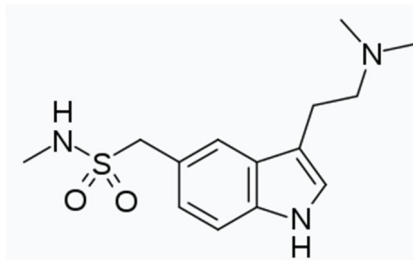
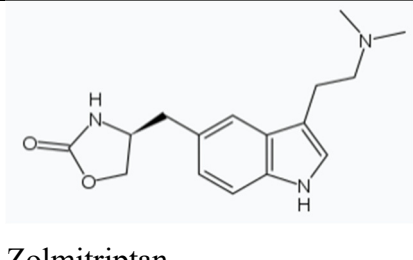
 Naratriptan	Cp : 2,5 mg renouvelable – maximum 5 mg/j	fourmillement, de chaleur, de pression ou d’oppression	cérébral ou d’accident ischémique transitoire. Patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Hypertension modérée ou sévère et chez les patients ayant une hypertension légère non contrôlée. Association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
 Rizatriptan	Cp, lyop. : 10 à 20 mg/crise		
 Sumatriptan	Cp : 50 à 100 mg par jour (max 300 mg par jour) Injection SC* : 6 mg par crise renouvelable une fois Suppositoire : 25 mg par jour (max 50 mg par jour) Pulvérisation nasale : 10 à 20 mg		
 Zolmitriptan	Pulvérisation nasale : 5 mg/0,1 ml Cp 2,5 mg par jour – maximum 10 mg/j		
Cp : comprimé, lyop : lyophilisat, SC : sous-cutanée, * : certaines spécialités injectables sous-cutanées ont une AMM à partir de 15 ans			

Tableau 1 : Posologie, effets indésirables et contre-indications des triptans dans la migraine(36,37)

2.1.2.2. Les dérivés ergotés

L'utilisation des traitements ergotés dans la migraine remonte à plusieurs siècles. Les premières utilisations de l'ergot remontent au Moyen Âge en Europe, où il était utilisé pour induire des contractions lors de l'accouchement. Son association avec le traitement de la migraine a commencé au 20^{ème} siècle après que des chercheurs ont découvert que certains de ses composés pouvaient provoquer une vasoconstriction, un élément qui participe au soulagement des symptômes de la migraine.

Ces traitements proviennent de l'ergot de seigle, un champignon parasitaire qui pousse sur le seigle et d'autres céréales. Les traitements ergotés contiennent des alcaloïdes dérivés de ce champignon. Les alcaloïdes dérivés de l'ergot sont des composés bioactifs qui incluent : l'ergotamine et la dihydroergotamine. Ce sont ces substances qui sont principalement utilisés dans le traitement de la migraine.

Le mécanisme d'action des alcaloïdes d'ergot dans le traitement de la migraine est lié à leur capacité à agir comme agonistes sur les récepteurs sérotoninergiques et adrénergiques. Ils provoquent une vasoconstriction des vaisseaux sanguins cérébraux dilatés pendant une crise migraineuse. En outre, ils inhibent la libération de peptides pro-inflammatoires, ce qui aide à réduire l'inflammation et la transmission des signaux de douleur.

L'ergotamine et la dihydroergotamine sont particulièrement efficaces pour les migraines modérées à sévères et notamment celles qui sont réfractaires à d'autres traitements plus traditionnels.

Les alcaloïdes d'ergot possèdent des structures moléculaires complexes qui comprennent un système de cyclol hexapeptide attaché à un noyau tetracyclique dérivé de l'acide lysergique. Cette structure est responsable de leur activité biologique unique et de leur capacité à interagir avec divers récepteurs neurotransmetteurs.

Les traitements à base d'ergot sont moins fréquemment prescrits aujourd'hui en raison de leur profil d'effets secondaires et de l'arrivée de médicaments plus sûrs comme les triptans, mais ils restent une option importante dans l'arsenal thérapeutique pour les patients souffrant de migraines sévères et résistantes.(38)

2.2. Les traitements de fond

Les traitements de fond de la migraine visent à réduire la fréquence et la sévérité des crises. Ils incluent des médicaments tels que les bêta-bloquants, les antiépileptiques et les antidépresseurs. Ces traitements doivent être personnalisés en fonction de la fréquence des crises, de leur intensité, et des comorbidités du patient. Les options non pharmacologiques, comme l'acupuncture, l'hypnose et les modifications du mode de vie, peuvent également jouer un rôle crucial dans la gestion à long terme de la migraine.

2.2.1. Les bêtabloquants

Les bêta-bloquants (BB) sont des antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques présents dans divers tissus et organes. Ils agissent principalement en se liant à ces récepteurs et en les bloquant, empêchant ainsi leur interaction avec les catécholamines comme la noradrénaline et l'adrénaline. Cette action prévient les réponses normalement stimulées par ces neurotransmetteurs. Les BB agissent donc en inhibant plusieurs processus cellulaires impliqués dans la contraction cardiaque et la vasorelaxation. La variabilité des BB dépend de leur sélectivité pour les sous-types de récepteurs bêta et de leurs propriétés pharmacocinétiques. Certains possèdent aussi une activité sympathomimétique intrinsèque, modérant des effets comme la bradycardie.

Les BB sont classés en trois générations. La première génération, comme le propranolol, est non sélective, ciblant aussi bien les récepteurs β_1 que β_2 . La deuxième génération, incluant l'aténolol, le bisoprolol et le métoprolol, est sélective pour les récepteurs β_1 . Enfin, la troisième génération, qui comprend le carvedilol, le nebivolol, le labétalol et le celiprolol, se distingue par ses propriétés vasodilatatrices, dues à l'antagonisme des récepteurs α_1 adrénergiques ou à la production de monoxyde d'azote (NO).

Les bêta-bloquants sont largement utilisés pour prévenir les crises de migraine. Leur mécanisme d'action exact reste incertain, mais on suppose que les molécules liposolubles comme le propranolol et le metoprolol peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et réduire l'excitabilité neuronale. Il est également suggéré que le propranolol et le timolol pourraient interagir avec certains récepteurs à la sérotonine. (39) Seul le propranolol et le métropolol possède une AMM dans la migraine.(40)

2.2.2. Les antiépileptiques

Les médicaments antiépileptiques, ou aussi appelés anticonvulsivants, sont des substances utilisées principalement pour prévenir ou traiter les crises épileptiques. Ces médicaments vont agir en stabilisant les niveaux d'excitation électrique dans le cerveau afin d'éviter les décharges anormales qui causent les convulsions. Certains de ces médicaments sont également efficaces pour le traitement d'autres troubles neurologiques, tels que le trouble bipolaire et la prévention des migraines. Ils modifient les activités électriques du cerveau par différents mécanismes. Ils peuvent moduler l'activité des canaux ioniques dans le cerveau et atténuer ou augmenter l'activité de certains neurotransmetteurs.

Les médicaments antiépileptiques, notamment le topiramate, sont couramment utilisés pour traiter l'épilepsie et ont également trouvé une utilité dans la prévention des crises de migraine. Dans une étude approfondie réalisée par la Cochrane Collaboration, des chercheurs ont évalué l'efficacité du topiramate sur des adultes souffrant de migraines fréquentes, mais moins de 15 jours par mois. Ils ont découvert, après avoir examiné les données jusqu'au 15 janvier 2013, que le topiramate réduisait significativement la fréquence des migraines par rapport à un placebo. Les patients traités avec topiramate étaient deux fois plus susceptibles de réduire de moitié le nombre de leurs crises de migraine. Cependant, malgré des effets secondaires mineurs, il a été prouvé que le topiramate peut provoquer des anomalies congénitales, nécessitant une prudence particulière chez les femmes en âge de procréer.(41)

Le valproate de sodium et la gabapentine sont également recommandés dans la migraine mais ne détiennent pas l'AMM dans cette indication.(42)

2.2.3. Les anti-dépresseurs

Les antidépresseurs peuvent être utilisés non seulement pour traiter la dépression mais aussi dans la prévention des crises de migraine. Ils agissent sur la migraine par leur influence sur la neurotransmission, notamment en modifiant les niveaux de sérotonine et de noradrénaline, ce qui peut aider à stabiliser les processus neurologiques impliqués dans la migraine.

Parmi les antidépresseurs, l'amitriptyline est fréquemment mentionnée pour son utilisation dans le traitement prophylactique de la migraine. Elle est souvent prescrite en petites doses, qui sont progressivement ajustées en fonction de la réponse du patient et de la tolérance au traitement. L'amitriptyline, en plus de son action sur la douleur neuropathique, semble efficace pour réduire la fréquence et l'intensité des crises migraineuses.

La venlafaxine est un antidépresseur recommandé dans la prévention des crises migraineuses mais ne possède pas d'AMM dans cette indication.(40)

2.2.4. La toxine botulique

La toxine botulique, communément appelée botox, est produite par la bactérie *Clostridium botulinum*, responsable du botulisme. En cosmétique ou en thérapie, le botox est employé en infimes quantités sous la forme de la toxine botulique de type A. Son action principale consiste à provoquer la dégradation des connexions nerveuses aux muscles, entraînant une paralysie temporaire. Cette paralysie dure généralement entre trois et quatre mois, après quoi, de nouvelles connexions nerveuses se forment, restaurant ainsi la fonction musculaire normale.(43)

Le Botox agit dans le traitement de la migraine en inhibant la libération de certains neurotransmetteurs qui sont impliqués dans la transmission de la douleur. Cette inhibition empêche l'activation des nerfs qui contribuent aux symptômes de la migraine.

En France, le Botox a été autorisé pour le traitement de la migraine chronique en mai 2021, et le remboursement a suivi en décembre 2021. Le Botox, ou toxine botulique de type A, est particulièrement utilisé pour les patients adultes qui souffrent de migraines chroniques, caractérisées par des maux de tête présents au moins 15 jours par mois, dont au moins 8 jours avec des symptômes de migraine.(44)

2.2.5. Le rimégépant

Les gépants, dont le rimégépant, sont une nouvelle classe thérapeutique dans le traitement de la migraine. Ils agissent comme antagonistes du récepteur CGRP (peptide lié au gène de la calcitonine), un neuropeptide impliqué dans la physiopathologie de la migraine. Le CGRP joue un rôle crucial dans la dilatation des vaisseaux sanguins et est également associé à

l'inflammation des artères méningées lorsqu'il est produit en excès. Le CGRP se lie à son récepteur et facilite la transmission des signaux de douleur, ce qui contribue aux symptômes typiques de la migraine, tels que les maux de tête, la sensibilité à la lumière et au bruit, ainsi que les nausées et les vomissements.

Le rimégépant agit en bloquant spécifiquement ces récepteurs CGRP, empêchant ainsi le peptide de déclencher la cascade inflammatoire et vasodilatatrice responsable des crises migraineuses. Contrairement aux anticorps monoclonaux anti-CGRP qui sont administrés par injection ou perfusion, les gépants sont disponibles sous forme de comprimés. Ils correspondent donc à une alternative orale qui peut être utilisée à la fois pour le traitement aigu des crises et pour la prévention de la migraine. Cette caractéristique rend les gépants particulièrement attrayants pour les patients qui préfèrent des traitements moins invasifs ou qui ne répondent pas aux triptans, notamment ceux à risque vasculaire.

Par ailleurs, les gépants sont généralement bien tolérés avec peu d'effets secondaires, ce qui les rend adaptés à une utilisation régulière. Toutefois, leur introduction sur le marché français est attendue mais freinée par leur coût élevé et l'absence de remboursement, une situation qui limite leur accessibilité pour de nombreux patients. En dépit de ces défis, le rimégépant et d'autres gépants offrent des espoirs de traitement renouvelés pour les personnes souffrant de migraines fréquentes ou sévères, et permettent un enrichissement de l'arsenal thérapeutique disponible aux patients.(45)

2.2.6. Les traitements non médicamenteux

La prise en charge médicamenteuse de la migraine est la solution essentielle pour les patients. Cependant, les traitements non médicamenteux jouent également un rôle croissant dans la gestion et la prévention des crises migraineuses. Ces approches peuvent aller de la simple modification du mode de vie à la thérapie comportementale et offrent aux patients des stratégies complémentaires aux traitements traditionnels. Elles visent à réduire la fréquence et la gravité des migraines.

2.2.6.1. Gestion du stress et modification du mode de vie

La migraine est une condition multifactorielle et les facteurs environnementaux et comportementaux jouent un rôle important dans sa prise en charge. Intégrer des techniques de gestion du stress comme la relaxation musculaire, la méditation et la respiration profonde, sans oublier des modifications du mode de vie telles qu'une alimentation équilibrée, un sommeil régulier et une activité physique modérée, peut permettre aux patients de réduire les déclencheurs potentiels de la migraine et améliorer leur qualité de vie. Ces approches, combinées à une compréhension des autres facteurs de risque de la migraine tels que les fluctuations hormonales, l'âge et les facteurs déclencheurs environnementaux, correspondent à une approche holistique et personnalisée pour une prise en charge plus efficace de la migraine.

2.2.6.2. Thérapies physiques

Les thérapies physiques ont pour objectif de soulager la douleur, améliorer la fonctionnalité et prévenir les crises migraineuses à long terme. Des techniques telles que la physiothérapie, l'ostéopathie, la chiropratique et l'acupuncture ont démontré leur efficacité dans la prise en charge de la migraine. Une étude clinique publiée en 2017 a évalué l'efficacité de la thérapie manipulative spinale chiropratique (CSMT) dans le traitement des migraines. Cet essai contrôlé randomisé, en aveugle unique, incluait 104 participants répartis en trois groupes : CSMT, placebo (manipulation factice) et contrôle (pas d'intervention). Les résultats ont montré que la CSMT réduit de manière significative le nombre de jours de migraine et l'intensité de la douleur par rapport au groupe témoin. L'étude a déterminé que la CSMT est un traitement efficace pour réduire la fréquence et la sévérité des migraines.(46)

L'acupuncture est une technique thérapeutique issue de la médecine traditionnelle chinoise qui consiste à insérer de fines aiguilles en des points précis du corps, appelés points d'acupuncture. L'acupuncture est utilisée pour traiter une variété de problèmes de santé, notamment les douleurs chroniques, les migraines, et les troubles fonctionnels. Cette pratique a également été associée à une diminution significative de la fréquence et de la sévérité des migraines. Selon une revue Cochrane publiée en 2016 qui a examiné l'efficacité de l'acupuncture dans le traitement des céphalées de tension, les chercheurs ont passé en revue une série d'essais randomisés comparant l'acupuncture à diverses autres interventions telles que les soins habituels, le traitement des céphalées aiguës uniquement ou des placebos comme le "sham" acupuncture (acupuncture factice). Les résultats montrent que l'acupuncture est plus efficace

que l'absence de traitement prophylactique ou que les soins habituels, mais aussi plus efficace que le "sham" acupuncture dans la réduction de la fréquence des céphalées de tension. (47)

Les thérapies physiques vont agir en réduisant les tensions musculaires, en corrigeant les désalignements vertébraux et en modulant la perception de la douleur. En agissant sur ces différents aspects physiologiques et neurologiques, elles fournissent aux patients d'autres d'options thérapeutiques pour mieux gérer leurs migraines.

2.2.6.3. Approche comportementale

Les thérapies comportementales offrent une approche prometteuse dans la gestion de la migraine en ciblant les schémas de pensée et de comportement qui peuvent influencer la fréquence et la sévérité des crises. On cite par exemple la thérapie cognitivo-comportementale également nommée TCC. Cette méthode agit en aidant les patients à identifier et à modifier les pensées négatives, les comportements d'évitement et les schémas de stress qui peuvent déclencher ou aggraver les migraines. En permettant aux patients de développer des compétences d'adaptation et des stratégies d'auto-gestion, la TCC offre une approche holistique de la prise en charge de la migraine.

2.2.6.4. Biofeedback

Le biofeedback, une technique de modification du comportement, offre une approche innovante dans la gestion de la migraine en permettant aux individus de prendre conscience et de contrôler leurs réponses physiologiques, telles que la tension musculaire et la fréquence cardiaque, pour réduire la fréquence et l'intensité des crises. Cette méthode repose sur le principe que la prise de conscience et le contrôle volontaire de ces fonctions corporelles peuvent aider à réduire la réponse au stress et la sensibilité aux déclencheurs de la migraine.

Le biofeedback a été développé dans les années 1960 par Neal Miller et John Basmajian, qui ont été parmi les premiers à explorer les possibilités de régulation volontaire des fonctions physiologiques. Une étude menée par William J Mullally, Kathryn Hall et Richard Goldstein et publiée en 2009 dans le *Pain Physician* apporte des informations sur l'efficacité de cette

technique. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé incluant 64 patients souffrant de migraines et/ou de céphalées de tension. Cette étude compare l'efficacité du biofeedback avec celle des simples techniques de relaxation. Les résultats ont montré que les patients ayant suivi des techniques de relaxation de base avec une éducation sur la théorie de la douleur ont connu une diminution statistiquement significative de la fréquence et de la sévérité des migraines jusqu'à 36 mois. Cependant, le biofeedback n'a pas apporté de bénéfices supplémentaires en termes de réduction des migraines par rapport aux techniques de relaxation simples. L'étude souligne les défis liés à l'observance des patients, ainsi que les coûts et le temps nécessaire pour le biofeedback. L'étude remet donc en question l'efficacité du biofeedback par rapport aux simples techniques de relaxation dans le traitement des migraines et des céphalées de tension chez les adultes.(48)

3. Les anticorps anti-CGRP : un traitement innovant contre la migraine

3.1. Rappels en immunologie

Le système immunitaire est un ensemble complexe de cellules, tissus et organes qui interagissent pour protéger le corps contre les agents pathogènes et les substances étrangères. Parmi ses éléments clés, les anticorps, produits par les lymphocytes B, jouent un rôle fondamental dans la réponse immunitaire adaptative, permettant de cibler spécifiquement des antigènes, tels que ceux de bactéries ou virus, pour neutraliser les menaces ou marquer les agents pathogènes pour une élimination ultérieure par d'autres cellules immunitaires.(49)

Contrairement à l'immunité innée, qui est rapide et non spécifique, l'immunité adaptative est capable de reconnaître et de cibler spécifiquement les antigènes des agents pathogènes, en développant des réponses spécialisées et durables. Les lymphocytes B produisent des anticorps capables de se lier à des antigènes spécifiques, les neutralisant ou facilitant leur élimination. C'est ce mécanisme de ciblage par anticorps qui est exploité par les traitements innovants anti-CGRP, conçus pour inhiber l'activité du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), un acteur majeur dans les processus migraineux.(50)

3.2. Mécanisme d'action des anti-CGRP

Le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) est un neuropeptide central dans la physiopathologie de la migraine, reconnu pour son rôle dans la vasodilatation et la transmission du signal de la douleur. Pendant les crises migraineuses, des niveaux élevés de CGRP ont été observés dans le plasma, la salive et le liquide lacrymal des patients. Ces niveaux reviennent à la normale une fois les symptômes soulagés. Une perfusion intraveineuse de CGRP peut même déclencher une crise migraineuse chez des individus sensibles, ce qui confirme son effet dans les mécanismes migraineux.

Le CGRP agit dans le système trigéminovasculaire. Il est libéré des fibres nerveuses le long des artères méningées et cérébrales ainsi que dans le ganglion trigéminal. Le CGRP engendre une inflammation neurogène dans les méninges. Il s'agit d'un processus qui sensibilise les nocicepteurs (récepteurs de la douleur) et participe ainsi à l'apparition de la douleur migraineuse. Par ailleurs, le CGRP traverse difficilement la barrière hémato-encéphalique malgré sa présence dans certaines régions du système nerveux central impliquées dans la migraine. Cela suggère que son rôle est prédominant dans les structures périphériques, en particulier dans le ganglion trigéminal qui se trouve en dehors de la barrière hémato-encéphalique.

Les traitements anti-CGRP actuellement disponibles ciblent le CGRP lui-même ou son récepteur afin de bloquer la transmission de la douleur et la vasodilatation associées aux crises migraineuses. Ces anticorps monoclonaux présentent des profils de liaison et des mécanismes d'action spécifiques.

Erenumab est un anticorps monoclonal humain qui cible spécifiquement le récepteur du CGRP (CGRP-R), principalement présent dans le ganglion trigéminal. En se liant de manière sélective et compétitive au récepteur, Erenumab bloque l'activation du CGRP sans perturber les autres récepteurs de la famille des calcitonines. Cette inhibition spécifique vise à limiter les réponses neurologiques médiées par le CGRP, et contribue ainsi à la diminution de la fréquence et de l'intensité des migraines. (51)

Fremanezumab est un anticorps monoclonal qui se lie directement au CGRP, bloquant ses deux isoformes, α - et β -CGRP, et empêchant ainsi leur interaction avec le récepteur CGRP-R. Bien que le mécanisme exact ne soit pas complètement élucidé, il est supposé que Fremanezumab réduit l'activité neuronale dans le ganglion trigéminal et atténue les crises migraineuses en limitant l'inflammation neurogène qui sensibilise les nocicepteurs. (52)

Galcanezumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 qui se lie de manière spécifique au CGRP, inhibant ainsi sa capacité à activer son récepteur. Grâce à sa forte affinité pour le CGRP, Galcanezumab empêche la libération du peptide dans le système trigéminovasculaire, réduisant ainsi l'effet nociceptif du CGRP et les symptômes de la migraine. Contrairement aux anticorps non spécifiques, Galcanezumab ne se lie pas aux autres membres de la famille des calcitonines, limitant ainsi les effets hors cible. (53)

Eptinezumab est un anticorps recombinant de type IgG1 qui se lie aux deux isoformes du CGRP avec une très haute affinité, empêchant ainsi l'activation des récepteurs CGRP-R et l'initiation des cascades physiopathologiques associées aux migraines. En raison de sa grande sélectivité, Eptinezumab agit uniquement sur le CGRP sans affecter d'autres neuropeptides apparentés. Cela en fait un agent efficace pour prévenir les migraines, particulièrement chez les patients ne répondant pas aux traitements conventionnels. (54)

Les anti-CGRP offrent un profil de sécurité notable, en grande partie parce qu'ils n'entraînent pas de vasoconstriction, contrairement aux triptans, ce qui les rend sûrs pour les patients à risque de maladies cardiovasculaires. Leur action ciblée sur le CGRP-R et le CGRP lui-même dans le système trigéminovasculaire suggère que leur efficacité repose principalement sur des mécanismes périphériques, renforçant ainsi leur profil d'innocuité et efficacité pour un traitement prophylactique de la migraine.(55)

Ces traitements anti-CGRP partagent tous l'objectif de moduler les effets du CGRP dans la migraine, mais ils se distinguent par leurs cibles (récepteur ou ligand), leurs profils de liaison et leurs modes d'administration. Les anticorps monoclonaux, administrés mensuellement ou trimestriellement, offrent une alternative durable aux traitements quotidiens, et constituent une avancée significative dans la prise en charge des migraines chroniques et réfractaires.

3.3. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est un des domaines de la pharmacologie. Elle va s'intéresser principalement aux processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination des médicaments dans l'organisme. Ces données informent comment les substances thérapeutiques interagissent avec le corps influençant leur efficacité et leur sécurité d'utilisation.

L'Erenumab démontre une cinétique complexe. Son absorption sous-cutanée toutes les 4 semaines est linéaire à des doses thérapeutiques mais sa saturation au niveau du récepteur induit une cinétique non linéaire. Cette particularité impacte la biodisponibilité et la durée d'action du médicament, avec des pics sériques atteints en 4 à 6 jours et une demi-vie effective de 28 jours.(51)

Le Fremanezumab, également administré par voie sous-cutanée, présente une absorption plus progressive avec des concentrations maximales atteintes entre 5 et 7 jours. Son état d'équilibre nécessite environ 6 mois d'administration régulière, ce qui suggère une stratégie thérapeutique à long terme. Métabolisé en petits peptides et acides aminés, sa demi-vie est estimée à 30 jours.(52)

Le Galcanezumab se distingue par une absorption rapide après administration sous-cutanée, avec des pics sériques observés en seulement 5 jours. Son élimination, principalement par le catabolisme en peptides et acides aminés, est caractérisée par une demi-vie de 27 jours.(53)

Enfin, l'Eptinezumab, administré par perfusion intraveineuse, garantit une biodisponibilité maximale dès la première dose, avec une demi-vie d'élimination d'environ 27 jours. Cette modalité d'administration permet un contrôle pharmacocinétique plus précis.(54)

Malgré ces différences de pharmacocinétique observés entre ces traitements anti-CGRP, ils partagent des caractéristiques communes. Leur administration sous-cutanée, à l'exception de l'Eptinezumab, engendre une absorption relativement lente, tandis que leurs demi-vies prolongées permettent pour les patients de bénéficier d'intervalles d'administration plus étendus qui simplifie la prise en charge.

3.4. Commercialisation des anti-CGRP

3.4.1. ERENUMAB (AIMOVIG®)

La commercialisation de l'erenumab sous le nom Aimovig a débuté aux Etats-Unis. Une demande de licence biologique (BLA) a été soumise à la FDA en mai 2017 pour l'erenumab dans la prévention des migraines chez les patients souffrant de quatre jours ou plus de migraine par mois. L'erenumab, sous forme d'injection sous-cutanée mensuelle de 70 mg ou 140 mg a été approuvé en mai 2018. En mars 2019, la FDA a approuvé le dosage supplémentaire de 140 mg/ml via un auto injecteur à dose unique.

En mars 2017 en Europe, une première demande d'examen accéléré de mise sur le marché d'erenumab s'est vu rejetée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Cependant, une autre demande de mise sur le marché soumise en mai 2017 a été acceptée pour examen en juin 2017. En mai 2018, le CHMP a recommandé l'approbation de l'erenumab pour le traitement des migraines chez les adultes ayant au moins quatre jours de migraine par mois. La Commission européenne a officiellement approuvé le médicament en juillet 2018, et la commercialisation a commencé peu après dans plusieurs pays européens, dont le Royaume-Uni, l'Allemagne, la France. Le processus de remboursement dans toute l'Europe s'est poursuivi tout au long de l'année suivante. (56)

3.4.2. GALCANEZUMAB (EMGALITY®)

La commercialisation de galcanezumab sous le nom d'Emgality par Eli Lilly, a commencé aux États-Unis. Galcanezumab a été approuvé par la FDA en septembre 2018 pour le traitement préventif des migraines chez les adultes, avec un lancement en octobre 2018. En juin 2019, il a également été approuvé pour le traitement des céphalées en grappe épisodiques devenant ainsi le premier traitement de ce type à être approuvé pour cette indication.

En Europe, galcanezumab a été approuvé en novembre 2018 pour la prophylaxie des migraines chez les adultes souffrant d'au moins quatre jours de migraine par mois. Le médicament a été

lancé dans l'Union européenne au premier trimestre 2019. Cependant, les démarches pour obtenir l'approbation en Europe pour le traitement des céphalées en grappe épisodiques ont échoué en février 2020, lorsque le CHMP de l'EMA a émis un avis négatif.(57)

3.4.3. FREMANEZUMAB (AJOVY®)

La commercialisation de fremanezumab, vendu sous le nom d'Ajovy, a été menée par Teva, suite à l'acquisition de Labrys. En septembre 2018, fremanezumab a été lancé aux États-Unis pour la prévention de la migraine. En Europe, en février 2018, l'EMA a accepté d'examiner une demande d'autorisation de mise sur le marché Fremanezumab dans la prévention de la migraine épisodique et chronique chez les adultes. En avril 2019, la Commission européenne a approuvé le médicament sous forme de solution injectable à 225 mg en seringue pré-remplie pour les options de dosage trimestriel (675 mg en trois injections) et mensuel (225 mg en une injection) pour la prophylaxie de la migraine chez les adultes ayant au moins quatre jours de migraine par mois. L'approbation était applicable à tous les États membres de l'UE ainsi qu'à l'Islande, la Norvège et le Liechtenstein. (58)

3.4.4. EPTINEZUMAB (VYEPTI®)

La commercialisation de l'eptinezumab, sous le nom de Vyepti, par H. Lundbeck A/S, suite à l'acquisition d'Alder Biopharmaceuticals, a été marquée par une série d'approbations internationales pour diverses indications. Aux États-Unis, l'eptinezumab a été approuvé par la FDA en février 2020 pour le traitement préventif des migraines chez les adultes, avec un lancement en avril 2020.

En Europe, l'eptinezumab a été approuvé en janvier 2022 pour la prophylaxie des migraines chez les adultes souffrant d'au moins quatre jours de migraine par mois, sur la base des données des essais de phase III PROMISE 1 et PROMISE 2.(59)

3.5. Recommandation d'utilisation

3.5.1. ERENUMAB (AIMOVIG®)

Aimovig® (erenumab) est un traitement utilisé pour la prévention des migraines chez les adultes qui souffrent d'au moins 4 jours de migraine par mois. Il est administré par injection sous-cutanée à l'aide d'un stylo prérempli. Il est disponible en deux dosages : 70 mg et 140 mg. La dose initiale recommandée est généralement de 70 mg toutes les 4 semaines, mais pour certains patients, une dose plus élevée de 140 mg, administrée sous la forme de deux injections de 70 mg ou une seule injection de 140 mg, pourrait être plus appropriée.

Les patients peuvent se faire les injections eux-mêmes après avoir reçu une formation adéquate par un professionnel de santé. Les injections peuvent être réalisées dans l'abdomen, la cuisse ou la partie extérieure du bras (si l'injection est effectuée par un tiers).

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 3 mois avant d'évaluer son efficacité, et une décision de continuer ou non le traitement doit être prise en concertation avec le médecin traitant. Aimovig ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents, car son utilisation n'a pas été étudiée dans ces groupes d'âge.(60)

3.5.2. GALCANEZUMAB (EMGALITY®)

Emgality® (galcanezumab) est un traitement préventif des migraines chez les adultes qui souffrent d'au moins 4 jours de migraine par mois. Ce médicament est administré par injection sous-cutanée via un stylo prérempli de 120 mg. Le traitement débute avec une dose de charge de 240 mg (soit deux injections de 120 mg) suivie de la dose d'entretien de 120 mg une fois par mois.

Emgality est un traitement destiné à une utilisation à long terme. Les patients doivent être évalués après plusieurs mois de traitement afin de déterminer l'efficacité du médicament.(61)

3.5.3. FREMANEZUMAB (AJOVY®)

Ajovy® (fremanezumab) est utilisé pour la prévention des migraines chez les adultes qui souffrent d'au moins 4 jours de migraine par mois. Ce médicament est administré par injection sous-cutanée et se présente sous la forme de seringues préremplies ou de stylos injecteurs contenant chacun 225 mg de fremanezumab.

Deux schémas posologiques sont possibles :

- Une injection de **225 mg** une fois par mois
- Trois injections consécutives de **225 mg** (675 mg au total) tous les trois mois

Les injections doivent être réalisées dans des zones du corps telles que l'abdomen, la cuisse ou le bras, en évitant les zones présentant des rougeurs, des indurations ou des ecchymoses. Le patient ou un soignant peut effectuer l'injection après avoir été correctement formé par un professionnel de santé.

Le traitement par Ajovy est bien toléré, avec des effets indésirables fréquents tels que des douleurs, des rougeurs ou un durcissement au site d'injection. D'autres effets moins courants incluent des réactions allergiques. Il est important de conserver Ajovy au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, et de ne pas le congeler. Il peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pour une période maximale de 7 jours.(62)

3.5.4. EPTINEZUMAB (VYEPTI®)

Vyepti® (eptinezumab) est un traitement préventif des migraines destiné aux adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Ce médicament est administré par perfusion intraveineuse, toutes les 12 semaines. La dose initiale recommandée est de 100 mg par perfusion, mais en fonction de la réponse clinique, une dose plus élevée de 300 mg peut être envisagée.

La perfusion de Vyepti dure environ 30 minutes, et le médicament commence à réduire les jours de migraine dès le lendemain de l'administration. Le traitement est bien toléré dans l'ensemble, avec des effets indésirables les plus fréquents tels que des infections des voies respiratoires supérieures et des réactions d'hypersensibilité. Une surveillance est recommandée

pour prévenir et gérer ces effets. Le traitement doit être administré sous la supervision d'un professionnel de santé ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des migraines.(63)

3.5.5. Accès au marché en France

L'accès au marché des traitements anti-CGRP en France, incluant Aimovig, Emgality, Ajovy et Vyepti, a été marqué par des obstacles liés à leur évaluation par la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS). Le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) ont joué un rôle crucial dans leur remboursement et prix.

1. SMR et accès au remboursement : Le SMR évalue l'utilité d'un médicament en termes de bénéfice clinique. Pour Aimovig, Emgality, Ajovy, et Vyepti, le SMR est jugé important chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques. Cependant, pour les autres patients (en dehors de ces critères), le SMR est considéré insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale. Cela signifie que ces médicaments ne sont pas remboursés pour la majorité des patients migraineux, limitant l'accès aux traitements en dehors des critères stricts.
2. ASMR et l'impact sur le prix : L'ASMR compare l'innovation apportée par un nouveau médicament par rapport aux traitements existants. Pour Aimovig, Emgality, Ajovy, et Vyepti, l'ASMR a été évaluée comme inexistante (ASMR V), indiquant que ces traitements n'apportent pas d'amélioration majeure par rapport aux alternatives. Cette évaluation a un impact direct sur leur prix, car sans ASMR, les autorités de santé ne considèrent pas ces traitements comme justifiant un prix élevé ou un remboursement généralisé.

Bien que ces traitements représentent une avancée thérapeutique importante pour les migraines sévères, leur évaluation modérée ou insuffisante par la HAS limite leur remboursement et rendent difficile l'accès à ces médicaments pour de nombreux patients. Avec un prix annuel

situé à 4200€, de nombreux patients ne pourront donc jamais accéder à ces traitements innovants. Cette inégalité d'accès aux soins entraîne une diminution de la qualité de vie de des patients migraineux alors même que des solutions existent pour réduire leur souffrance.(64)

Partie 2 : Efficacité des anticorps anti-CGRP en vie réelle : Analyse de la bibliographie

I. Contexte

Cette étude a été réalisée dans un contexte où la migraine, maladie chronique invalidante, reste sous-estimée dans les discussions de santé publique, malgré des répercussions significatives sur la qualité de vie des patients migraineux et sur l'ensemble de la société. Le choix de ce sujet de recherche est motivé par mon intérêt personnel pour cette pathologie, notamment en raison des expériences de plusieurs personnes de mon entourage qui en souffrent. Ces observations m'ont permis de réaliser à quel point la migraine est souvent minimisée ou confondue avec de simples maux de tête, alors qu'elle peut être particulièrement handicapante au quotidien. Un de mes objectifs, à travers cette thèse, est de contribuer à la sensibilisation à cette maladie, trop souvent négligée.

Cette étude a été réalisée dans le cadre de la mise sur le marché de quatre anticorps anti-CGRP (érenumab, galcanezumab, frémanésumab, et éptinésumab), qui représentent une avancée thérapeutique majeure pour les patients migraineux. Ces traitements ciblent spécifiquement le CGRP, une molécule clé impliquée dans les mécanismes physiopathologiques de la migraine. Cependant, malgré leur efficacité démontrée dans les essais cliniques, aucun de ces traitements n'est actuellement remboursé en France. Ce manque de remboursement constitue un obstacle pour de nombreux patients, surtout ceux dont la migraine est sévère et pour lesquels ces médicaments pourraient représenter une solution de dernier recours. Ce contexte industriel, caractérisé par la mise sur le marché de ces médicaments sans prise en charge financière par les autorités de santé, souligne un enjeu de santé publique majeur auquel cette étude souhaite également contribuer.

Étant seule à réaliser ce travail de recherche, j'ai pris en charge l'ensemble des étapes de cette étude, depuis la collecte des données bibliographiques jusqu'à l'analyse des résultats des études en vie réelle sur les anticorps anti-CGRP. Mon implication est motivée par la volonté de mieux comprendre les différences entre les résultats obtenus dans les essais cliniques et ceux observés dans la pratique quotidienne, un aspect souvent négligé dans les discussions sur l'efficacité des

traitements. Cette démarche reflète une préoccupation non seulement scientifique, mais également éthique, avec l'espoir de faire avancer le débat autour de la prise en charge des patients souffrant de migraine et de l'accès aux traitements innovants en France.

En somme, ce travail s'inscrit dans un contexte où l'innovation thérapeutique progresse rapidement, mais où la reconnaissance de la migraine comme une maladie chronique sérieuse et l'accès aux traitements efficaces restent encore insuffisants. Mon étude vise à apporter des éclairages nouveaux sur l'efficacité des traitements anti-CGRP, tout en plaidant pour une meilleure prise en charge des traitements innovants pour les patients.

III. Introduction

En 2019, l'erenumab (AIMOVIG®) est le premier traitement par anti-CGRP à être commercialisé en France.(65) Les essais cliniques ayant servi à démontrer l'efficacité et la sécurité des traitements anti-CGRP ont été réalisés dans un environnement contrôlé et suivant un protocole défini. Le cadre réglementé des études cliniques restreint les connaissances sur l'utilisation de la molécule. Bien souvent, les données que nous apportent une utilisation en vie réelle des molécules ne sont pas retrouvées pendant les essais cliniques.

Les données que nous apportent l'utilisation en vie réelle peuvent notamment amener à découvrir de nouvelles indications ou un nouveau moyen d'administration du médicament. Les données de vie réelles peuvent également apporter des précisions sur l'efficacité et la sécurité du produit. Enfin, des utilisations hors AMM peuvent aussi être mise en avant par des données de vie réelles. Une analyse des données de vie réelles a donc été menée afin de d'étudier les apports de l'utilisation en vie réelles des anti-CGRP.

IV. Matériels et méthodes

L'analyse de la bibliographie a été faite en 2 étapes : La recherche des résultats des études de phase 3 des traitements anti-CGRP dans la migraine puis la recherche d'études de vie réelles menées avec les traitements anti-CGRP.

Concernant la recherche des études de vie réelles sur les traitements anti-CGRP dans la migraine, une analyse bibliographique a été menée en utilisant 3 moteurs de recherche de données scientifiques :

1. PUBMED MEDLINE : PubMed® comprend plus de 36 millions de citations de littérature biomédicale provenant de MEDLINE, de revues de sciences de la vie et de livres en ligne. Les citations peuvent inclure des liens vers le contenu intégral de PubMed Central et des sites web des éditeurs.(66)
2. EMBASE : La couverture des journaux par Embase remonte à 1947, avec des archives historiques incluses dans Embase Classic. Embase compte 44,7 millions d'enregistrements, avec une moyenne de 8 000 nouvelles entrées par jour et plus de 12 millions d'enregistrements qui ne figurent pas dans MEDLINE. Il y a 3 293 journaux uniques à Embase et 8 451 journaux actuellement publiés, y compris les titres de MEDLINE. Embase comprend également 4,8 millions de résumés de conférences provenant de 15 117 conférences. Emtree, le thesaurus d'Embase, contient 97 486 termes préférés avec 509 372 synonymes, 64 sous-rubriques de médicaments, 14 sous-rubriques de maladies et 4 sous-rubriques de dispositifs.(67)
3. WEB OF SCIENCE : La base de données Web of Science est une plateforme d'information scientifique et technique gérée par Clarivate. Elle a été créée en 1997 et donne accès à six bases de données bibliographiques. Web of Science contient des références bibliographiques dans divers domaines, allant de l'informatique et la médecine à l'histoire et la psychologie. Elle comprend plus de 20 000 périodiques, 100 000 livres, et plus de 8 millions de communications dans des actes de conférences. Les articles les plus anciens remontent à 1900.(68)

La période de recherche utilisée pour les 3 bases scientifiques est la suivante : de 20 août 2018 au 20 août 2024. Le 20 août 2018 correspondant à la date d'obtention de l'AMM de l'erenumab, et donc date à partir de laquelle les données de vie réelles ont commencé à être récoltées. La date du 20 août 2024, date de fin de la recherche, a été choisie de manière à obtenir une période d'étude sur au moins une année pour la plus récente molécule, l'eptinezumab ayant obtenu son AMM européenne en janvier 2022.

Les critères de recherche utilisés sont la mention des mots « erenumab » ou « galcanezumab » ou « fremanezumab » ou « eptinezumab » ou « anti-CGRP » et « real » et « migraine » dans le titre des publications afin d'obtenir un nombre d'articles analysable.

Il est possible qu'une même étude puisse être retrouvée sur plusieurs bases de recherche. Afin d'éviter des doublons, une recherche de doublons a été conduite afin de ne comptabiliser chaque étude une seule fois.

Les études ne comportant pas de données de vie réelles portant sur l'efficacité des traitements anti-CGRP, les études payantes et les études en langues étrangères sauf en anglais ont été écartées de l'analyse.

Les résultats de phase 3 des traitements anti-CGRP ont été retrouvés via les moteurs de recherche PUBMED MEDLINE et *Clinical Trials*. *ClinicalTrials.gov* est une base de données internationale contenant des informations détaillées sur des études cliniques en cours ou terminées dans le monde entier, couvrant un large éventail de maladies et de traitements. Elle fournit des descriptions d'essais cliniques, y compris les objectifs, les critères d'inclusion, les phases de l'étude, les résultats attendus et des informations sur les sponsors et les investigateurs.

V. Résultats

V.1. Analyse des résultats issues des essais cliniques de Phase 3

Les études cliniques de phase 3 sont des études primordiales et nécessaires qui ont permis l'entrée sur le marché des anticorps anti-CGRP dans la prise en charge de la migraine. Ces études, menées dans un environnement rigoureusement contrôlé, permettent de recueillir des données sur l'efficacité et sur les effets indésirables des traitements. Toutefois, il est nécessaire de garder à l'esprit que les conditions de vie réelle peuvent différer des conditions contrôlées des essais cliniques de phase 3 encadrée par des protocoles et règles strictes d'inclusion et d'exclusion. En effet, des facteurs tels que la diversité des patients, les comorbidités ou encore l'adhérence au traitement peuvent influencer les résultats observés dans la pratique quotidienne. Le tableau ci-dessous résume les principales études de phase 3 réalisées avec les anticorps anti-CGRP dans la migraine, mettant en évidence les résultats clés, notamment la réduction significative du nombre de jours de migraine par mois (MMD) par rapport au placebo. Ces résultats fournissent une base solide pour comparer les effets observés en vie réelle, qui seront abordés dans les sections suivantes.

Étude	ARISE (69)	STRIVE (70)	EVOLVE-2 (71)	REGAIN (71)	HALO CM (72)	HALO EM (72)	PROMISE 1 (73)	PROMISE 2 (73)
Type	Phase III, double-aveugle, randomisé	Phase III, double-aveugle, randomisé	Phase III, double-aveugle, randomisé	Phase III, double-aveugle, randomisé	Phase III, double-aveugle, randomisé, en groupe parallèle	Phase III, randomisé, double-aveugle, en groupe parallèle	Phase III, randomisé, double-aveugle, en groupe parallèle	Phase III, randomisé, double-aveugle, en groupe parallèle
Population de patient	577 patients avec migraines épisodeques	955 patients avec migraines épisodeque	825 patients avec migraines épisodeques	1113 patients avec migraines chronique	1130 patients avec migraines chroniques	875 patients avec migraines épisodeques	888 patients avec migraine épisodeque fréquentes	1072 patients avec migraines chroniques
Date de début	Juillet 2015	Juillet 2015	Janvier 2016	Janvier 2016	Mars 2016	Mars 2016	Septembre 2015	Novembre 2016
Date de fin	Juillet 2016	Septembre 2016	Mars 2017	Mars 2017	Avril 2017	Avril 2017	Février 2018	Juin 2018
Dosage	Erenumab 70 mg ou 140 mg mensuel, par voie sous-	Erenumab 70 mg ou 140 mg mensuel, sous-	Galcanezumab 120 mg ou 240 mg mensuel,	Galcanezumab 120 mg ou 240 mg mensuel,	Fremanezumab sous-cutanée, mensuel ou	Fremanezumab sous-cutanée, mensuel ou	Eptinezumab 30, 100 ou 300 mg, par voie intraveineuse	Eptinezumab 100 ou 300 mg, par voie intraveineuse

	cutanée vs. placebo	cutanée vs. placebo	sous-cutanée vs. placebo	sous-cutanée vs. placebo	trimestriel vs. placebo	trimestriel vs. placebo	toutes les 12 semaines vs. placebo	toutes les 12 semaines vs. placebo
Critère principal d'évaluation	Variation du nombre de jours de migraine mensuel entre l'inclusion et le dernier mois de traitement de la phase en double-aveugle de 12 semaines.	Variation du nombre de jours de migraine mensuel entre l'inclusion et les 3 derniers mois de traitement de la phase en double-aveugle de 24 semaines	Variation moyenne du nombre de jours de migraine mensuel au cours de la période de traitement en double aveugle de 6 mois par rapport à l'inclusion	Variation moyenne du nombre de jours de migraine mensuel au cours de la période de traitement en double aveugle de 3 mois par rapport à l'inclusion	Variation moyenne du nombre mensuel de jours de céphalées d'intensité au moins modérée entre l'inclusion et la période de 12 semaines	Variation du nombre moyen du nombre de jours mensuels de migraine entre l'inclusion et la période de 12 semaines	Variation moyenne du nombre de jours mensuels de migraine entre l'inclusion et la période de 12 semaines suivant la 1ère administration	Variation moyenne du nombre de jours mensuels de migraine entre l'inclusion et la période de 12 semaines suivant la 1ère administration

Résultats clés	Augmentation significative du nombre de patients atteignant une réduction ≥ 50 % des jours avec migraine par mois par rapport au placebo.	Réduction significative moyenne des jours de migraine par mois sur 12 mois : -4,2 jours pour 70 mg et -4,6 jours pour 140 mg à la semaine 52, indépendamme nt du traitement initial.	Réduction significative du nombre de jours avec céphalées migraineuses par mois avec les deux doses (120 mg : 4,3 jours, 240 mg : 4,2 jours) par rapport au placebo (2,3 jours).	Réduction significative du nombre de jours avec céphalées migraineuses par mois avec les deux doses (120 mg : 4,8 jours, 240 mg : 4,6 jours) par rapport au placebo (2,7 jours).	Réduction significative du nombre de jours avec céphalées par mois : -2,1 jours (dose mensuelle) et - 1,8 jours (dose trimestrielle) contre -0 jours avec le placebo.	Réduction significative du nombre de jours de migraine par mois : -1,5 jours (dose mensuelle) et - 1,3 jours (dose trimestrielle) par rapport au placebo.	Réduction significative du nombre de jours avec migraine par mois : -3,9 jours (100 mg) et -4,3 jours (300 mg) contre -3,2 jours avec le placebo.	Réduction significative du nombre de jours avec migraine par mois : -8,2 jours (300 mg), -7,7 jours (100 mg) contre -5,6 jours avec le placebo
----------------	--	--	---	---	--	--	---	--

Tableau 2 : Récapitulatifs des études données de Phase 3 des traitements anti-CGRP dans la migraine

V.2. Analyse bibliographique des données de vie réelle

Les recherches sur les 3 bases de données ont été réalisées le 18 février 2024. Les résultats de la recherche pour chaque plateforme a mis en lumière :

1. PUBMED : un total de 85 articles retrouvés sur la période, dont 55 accessible gratuitement.
2. EMBASE : un total de 190 articles retrouvés sur la période, dont 179 accessibles.
3. WEB OF SCIENCES : un total de 50 articles retrouvés sur la période définie.

Une analyse des doublons a permis de mettre en évidence :

4. PUBMED : sur les 55 articles retrouvés sur la période, 3 doublons ont été retrouvés.
5. EMBASE : sur les 179 articles retrouvés on retrouve 47 doublons
6. WEB OF SCIENCES : sur les 50 articles retrouvés on dénombre 5 doublons.

Ainsi, un total de 284 articles a été relevé sur les 3 moteurs de recherche. En enlevant les doublons sur chaque moteur de recherche, et les articles payants, on dénombre 229 articles.

Parmi ces articles, une analyse des doublons des articles sur les différentes bases de données a été conduite :

- 42 articles se trouvent sur les 3 bases de données soit 86 doublons.
- 10 articles se trouvent à la fois sur les bases PUBMED et EMBASE.
- 2 articles se trouvent à la fois sur les bases EMBASE et WEB OF SCIENCE.
- 2 article se trouve à la fois sur les bases PUBMED et WEB OF SCIENCE.

En retirant les doublons des articles présent plusieurs fois sur les bases de données, on retrouve 128 articles d'intérêt.

Parmi ces 128 articles, 91 sont exclus car ils ne correspondaient pas aux critères d'inclusion de l'étude ou n'étaient pas accessibles dans leur intégralité.

Finalement, on dénombre 37 articles d'intérêt portant sur les sujets suivants : efficacité, sécurité et tolérance des traitements anti-CGRP dans la migraine.

Les résultats d'efficacité de l'erenumab, du galcanezumab et du fremanezumab ont été rapportés respectivement dans 35, 10 et 10 études. Les données en vie réelle de l'eptinezumab n'ont été disponibles que dans deux études.

V.2.1. Caractéristiques des patients

Les études portaient principalement sur des adultes, majoritairement des femmes avec une proportion moyenne de 80,2% (entre 74,7 % et 96 % des participants) et avec un âge moyen situé à 46,5 ans. Le nombre de patients incluent dans les études étaient en moyenne de 269 (entre 20 et 1410 patients). La plupart des patients souffraient de migraines chroniques, bien que certaines études incluaient aussi des personnes ayant des migraines épisodiques (EM) et des céphalées liées à l'abus de médicaments (AM). Ces patients avaient souvent échoué avec plusieurs traitements préventifs antérieurs, ce qui montre bien la complexité et le caractère réfractaire de ces cas.

V.2.2. Résultats d'Efficacité

V.2.2.1. Réduction du nombre de Jours de Migraine et de Céphalées par Mois :

Les études ont systématiquement démontré l'efficacité des anticorps monoclonaux anti-CGRP dans la réduction des jours de migraine mensuel (JMM) et des jours de céphalées mensuel (JCM), validant ainsi leur rôle dans le traitement des migraines chroniques (MC), des migraines épisodiques (ME) et des céphalées dues à un abus médicamenteux (AM). Les taux de réduction variaient, mais étaient globalement significatifs à travers différentes populations, y compris chez les patients avec de multiples échecs thérapeutiques. Par exemple, Lambru et al. (2020) ont rapporté que 60% des patients ont obtenu une réduction de $\geq 30\%$ des JMM et 22% ont observé une réduction d'au moins 75% après six mois, soulignant le potentiel substantiel de l'erenumab chez les cas de MC réfractaire (74). Becker et al. (2023) ont montré que 33,7% des patients ont atteint une réduction de $\geq 50\%$ des JMM en 12 semaines, démontrant les bénéfices précoces de l'erenumab, particulièrement chez les patients ayant un historique de multiples échecs thérapeutiques (75). Maraia et al. (2021) concluent également à l'efficacité en vie réelle de l'erenumab (76). Alsaadi et al. (2022) démontrent quant à eux une réduction de $\geq 50\%$ des

JCM à 6 mois pour la majorité (80%–91%) des patients incluent dans leur étude avec erenumab (77).

Hong et al. (2023) ont analysé l'impact d'un changement de politique de remboursement en Allemagne sur la réponse au traitement par l'érenumab chez les patients migraineux. Leur étude montre qu'en permettant l'accès à l'érenumab après l'échec d'un seul traitement préventif plutôt que plusieurs, comme l'exigeait la politique précédente, le taux de réponse (réduction des jours de migraine mensuels de $\geq 50\%$) augmente significativement. En effet, 63,5 % des patients sous la nouvelle politique ont atteint ce seuil de réduction des JMM au bout de 3 mois, contre seulement 37,7 % pour ceux traités selon l'ancienne politique (78).

Ohtani et al. (2023) ont montré que 55,2% des patients atteignent une réduction supérieure à 50% aux 4^{ème} mois de traitement avec fremanezumab (79). Ashina et al. (2023) démontrent des résultats similaires avec 55.9% des patients atteignant $\geq 50\%$ de réduction des JMM à 6 mois de traitement (80). Cullum et al. (2023) et Barbanti et al. (2023) observent également des réductions significatives des JMM à respective 3 et 6 mois de traitement avec fremanezumab (81,82).

Guerzoni et al. (2023) ont démontré l'efficacité significative du galcanezumab chez des patients souffrant de migraine chronique associée un abus de médicaments. Après 12 mois de traitement, une réduction notable des JMM a été observée ainsi qu'une diminution des jours de prise d'antalgiques (83). Dikmen et al. (2023) obtiennent des résultats similaires pour galcanezumab (84).

Caronna et al. (2021) ont obtenu des résultats similaires, montrant que 63,6% des patients avec AM et 57,5% de ceux sans AM ont atteint une réduction de $\geq 50\%$ des jours de céphalées par mois, indiquant l'efficacité des anti-CGRP dans divers sous-groupes de migraine (85). De Luca et al. (2021) ont observé une réduction de 51,2% de la fréquence des céphalées en seulement un mois, soulignant le bénéfice clinique rapide des thérapies anti-CGRP. De Luca et al. (2021) ont également rapporté un arrêt réussi de l'abus médicamenteux chez 61,3% des patients dès le premier mois, mettant en lumière des améliorations cliniques précoces mais potentiellement transitoires (86). Ces résultats sont cohérents avec d'autres études comme Straube et al. (2021), Overeem et al. (2023), Mahović et al. (2022), Driessen et al. (2022) où une proportion importante de patients a montré des améliorations notables des JMM, démontrant la robustesse de ces médicaments dans les contextes de migraine chronique et épisodique (87) (88) (89) (90).

Bader et al. (2023) ont conclu qu'une réduction de plus de 75 % des jours de migraine mensuels (JMM) a été atteinte chez 58,49 % des patients traités par eptinezumab à 6 mois. L'étude confirme une efficacité en conditions réelles alignée avec les résultats des essais cliniques PROMISE-1 et PROMISE-2 (91).

V.2.2.2. Efficacité à Long Terme :

Si l'efficacité à court terme des anti-CGRP est clairement établie dans les études, la durabilité de ces bénéfices à long terme semble décliner avec le temps dans certains cas. Andreou et al. (2022) ont mis en évidence que bien que 48% des patients aient atteint une réduction de $\geq 30\%$ des JMM à six mois, seulement 23% ont maintenu ce niveau de réponse à 24 mois (92). Cela suggère que, bien que les anti-CGRP anticorps puissent être initialement efficaces, leur efficacité à long terme peut diminuer, nécessitant une évaluation continue et des ajustements potentiels des stratégies thérapeutiques pour les populations avec MC résistante.

Lambru et al. (2020) ont également noté une diminution progressive du nombre de patients atteignant une réduction significative de la fréquence des migraines au fil du temps, ce qui reflète la nécessité d'une surveillance continue et de l'utilisation potentielle de thérapies combinées pour maintenir les bénéfices (74). Vernieri et al. (2021 & 2022) ont rapporté des tendances similaires avec des réductions soutenues des jours de céphalées, mais les taux de patients répondant à $\geq 50\%$ ont légèrement diminué sur les périodes de suivi plus longues, indiquant que la gestion des patients pourrait devoir s'adapter au fur et à mesure que le traitement progresse (93).

V.2.2.3. Taux de Réponse dans les Populations Spécifiques :

Les anti-CGRP ont également été évalués chez des populations spécifiques, incluant celles avec des comorbidités psychiatriques et des niveaux élevés de résistance aux traitements. Vikelis et al. (2023) ont spécifiquement évalué le fremanezumab chez des patients avec des troubles psychiatriques et ont trouvé des réductions significatives des JCM, avec 58,5% des patients avec comorbidités psychiatriques atteignant une réponse de $\geq 50\%$ comparé à 66,6% sans ces conditions. Cela montre la large applicabilité des thérapies anti-CGRP, élargissant leurs bénéfices au-delà des populations typiques de migraine à des profils cliniques plus complexes (94).

De même, des études comme Pilati et al. (2023) ont exploré l'impact des anti-CGRP sur la qualité du sommeil et le chronotype, trouvant que ces médicaments réduisaient non seulement la fréquence des migraines mais amélioraient aussi des conditions associées telles que l'insomnie et les perturbations du rythme circadien, élargissant encore leur utilité clinique (95). Vernieri et al. (2022) ont identifié des facteurs prédictifs de réponse persistante, tels qu'une réponse précoce au traitement, un indice de masse corporelle (IMC) plus bas, et l'efficacité des triptans, qui peuvent aider à adapter les stratégies de traitement en pratique clinique (96).

Scheffler et al. (2024) ont étudié l'efficacité de l'eptinezumab chez des patients ayant déjà reçu un autre traitement anti-CGRP. Ils ont observé une efficacité moindre de l'eptinezumab chez les patients ayant précédemment échoué à répondre à un ou plusieurs traitements anti-CGRP, avec une diminution progressive de la réponse en fonction du nombre d'échecs antérieurs. Plus le patient avait accumulé de tentatives infructueuses avec d'autres anti-CGRP, plus la réponse à l'eptinezumab était faible (97). De manière similaire, Dikmen et al. (2023) ont observé que l'échec à deux traitements préventifs pouvait être un indicateur prédictif de non-réponse au galcanezumab, confirmant ainsi le rôle des antécédents de traitement dans la prédiction de l'efficacité des anti-CGRP.

Guerzoni et al. (2023) ont démontré que les patients présentant un handicap plus élevé au début du traitement avec galcanezumab répondent généralement moins bien que les autres patients (83).

Ornello et al. (2021) ont examiné l'efficacité de l'éreunumab en fonction du sexe et ont conclu qu'il n'y avait aucune différence significative de réponse entre les femmes et les hommes (98). En revanche, Dikmen et al. (2023) ont montré que le fait d'être un homme pouvait constituer entre autres un facteur prédictif de non-réponse au galcanezumab (84).

V.2.2.4. Conclusion :

Globalement, les recherches tendent à soutenir de manière cohérente l'efficacité des anticorps anti-CGRP dans la réduction significative des jours de migraine et de céphalées mensuels. Ces résultats sont probants non seulement pour les migraines chroniques, épisodiques et liées à l'abus médicamenteux, mais également chez des patients aux profils cliniques complexes. Les bénéfices initiaux, bien marqués dans la réduction de la fréquence des migraines, peuvent toutefois décliner dans certaines populations au fil du temps, ce qui met en lumière la nécessité

d'un suivi continu et, le cas échéant, d'ajustements thérapeutiques, notamment pour les patients avec un historique d'échecs multiples aux traitements préventifs.

Les études montrent également l'applicabilité large des thérapies anti-CGRP, même auprès des patients présentant des comorbidités psychiatriques ou d'autres facteurs de risque. Ces traitements démontrent ainsi un potentiel thérapeutique non seulement sur les symptômes migraineux mais aussi sur des aspects de la qualité de vie associés, tels que le sommeil et le rythme circadien, élargissant leur portée clinique.

Enfin, les résultats soulignent le besoin d'études supplémentaires, notamment pour optimiser la gestion à long terme des migraines réfractaires. Explorer des approches thérapeutiques combinées pourrait aider à préserver les gains initiaux des anti-CGRP et à offrir des solutions durables aux patients, en particulier à ceux qui présentent des prédispositions spécifiques influençant leur réponse aux traitements.

V.2.3. Sécurité et Tolérabilité

V.2.3.1. Effets Indésirables :

Le profil de sécurité des anticorps monoclonaux anti-CGRP est globalement favorable à travers les études, avec des effets indésirables (EI) principalement bénins. Le principal effet indésirable rapporté a été la constipation et peut être observée dans plusieurs études. Khalil et al. (2023) ont noté que 50 % des patients ont souffert de constipation, en faisant l'effet secondaire le plus fréquent dans leur cohorte (99). De même, Scheffler et al. (2020) ont constaté une prévalence de la constipation chez 42 % des participants (100), tandis que Pilati et al. (2023) ont rapporté une constipation légère chez 10 % des patients étudiés (95).

Les réactions au site d'injection étaient également fréquemment rapportées. Suzuki et al. (2023) ont rapporté que 9,5 % des patients ont ressenti des réactions légères au site d'injection (101), alors que Takizawa et al. (2022) ont noté ces réactions chez 34,6 % des participants, mettant en évidence une fréquence significative (102). De même, les étourdissements ont été aussi mentionnés dans plusieurs études, dont Kwon et al. (2022), où 8 % des patients en ont fait l'expérience(103).

L'apparition de symptômes pseudo-grippaux était moins courante mais toujours présente, comme observé dans l'étude de McAllister et al. (2021), où ils figuraient parmi les réactions indésirables légères. Les événements indésirables graves ont été globalement assez rares (104). Par exemple, Obach et al. (2023) ont trouvé que seulement 6,6 % des patients avaient arrêté le traitement en raison de problèmes de tolérance, sans préoccupations majeures de sécurité (105). Andreou et al. (2022) ont rapporté que 49 % des patients avaient des EI à six mois, mais ce chiffre a considérablement diminué à 3 % à 24 mois suggérant ainsi une amélioration de la tolérance avec l'utilisation continue du traitement (92).

V.2.3.2. Arrêt de Traitement et Persistance :

Les études ont également mis en évidence des schémas d'arrêt et de persistance du traitement chez les patients utilisant des anticorps anti-CGRP. Les taux d'arrêt étaient généralement faibles, souvent dus à des EI mineurs ou à une perception de manque d'efficacité. Pilati et al. (2023) ont noté que 37,5 % des patients ont ressenti des EI, principalement une constipation légère et de l'insomnie, mais aucun événement indésirable grave n'a été rapporté, permettant ainsi à la majorité des patients de poursuivre le traitement (95). À l'inverse, Cullum et al. (2022) ont observé un taux d'arrêt plus élevé de 13,7 %, principalement en raison des effets secondaires, ce qui suggère une variabilité dans la tolérabilité selon les groupes de patients.(106)

Scuteri et al. (2022) ont souligné l'importance de gérer les effets secondaires courants comme la constipation pour améliorer l'adhérence au traitement, notant que 20,4 % des patients dans leur étude ont rapporté cet effet indésirable, même si aucune réaction grave n'ait été enregistrée (107). Lanteri-Minet et al. (2023) ont observé une incidence de 37,9 % d'EI qui incluaient des réactions au site d'injection et de la constipation, mais aucun n'était suffisamment grave pour impacter significativement la poursuite du traitement. Seuls deux patients ont interrompu le traitement en raison des EI (108). De même, Russo et al. (2020) ont constaté que, bien que 25,7 % des patients aient présenté des EI comme la constipation et la fatigue, aucun EI grave n'a été noté, confirmant le profil de sécurité globalement gérable de ces traitements (109).

V.2.3.3. Conclusion :

Globalement, la sécurité et la tolérabilité des anticorps anti-CGRP étaient cohérentes à travers les études, avec des effets indésirables principalement légers et gérables. La constipation est apparue comme l'effet secondaire le plus fréquent, suivie des réactions au site d'injection, des étourdissements et des symptômes pseudo-grippaux. Les événements indésirables graves étaient rares, et les taux d'arrêt du traitement étaient généralement faibles, principalement en raison de petits effets secondaires ou d'une efficacité perçue comme insuffisante plutôt que de complications sévères. Ces résultats suggèrent qu'une gestion efficace des effets indésirables courants, en particulier de la constipation, est essentielle pour optimiser l'adhésion des patients et les résultats à long terme du traitement. L'amélioration de la tolérabilité observée au fil du temps dans certaines études souligne davantage le potentiel de ces thérapies pour une utilisation prolongée dans la gestion des migraines chroniques et épisodiques en conditions réelles.

V.2.4. Impact sur l'Utilisation des Ressources de Santé :

L'utilisation des ressources de santé, comme les visites chez le médecin ou les passages aux urgences, a diminué de manière significative grâce à l'efficacité des anti-CGRP anticorps. Faust et al. (2021) ont révélé une réduction des consultations externes pour les patients traités avec de l'erenumab, ce qui est en accord avec les résultats des essais cliniques qui suggèrent une amélioration des résultats cliniques et une diminution du fardeau pour les systèmes de santé (110). McAllister et al. (2021) ont aussi observé une diminution notable des jours de soins liés aux migraines et des consultations médicales, renforçant l'idée que ces traitements peuvent réduire l'impact global de la migraine sur les systèmes de santé (104).

De plus, Takizawa et al. (2022) ont rapporté une diminution significative des consultations médicales et des jours d'arrêt de travail liés aux migraines chez les patients traités avec des anti-CGRP. Cela s'inscrit dans un contexte plus large d'efficacité des anticorps dans la réduction de l'utilisation des services de santé, tant pour les migraines épisodiques que chroniques.

V.2.4.1. Conclusion :

L'adhésion aux anticorps anti-CGRP a été soutenue dans plusieurs études, avec des taux de persistance élevés et une capacité à maintenir des réductions significatives des jours de migraine à long terme. En parallèle, l'utilisation des ressources de santé, telles que les visites médicales et les passages aux urgences, a nettement diminué, ce qui reflète une amélioration globale de la qualité de vie des patients et une réduction du fardeau pour les systèmes de santé. Ces résultats soulignent l'importance de ces traitements non seulement pour leur efficacité clinique, mais aussi pour leur impact bénéfique sur l'optimisation des soins de santé à long terme.

VII. Limites

Cette analyse des données de vie réelle sur les anticorps anti-CGRP dans la migraine présente plusieurs limites qu'il convient de souligner. Tout d'abord, la majorité des études incluses sont rétrospectives, ce qui peut introduire des biais de sélection et limiter la capacité à établir des relations causales claires entre le traitement et les résultats observés. De plus, les études en vie réelle manquent souvent de rigueur méthodologique avec des variations dans les critères d'inclusion, les définitions des résultats et les méthodes de collecte des données, ce qui peut compliquer la comparaison directe entre les études et avec les essais cliniques.

Ensuite, les données de vie réelle proviennent souvent de registres ou de bases de données de santé, qui peuvent être incomplètes ou contenir des erreurs de codage, entraînant une sous-estimation ou une surestimation des effets du traitement. Par ailleurs, les études incluses dans cette revue rapportent principalement des résultats à court terme, tandis que les données sur l'efficacité et la tolérance à long terme des traitements anti-CGRP restent limitées. Cette absence de données à long terme empêche une évaluation complète de la persistance des bénéfices cliniques et de la gestion des effets indésirables sur une période prolongée.

Un autre point qu'il convient de souligner concerne l'hétérogénéité des populations étudiées, avec des différences notables en termes de gravité de la migraine, d'antécédents de traitement, et de comorbidités. Ces variations rendent difficile la généralisation des résultats à l'ensemble des patients migraineux, en particulier ceux ne répondant pas aux traitements standards ou qui présentent des profils cliniques complexes.

Ensuite, les études en vie réelle sont influencées par des facteurs confondants tels que l'adhésion aux traitements, l'auto-rapport des symptômes, et les variations dans les pratiques cliniques. Ces facteurs ne sont pas toujours bien contrôlés dans les études observées, ce qui risque d'affecter la précision des estimations d'efficacité et de sécurité.

En conclusion, les données de vie réelle apportent des informations précieuses sur l'efficacité et la sécurité des anticorps anti-CGRP dans la migraine en conditions réelles mais les limitations méthodologiques et les biais potentiels doivent impérativement être pris en compte dans l'interprétation des résultats. Des recherches supplémentaires, avec des designs d'études

plus robustes et des suivis à plus long terme, sont nécessaires pour confirmer, étendre ces observations et améliorer l'intégration des anti-CGRP dans l'arsenal thérapeutique de la migraine.

VIII. Discussion

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des anticorps monoclonaux anti-CGRP (erenumab, galcanezumab, fremanezumab et eptinezumab) dans la migraine à partir de données de vie réelle dans le but de déterminer si les résultats obtenus en vie réelle étaient cohérents avec ceux des essais cliniques. Les résultats montrent que les anticorps anti-CGRP conservent une efficacité significative en vie réelle, cohérente avec celle observée au cours des essais cliniques même si certaines différences ont été observées, notamment en ce qui concerne la persistance des bénéfices à long terme et la gestion des effets indésirables. En effet, en vie réelle, la persistance des effets bénéfiques des anti-CGRP semble diminuer avec le temps pour certains patients. Cette diminution des bénéfices à long terme n'est pas toujours bien capturée dans les essais cliniques, qui sont souvent limités à des périodes de suivi plus courtes et des conditions contrôlées. Ces résultats suggèrent qu'une réévaluation continue et des ajustements thérapeutiques pourraient être nécessaires pour maintenir les bénéfices sur le long terme des traitements anti-CGRP.

En ce qui concerne la tolérance, les résultats montrent que les effets indésirables des anti-CGRP en vie réelle sont généralement similaires à ceux observés dans les essais cliniques, avec une prévalence notable de la constipation et des réactions au site d'injection. Ces effets indésirables sont en majorité légers et bien tolérés, permettant la poursuite du traitement chez la plupart des patients. Cependant, certains événements rares tels que les étourdissements ou les symptômes pseudo-grippaux, ont été rapportés en vie réelle, ce qui souligne l'importance d'une surveillance continue.

Il est intéressant de noter que les taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables sont relativement faibles en vie réelle, ce qui reflète une bonne tolérabilité globale des anti-CGRP. Cependant, les raisons de l'arrêt peuvent varier, incluant des perceptions individuelles d'efficacité insuffisante ou des effets secondaires, soulignant la nécessité de personnaliser la prise en charge des patients.

Un point fort de l'analyse des données de vie réelle est la mise en lumière de l'impact des anti-CGRP sur la réduction de l'utilisation des ressources de santé. Les études ont montré que ces traitements entraînent une diminution significative des consultations médicales et des passages aux urgences liés aux migraines, ce qui traduit une amélioration substantielle de la gestion de

la maladie et une réduction du fardeau pour les systèmes de santé. Ces résultats confirment l'impact positif des anti-CGRP sur la qualité de vie des patients et leur capacité à réduire les coûts associés à la prise en charge de la migraine.

Conclusion finale

Cette thèse s'est attachée à explorer la migraine sous ses multiples facettes, en particulier en se concentrant sur le potentiel thérapeutique des anticorps anti-CGRP. Dans la première partie, nous avons présenté la migraine comme une pathologie complexe et débilante, dont l'impact dépasse la sphère individuelle pour atteindre des dimensions sociétales et économiques importantes. Malgré une large gamme de traitements de crise et de fond disponibles, nombre de patients souffrent de migraines réfractaires, pour lesquels les options thérapeutiques traditionnelles se montrent insuffisantes.

C'est dans ce contexte que les anticorps anti-CGRP – erenumab, galcanezumab, fremanezumab et eptinezumab – se sont imposés comme une avancée prometteuse. En ciblant le CGRP, un peptide clé dans la physiopathologie de la migraine, ces traitements se distinguent des autres traitements pour la migraine via leur action spécifique et leur efficacité démontrée lors des essais cliniques. **Les résultats d'efficacité de ces traitements en vie réelles se sont révélés cohérents avec ceux observés aux cours des essais cliniques randomisés.** Cependant, cette étude a aussi montré que l'efficacité de ces traitements en vie réelle, présente quelques nuances par rapport aux résultats obtenus en essais contrôlés. Les bénéfices observés en contexte clinique quotidien sont souvent rapides et remarquables, avec une réduction significative des jours de migraine par mois, mais une diminution de l'efficacité a été rapportée chez certains patients à long terme, nécessitant parfois des ajustements thérapeutiques.

La tolérance des patients aux anti-CGRP observés au cours des études en vie réelles est globalement satisfaisante et cohérente avec celle observée au cours des essais cliniques contrôlés. Il a d'ailleurs été observé une amélioration des EI sur le long terme que n'a pas mis en évidence les essais cliniques contrôlés. Les effets indésirables comme la constipation ou des réactions au site d'injection peuvent impacter l'observance du traitement pour certains patients. Les études en vie réelle ont donc confirmé une bonne tolérabilité des anti-CGRP, avec des taux faibles d'abandon. Ces études mettent en évidence l'importance d'une gestion adaptée des effets indésirables pour optimiser la réponse thérapeutique des patients et l'adhérence aux traitements.

L'un des avantages des anticorps anti-CGRP est leur potentiel à réduire l'impact de la migraine sur l'utilisation des ressources de santé, ce qui permet de limiter les consultations médicales et les passages aux urgences. Ces traitements participent à une amélioration de la qualité de vie des patients souffrant de migraines, contribuent à alléger le fardeau sur le système de santé et démontrent ainsi l'intérêt de leur intégration dans la prise en charge des migraines réfractaires.

À l'avenir, plusieurs perspectives s'ouvrent pour améliorer la prise en charge de la migraine par les anti-CGRP. D'abord, des études longitudinales sur de plus longues périodes permettront de mieux comprendre les mécanismes responsables de la diminution d'efficacité observée chez certains patients. Ensuite, l'optimisation de l'accessibilité de ces traitements, notamment par leur inclusion dans les politiques de remboursement, est une étape importante pour rendre ces innovations thérapeutiques accessibles au plus grand nombre. Cela permettra également de maximiser les données de vie réelles pour améliorer la compréhension de l'impact de ces traitements afin d'améliorer la prise en charge de la migraine. Enfin, l'étude de nouveaux biomarqueurs pourrait permettre d'identifier les profils de patients répondant plus favorablement aux traitements anti-CGRP, facilitant ainsi une prise en charge plus personnalisée et efficace de la migraine.

En conclusion, les anticorps anti-CGRP marquent une étape importante dans la prise en charge de la migraine et représentent une avancée qui, en dépit de certaines limites, mérite une reconnaissance et une intégration élargie en clinique. Ce travail de recherche espère ainsi contribuer à une meilleure compréhension de ces traitements et à promouvoir une prise en charge plus équitable et optimale des patients migraineux.

Bibliographie

1. française A. migraine | Dictionnaire de l'Académie française | 9e édition [Internet]. [cité 20 janv 2024]. Disponible sur: <http://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9M2123>
2. La migraine : généralités [Internet]. Migraine. [cité 20 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.migraine.fr/migraine/generalites/>
3. Migraine : facteurs déclenchants et symptômes [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/loire/assure/sante/themes/migraine/symptomes-facteurs-declenchants-evolution>
4. Inserm [Internet]. [cité 20 janv 2024]. Migraine · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/migraine/>
5. La migraine | Fédération Française de Neurologie [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/la-migraine>
6. Sheldon J. Rich P. Burden of Migraine and Impact of Emerging Therapies on Managed Care. 25 janv 2019 [cité 21 janv 2024];25. Disponible sur: <https://www.ajmc.com/view/burden-of-migraine-and-impact--of-emerging-therapies-on-managed-care>
7. Plateforme SCA [Internet]. 2021 [cité 21 janv 2024]. Le DALY, un indicateur synthétique du fardeau sanitaire. Disponible sur: http://www.plateforme-sca.fr/point_sur/le-daly-un-indicateur-synthetic-du-fardeau-sanitaire
8. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet [Internet]. oct 2020 [cité 21 janv 2024];396(10258):1204-22. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620309259>
9. Bonafede M, Sapra S, Shah N, Tepper S, Cappell K, Desai P. Direct and Indirect Healthcare Resource Utilization and Costs Among Migraine Patients in the United States. Headache. mai 2018;58(5):700-14.
10. La migraine sans aura, causes et traitement à Lausanne en Suisse [Internet]. [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.globalmigraine.surgery/fr/migraine-definition-cause-traitements-lausanne-suisse/types-de-migraine-nevralgies-cephalees-clinique-global-lausanne-suisse/migraine-sans-aura-lausanne-suisse.html>
11. Recommandations. 2002;

12. 3628_ichd-3-french.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2020/05/3628_ichd-3-french.pdf
13. Tzankova V, Becker WJ, Chan TLH. Diagnostic et traitement à action immédiate de la migraine. CMAJ Can Med Assoc J [Internet]. 11 avr 2023 [cité 28 janv 2024];195(14):E524-30. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10089628/>
14. Québec M. À quelle phase d'une migraine faut-il prendre la médication [Internet]. Migraine Québec. 2013 [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://migrainequebec.org/a-quel-moment-de-ma-crise-dois-je-traiter/>
15. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing - PMC [Internet]. [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5539409/>
16. Shibata Y. Migraine Pathophysiology Revisited: Proposal of a New Molecular Theory of Migraine Pathophysiology and Headache Diagnostic Criteria. Int J Mol Sci [Internet]. janv 2022 [cité 28 janv 2024];23(21):13002. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/21/13002>
17. Gatt MT, Belin C. Migraines : points de vue d'un neurologue et d'un médecin de la douleur. Rev Fr Psychosom [Internet]. 2008 [cité 28 janv 2024];34(2):87-96. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-francaise-de-psychosomatique-2008-2-page-87.htm>
18. Vulgaris-medical [Internet]. [cité 4 févr 2024]. Nerf trijumeau : territoires neurologiques (schéma). Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/images/nerf-trijumeau-territoires-neurologiques-schema/>
19. Chung Alexandre [Thèse d'exercice]. B France : Université de Bordeaux ; 2021. Les nouveaux traitements antimigraineux.
20. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. J Headache Pain [Internet]. 23 déc 2019 [cité 4 févr 2024];20(1):117. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6929435/>
21. Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Chautard MH, Lucas C. Migraine and probable migraine--results of FRAMIG 3, a French nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification. Cephalalgia Int J Headache. déc 2005;25(12):1146-58.
22. Valade D. Migraine [Internet]. Spécialiste de la migraine | Docteur Dominique VALADE. [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.dominique-valade.fr/specialites/migraine/>
23. VIDAL [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Comment traiter la migraine ? Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/migraine/traitements-migraine.html>

24. Paracetamol [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/paracetamol>

25. VIDAL [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Comment traiter la migraine ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/migraine/traitements-migraine.html>

26. Details about INN Request 626 [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: https://extranet.who.int/tools/inn_global_data_hub/INN_Hub.php?code=59DK9WjAkL15TUXLke0rU2kZe90a5onPitWalwkWrDNspz0qA65JTWZ4OF4qrGxc

27. VIDAL [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Ibuprofène : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ibuprofene-1844.html>

28. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=prostaglandine>

29. Reaxys [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: https://www-reaxys-com.docelec.univ-lyon1.fr/#/results/substances/8/RX001_3105456266370868771/UlgwMDE9UyNIMDAxPUMjSDAwMz1SI0gwMDVeSDAwNj1UI0gwMDQ9Qg==/list/86058972-2d65-49e8-90a7-62b370d57523/1/desc/IDE.NUMREF///

30. PROFEMIGR 150 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 10 mars 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/profemigr_150_mg_cp_sec-99133.html#posologie_et_mode_d_administration

31. NAPROXENE SODIQUE EG 550 mg cp pellic séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 10 mars 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/naproxene_sodique_eg_550_mg_cp_pellic_sec-105520.html#posologie_et_mode_d_administration

32. ASPEGIC 1000 mg pdre p sol buv en sachet-dose adulte - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/aspegic_1000_mg_pdre_p_sol_buv_en_sachet_dose_adulte-1526.html#pharmacodynamie

33. Sumatriptan - Neurology - Medbullets Step 2/3 [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://step2.medbullets.com/neurology/121707/sumatriptan>

34. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *The Lancet* [Internet]. 17 nov 2001 [cité 14 avr 2024];358(9294):1668-75. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(01\)06711-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(01)06711-3/fulltext)
35. Triptans [Internet]. [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/triptans>
36. Triptan. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Triptan&oldid=1217185524>
37. recommandations_2006_11_27__10_56_57_546.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/recommandations_2006_11_27__10_56_57_546.pdf
38. Tfelt-Hansen P, Koehler P. History of the Use of Ergotamine and Dihydroergotamine in Migraine From 1906 and Onward. *Cephalalgia* [Internet]. 1 août 2008 [cité 2 déc 2024];28(8):877-86. Disponible sur: <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01578.x>
39. Mise au point sur les bêtabloquants en 2020 - ScienceDirect [Internet]. [cité 20 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866320301235>
40. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 avr 2024]. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272212/fr/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-de-la-migraine-chez-l-adulte-et-chez-l-enfant-aspects-cliniques-et-economiques
41. Topiramate pour la prévention des crises de migraine chez l'adulte [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD010610/SYMPT_topiramate-pour-la-prevention-des-cris-es-de-migraine-chez-ladulte
42. Masson E. EM-Consulte. [cité 21 avr 2024]. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/834348/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-de-l>
43. P J. Migraine chronique : moins de crises grâce à la toxine botulique [Internet]. *Migraine*. 2019 [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.migraine.fr/migraine-chronique-toxine-botulique/>
44. Fiche info - BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 déc 2024]. Disponible sur:

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62395974>

45. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Les gépants, une nouvelle approche en prévention des crises de migraine. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/medicament/les-gepants-une-nouvelle-approche-en-prevention-des-cris-de-migraine>
46. Chaibi A, Benth JŠ, Tuchin PJ, Russell MB. Chiropractic spinal manipulative therapy for migraine: a three-armed, single-blinded, placebo, randomized controlled trial. Eur J Neurol. janv 2017;24(1):143-53.
47. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Shin B, et al. Acupuncture for the prevention of tension-type headache. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 19 avr 2016 [cité 26 mai 2024];2016(4):CD007587. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4955729/>
48. Mullally WJ, Hall K, Goldstein R. Efficacy of biofeedback in the treatment of migraine and tension type headaches. Pain Physician. 2009;12(6):1005-11.
49. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. [cité 18 mai 2024]. Le système immunitaire. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/immune-system>
50. Fonctionnement du système immunitaire - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. [cité 18 mai 2024]. Disponible sur: <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>
51. AIMOVIG 70 mg sol inj stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/aimovig_70_mg_sol_inj_stylo_prerempli-193733.html#pharmacodynamie
52. AJOVY 225 mg sol inj ser préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/ajovy_225_mg_sol_inj_ser_preremplie-200721.html#pharmacodynamie
53. EMGALITY 120 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/emgality_120_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-197347.html#pharmacodynamie

54. VYEPTI 100 mg sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/vyepti_100_mg_sol_diluer_p_perf-233882.html#pharmacodynamie
55. Wattiez AS, Sowers LP, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): Role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. Expert Opin Ther Targets [Internet]. 13 févr 2020 [cité 3 nov 2024];24(2):91. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7050542/>
56. Erenumab Report [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/81091>
57. Galcanezumab Report [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/66225>
58. Fremanezumab Report [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/54082>
59. Eptinezumab Report [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/72193>
60. Fiche info - AIMOVIG 70 mg, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 déc 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64453981#>
61. Fiche info - EMGALITY 120 mg, solution injectable en stylo pré-rempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 déc 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69972332>
62. Fiche info - AJOVY 225 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 déc 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68696906>
63. Fiche info - VYEPTI 100 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 déc 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64842858>
64. Le Point [Internet]. 2024 [cité 27 oct 2024]. Les migraines, ça fait mal aussi au porte-monnaie. Disponible sur: https://www.lepoint.fr/sante/les-migraines-ca-fait-mal-aussi-au-porte-monnaie-20-09-2024-2570744_40.php
65. CT-17223_AIMOVIG_PIC_INS_Avis3_CT17223.pdf [Internet]. [cité 17 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17223_AIMOVIG_PIC_INS_Avis3_CT17223.pdf

66. PubMed [Internet]. [cité 17 févr 2024]. PubMed. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
67. www.elsevier.com [Internet]. [cité 17 févr 2024]. Biomedical content coverage in Embase | Elsevier. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/products/embase/content>
68. Web of Science. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 17 févr 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Web_of_Science&oldid=208481474
69. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia Int J Headache*. mai 2018;38(6):1026-37.
70. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine: Results of the STRIVE study. *Neurology* [Internet]. 4 août 2020 [cité 20 oct 2024];95(5):e469. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7455346/>
71. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 oct 2024]. EMGALITY (galcanézumab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191463/fr/emgality-galcanezumab
72. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 oct 2024]. AJOVY (frémanézumab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202357/fr/ajovy-fremanezumab
73. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 oct 2024]. VYEPTI (eptinezumab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3382726/fr/vyepti-eptinezumab
74. Lambru G, Hill B, Murphy M, Tylova I, Andreou AP. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J Headache Pain* [Internet]. 1 juin 2020 [cité 27 oct 2024];21(1):61. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01127-0>
75. Becker WJ, Spacey S, Leroux E, Giammarco R, Gladstone J, Christie S, et al. A real-world, observational study of erenumab for migraine prevention in Canadian patients. *Headache J Head Face Pain* [Internet]. 2022 [cité 27 oct 2024];62(4):522-9. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/head.14291>
76. Maraia Z, Ricci D, Rocchi MBL, Moretti A, Bufarini C, Cavaliere A, et al. Real-Life Analysis with Erenumab: First Target Therapy in the Episodic and Chronic Migraine's Prophylaxis. *J Clin Med* [Internet]. janv 2021 [cité 27 oct 2024];10(19):4425. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/19/4425>
77. Alsaadi T, Noori S, Varakian R, Youssef S, Almadani A. Real-world experience of erenumab in patients with chronic or episodic migraine in the UAE. *BMC Neurol* [Internet]. 16 juin 2022 [cité 27 oct 2024];22:221. Disponible sur:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9202108/>

78. Hong JB, Lange KS, Fitzek M, Overeem LH, Triller P, Siebert A, et al. Impact of a reimbursement policy change on treatment with erenumab in migraine – a real-world experience from Germany. *J Headache Pain* [Internet]. 30 oct 2023 [cité 27 oct 2024];24(1):144. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01682-2>
79. Ohtani S, Watanabe N, Ihara K, Takahashi N, Miyazaki N, Ishizuchi K, et al. Real-world evidence of fremanezumab for treating migraine in Japan: a retrospective study. *BMC Neurol* [Internet]. 14 nov 2023 [cité 27 oct 2024];23(1):404. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03449-3>
80. Real-world effectiveness of fremanezumab for the preventive treatment of migraine: Interim analysis of the pan-European, prospective, observational, phase 4 PEARL study - Messoud Ashina, Dimos D. Mitsikostas, Faisal Mohammad Amin, Pinar Kokturk, Christoph J. Schankin, Gurdal Sahin, Patricia Pozo-Rosich, Paul J. Dorman, Tomáš Nežádal, Anne Christine Poole, Isabel Pavão Martins, Marja-Liisa Sumelahti, Verena Ramirez Campos, Andrew H. Ahn, Leonidas Lyras, Cristina Tassorelli, 2023 [Internet]. [cité 27 oct 2024]. Disponible sur: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/03331024231214987?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
81. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, Torelli P, Finocchi C, d’Onofrio F, et al. Early and sustained efficacy of fremanezumab over 24-weeks in migraine patients with multiple preventive treatment failures: the multicenter, prospective, real-life FRIEND2 study. *J Headache Pain* [Internet]. 23 mars 2023 [cité 27 oct 2024];24(1):30. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01561-w>
82. Cullum CK, Chaudhry BA, Do TP, Amin FM. Real-world efficacy and tolerability of fremanezumab in adults with chronic migraine: a 3-month, single-center, prospective, observational study. *Front Neurol* [Internet]. 10 août 2023 [cité 27 oct 2024];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1226591/full>
83. Guerzoni S, Baraldi C, Castro FL, Cainazzo MM, Pani L. Galcanezumab for the treatment of chronic migraine and medication overuse headache: Real-world clinical evidence in a severely impaired patient population. *Brain Behav* [Internet]. 2023 [cité 27 oct 2024];13(6):e2799. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/brb3.2799>
84. Yalinay Dikmen P, Baykan B, Uludüz D, Özge A, Ilgaz Aydınlar E, Polat B, et al. Real-

life experiences with galcanezumab and predictors for treatment response in Turkey. *BMC Neurol* [Internet]. 23 nov 2023 [cité 27 oct 2024];23(1):418. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03467-1>

85. Caronna E, Gallardo VJ, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. Anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine with medication overuse: real-life effectiveness and predictors of response at 6 months. *J Headache Pain* [Internet]. 7 oct 2021 [cité 27 oct 2024];22(1):120. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01328-1>

86. De Luca C, Baldacci F, Mazzucchi S, Lombardo I, Curto L, Ulivi M, et al. CGRP Inhibitors and Oxidative Stress Biomarkers in Resistant Migraine: A Real-Life Study with Erenumab, Fremanezumab, and Galcanezumab. *J Clin Med* [Internet]. janv 2021 [cité 27 oct 2024];10(19):4586. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/19/4586>

87. Straube A, Stude P, Gaul C, Schuh K, Koch M. Real-world evidence data on the monoclonal antibody erenumab in migraine prevention: perspectives of treating physicians in Germany. *J Headache Pain* [Internet]. 6 nov 2021 [cité 27 oct 2024];22(1):133. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01344-1>

88. Overeem LH, Lange KS, Fitzek MP, Siebert A, Steinicke M, Triller P, et al. Effect of switching to erenumab in non-responders to a CGRP ligand antibody treatment in migraine: A real-world cohort study. *Front Neurol* [Internet]. 22 mars 2023 [cité 27 oct 2024];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1154420/full>

89. Mahović D, Bračić M, Jakuš L, Vukovic Cvetkovic V, Krpan M. Effectiveness and safety of erenumab in chronic migraine: A Croatian real-world experience. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 1 mars 2022 [cité 27 oct 2024];214:107169. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303846722000506>

90. Driessen MT, Cohen JM, Thompson SF, Patterson-Lomba O, Seminerio MJ, Carr K, et al. Real-world effectiveness after initiating fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine. *J Headache Pain* [Internet]. 16 mai 2022 [cité 27 oct 2024];23(1):56. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01415-x>

91. Bader Y, Suliman R, Harb M, Santos V, Al Qaisi I, Alsaadi T. Effectiveness and Safety of Eptinezumab in Episodic and Chronic Migraine Headache in the UAE: A Retrospective Study. *Neurol Ther* [Internet]. 1 oct 2023 [cité 27 oct 2024];12(5):1683-93. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00521-5>

92. Two-year effectiveness of erenumab in resistant chronic migraine: a prospective real-

world analysis | The Journal of Headache and Pain | Full Text [Internet]. [cité 27 oct 2024]. Disponible sur:

<https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-022-01507-8>

93. Vernieri F, Altamura C, Brunelli N, Costa CM, Aurilia C, Egeo G, et al. Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). *J Headache Pain* [Internet]. 3 mai 2021 [cité 27 oct 2024];22(1):35. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01247-1>

94. Vikelis M, Dermitzakis EV, Xiromerisiou G, Rallis D, Soldatos P, Litsardopoulos P, et al. Effects of Fremanezumab on Psychiatric Comorbidities in Difficult-to-Treat Patients with Chronic Migraine: Post Hoc Analysis of a Prospective, Multicenter, Real-World Greek Registry. *J Clin Med* [Internet]. janv 2023 [cité 27 oct 2024];12(13):4526. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/13/4526>

95. Pilati L, Torrente A, Di Marco S, Ferlisi S, Notaro G, Romano M, et al. Erenumab and Possible CGRP Effect on Chronotype in Chronic Migraine: A Real-Life Study of 12 Months Treatment. *J Clin Med* [Internet]. janv 2023 [cité 27 oct 2024];12(10):3585. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/10/3585>

96. Vernieri F, Brunelli N, Marcosano M, Aurilia C, Egeo G, Lovati C, et al. Maintenance of response and predictive factors of 1-year GalcanezumAb treatment in real-life migraine patients in Italy: The multicenter prospective cohort GARLIT study. *Eur J Neurol* [Internet]. 2023 [cité 27 oct 2024];30(1):224-34. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.15563>

97. Scheffler A, Wenzel P, Bendig M, Gendolla A, Basten J, Kleinschnitz C, et al. Effectiveness and tolerability of eptinezumab in treating patients with migraine resistant to conventional preventive medications and CGRP (receptor) antibodies: a multicentre retrospective real-world analysis from Germany. *J Headache Pain* [Internet]. 16 mai 2024 [cité 27 oct 2024];25(1):79. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01788-1>

98. Ornello R, Baraldi C, Guerzoni S, Lambru G, Fuccaro M, Raffaelli B, et al. Gender Differences in 3-Month Outcomes of Erenumab Treatment—Study on Efficacy and Safety of Treatment With Erenumab in Men. *Front Neurol* [Internet]. 16 déc 2021 [cité 27 oct 2024];12. Disponible sur:

<https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2021.774341/full>

99. Khalil M, Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Greenwood F, Hoffmann J, Goadsby

- PJ. Erenumab in chronic migraine: Experience from a UK tertiary centre and comparison with other real-world evidence. *Eur J Neurol* [Internet]. 2022 [cité 27 oct 2024];29(8):2473-80. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.15364>
100. Scheffler A, Messel O, Wurthmann S, Nsaka M, Kleinschnitz C, Glas M, et al. Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: First German real-world evidence. *J Headache Pain* [Internet]. 3 juill 2020 [cité 27 oct 2024];21(1):84. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01151-0>
101. Suzuki S, Suzuki K, Shiina T, Haruyama Y, Hirata K. Real-world experience with monthly and quarterly dosing of fremanezumab for the treatment of patients with migraine in Japan. *Front Neurol* [Internet]. 6 juill 2023 [cité 27 oct 2024];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1220285/full>
102. Takizawa T, Ohtani S, Watanabe N, Miyazaki N, Ishizuchi K, Sekiguchi K, et al. Real-world evidence of galcanezumab for migraine treatment in Japan: a retrospective analysis. *BMC Neurol* [Internet]. 31 déc 2022 [cité 27 oct 2024];22(1):512. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12883-022-03041-1>
103. Kwon S, Gil YE, Lee MJ. Real-world efficacy of galcanezumab for the treatment of migraine in Korean patients. *Cephalalgia* [Internet]. 1 juill 2022 [cité 27 oct 2024];42(8):705-14. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/03331024221076481>
104. McAllister P, Lamerato L, Krasenbaum LJ, Cohen JM, Tangirala K, Thompson S, et al. Real-world impact of fremanezumab on migraine symptoms and resource utilization in the United States. *J Headache Pain* [Internet]. 20 déc 2021 [cité 27 oct 2024];22(1):156. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01358-9>
105. Obach V, Velasco F, Alvarez Escudero R, Martín Bujanda M, Aranceta S, Fabregat N, et al. Long-term effectiveness and tolerability of galcanezumab in patients with migraine excluded from clinical trials: real world evidence of 1055 patients with 1 year follow-up from the Galca-Only registry. *J Headache Pain* [Internet]. 22 nov 2023 [cité 27 oct 2024];24(1):157. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01690-2>
106. Cullum CK, Do TP, Ashina M, Bendtsen L, Hugger SS, Iljazi A, et al. Real-world long-term efficacy and safety of erenumab in adults with chronic migraine: a 52-week, single-center, prospective, observational study. *J Headache Pain* [Internet]. 2 juin 2022 [cité 27 oct 2024];23(1):61. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01433-9>
107. Scuteri D, Tonin P, Nicotera P, Vulnera M, Altieri GC, Tarsitano A, et al. Pooled Analysis of Real-World Evidence Supports Anti-CGRP mAbs and OnabotulinumtoxinA

Combined Trial in Chronic Migraine. *Toxins* [Internet]. août 2022 [cité 27 oct 2024];14(8):529. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2072-6651/14/8/529>

108. Lanteri-Minet M, Fabre R, Martin C, Pradat K, Alchaar A, Bozzolo E, et al. One-year prospective real-world assessment of effectiveness and safety of erenumab in migraine prevention: results of the French FHU INOVRAIN registry study. *J Headache Pain* [Internet]. 8 nov 2023 [cité 27 oct 2024];24(1):152. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01680-4>

109. Russo A, Silvestro M, Scotto di Clemente F, Trojsi F, Bisecco A, Bonavita S, et al. Multidimensional assessment of the effects of erenumab in chronic migraine patients with previous unsuccessful preventive treatments: a comprehensive real-world experience. *J Headache Pain* [Internet]. 9 juin 2020 [cité 27 oct 2024];21(1):69. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01143-0>

110. Faust E, Pivneva I, Yang K, Betts KA, Ahmed Z, Joshi S, et al. Real-World Treatment Profiles, Clinical Outcomes, and Healthcare Resource Utilization of Patients with Migraine Prescribed Erenumab: A Multicenter Chart-Review Study of US Headache Centers. *Neurol Ther* [Internet]. 1 juin 2021 [cité 27 oct 2024];10(1):293-306. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00245-4>

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.



L'Apothicaire

(Musée des Hospices Civils de Lyon)

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signatures de l'étudiant et du Président du jury

OUANES Dora

Les anticorps anti-CGRP, un traitement innovant en prévention de la migraine : apport de l'utilisation en vie réelle

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2025, 94 p.

RESUME

La migraine est une maladie chronique invalidante, souvent sous-estimée dans les discussions de santé publique malgré son impact significatif sur la qualité de vie des patients et la société. Ces dernières années, les anticorps anti-CGRP ont émergé comme une avancée thérapeutique majeure pour la prévention de la migraine, apportant une solution innovante pour les patients souffrant de formes sévères ou réfractaires de la maladie.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ces traitements en vie réelle, comparativement aux résultats obtenus lors des essais cliniques contrôlés. Une revue des essais cliniques de phase 3 a été réalisée pour poser une base de comparaison avant d'analyser les données issues des études en vie réelle disponibles dans la littérature scientifique.

Les résultats obtenus soulignent une efficacité et une tolérance des anti-CGRP en vie réelle globalement alignées avec celles observées lors des essais cliniques contrôlés. Toutefois, certaines disparités émergent, notamment concernant la persistance des bénéfices à long terme dans la pratique quotidienne.

Cette étude souligne l'importance des données en vie réelle pour mieux comprendre l'impact de ces thérapies dans des conditions réelles et pour favoriser leur intégration dans les politiques de remboursement. Elle ouvre également des perspectives pour l'optimisation de leur utilisation, notamment grâce à la recherche de biomarqueurs permettant une approche plus personnalisée dans la prise en charge de la migraine.

MOTS CLES

Migraine ; Anti-CGRP ; Etude en vie réelle

JURY

M. ZIMMER Luc
M. SPÄTH Hans-Martin
Mme. LAI Justine
Mme. DBOUK Myriam

DATE DE SOUTENANCE

Jeudi 30 janvier 2025

CONTACT

luc.zimmer@univ-lyon1.fr