

À PROPOS DES AUTEURS

Sina Marzoughi, MD

Le Dr Sina Marzoughi est résident dans le service de neurologie pour adultes de l'Université de la Colombie-Britannique (UBC), où il occupe le poste de résident en chef. Il a obtenu un baccalauréat ès sciences avec spécialisation en neurosciences à l'université de l'Alberta et a suivi des études de médecine à l'université de Calgary avant de s'installer à Vancouver, en Colombie-Britannique, pour y effectuer son internat. Il a reçu plusieurs prix de recherche, notamment la bourse Barbara Allan 2021 pour ses contributions à la recherche sur la douleur, ainsi que le prix de recherche Ludmila & Henry Zeldowics du département de médecine en 2022 pour sa productivité en matière de recherche. Il s'intéresse particulièrement au traitement des maux de tête et poursuit des recherches cliniques dans ce domaine. Après son internat, il espère mener à terme un projet médical et de recherche dans le cadre d'une bourse sur le traitement des maux de tête.

Affiliations

Division de neurologie, Département de médecine, Université de la Colombie-Britannique



Sian Spacey, MBBS, FRCPC

La Dre Spacey est neurologue et professeure agrégée de clinique à la division de neurologie de l'Université de la Colombie-Britannique (UBC). Elle est directrice de la Headache Clinic de l'UBC, directrice du programme de recherche clinique de l'UBC et ancienne présidente de la Société canadienne des céphalées.

Affiliations

Division de neurologie, Département de médecine, Université de la Colombie-Britannique



TRAITEMENT AIGU ET PROPHYLACTIQUE DE LA MIGRAINE : MISE À JOUR 2023

Introduction

La migraine est un trouble neurologique chronique qui entraîne un handicap important chez les patients et a un impact économique substantiel au Canada. Un traitement efficace de la migraine améliorera non seulement la qualité de vie de nos patients, mais réduira également la charge économique générée par les visites médicales et l'absentéisme des employés.

Les nouveaux traitements de la migraine ciblent le peptide lié au gène de la calcitonine (PRGC), un neuropeptide qui joue un rôle dans le déclenchement d'une crise de migraine.¹ Bien que notre compréhension actuelle de la physiopathologie de la migraine soit incomplète, on pense qu'elle implique le nerf trijumeau et ses connexions avec la vascularisation cérébrale dont les signaux nociceptifs sont activés par une variété de neuropeptides comprenant le PRGC, la substance P et l'oxyde nitrique.¹

Grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la migraine, ces dernières années ont vu l'avènement d'une variété de nouvelles options thérapeutiques dans la prise en charge aiguë et prophylactique de la migraine. Bien que ces agents représentent des options supplémentaires dans l'arsenal du clinicien, ils ont également introduit des défis dans la détermination de leur rapport coût-efficacité. Dans cette analyse, nous faisons le point sur les nouveaux traitements aigus et prophylactiques de la migraine et sur la manière dont ils s'intègrent dans la pratique actuelle du point de vue des soins primaires.

Prise en charge non pharmacologique

Malgré la disponibilité de nouveaux médicaments, les approches non pharmacologiques continuent de jouer un rôle dans la prise en charge de la migraine. Les patients doivent être conseillés sur les mesures de style de vie qu'ils peuvent adopter pour atténuer les crises. Cela inclut une hygiène du sommeil adéquate avec des habitudes de sommeil régulières telles que dormir et se réveiller à la même heure chaque jour. Une activité physique régulière peut également être recommandée, car un niveau d'activité réduit est associé à des migraines plus fréquentes.² On sait que l'obésité est associée à un mauvais contrôle de la migraine, notamment à une augmentation de sa fréquence et de sa gravité, ce qui plaide en faveur d'une activité physique régulière de faible intensité.² Enfin, un supplément de vitamine B, de CoQ10, de magnésium et de vitamine D peut apporter un bénéfice supplémentaire.³

Migraine aiguë : approches thérapeutiques

L'objectif du traitement de la migraine aiguë est de réduire rapidement la douleur et les symptômes associés sans récurrence, avec un besoin minimal de répéter les doses et des effets indésirables minimes ou inexistantes.³ Tous les patients chez qui un diagnostic de migraine a été posé doivent être conseillés sur les traitements aigus et abortifs.⁴

Malgré l'introduction de nouveaux médicaments contre la migraine, les traitements de première intention n'ont pas changé. Pour les patients présentant des crises légères à modérées, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), d'analgésiques non opioïdes, d'acétaminophène et de combinaisons d'analgésiques à base de caféine (c'est-à-dire une combinaison d'acétaminophène et de caféine) est recommandée.^{4,5} L'utilisation de triptans avec des AINS (comme le sumatriptan plus le naproxène) peut être plus efficace qu'une monothérapie pour certains patients.⁶ Pour les crises plus sévères (modérées à sévères), les traitements abortifs spécifiques à la migraine, notamment les triptans et les antagonistes à petites molécules des récepteurs de la PRGC (les gépants), peuvent être efficaces (**Figure 1**).^{4,7}

Environ 30 % des patients à qui l'on a prescrit des triptans ont une faible réponse.⁷ Les nouvelles thérapies telles que les gépants offrent un traitement mécaniste ciblé, abortif et prophylactique de la migraine.⁸ L'ubrogépant a été approuvé par Santé Canada pour le traitement aigu de la migraine en 2022 et le rimégépant est en attente d'approbation. De multiples données ont démontré que les gépants représentent un traitement efficace et bien toléré de la migraine aiguë.^{5,9,10} L'ubrogépant peut être administré à une dose de 50 à 100 mg en dose unique avec une dose répétée qui peut être administrée si les symptômes récurrents persistent après deux heures (jusqu'à une dose maximale de 200 mg/jour). Le rimégépant peut être administré en une seule dose orale de 75 mg. Il a été démontré que ces deux agents sont efficaces chez les patients qui n'ont pas réussi à prendre des triptans ou qui ne les ont pas tolérés.¹¹ L'ubrogépant et le rimégépant sont tous deux métabolisés par le CYP3A4. Des interactions médicamenteuses avec des agents qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (kétoconazole et vérapamil) et des inducteurs du CYP3A4 (phénytoïne) ont été observées.¹¹ Les effets indésirables associés aux gépants ont été minimes; il s'agit de nausées, de somnolence et de sécheresse menstruelle.¹²

Stratégies de traitement contre la migraine après l'échec de l'automédication

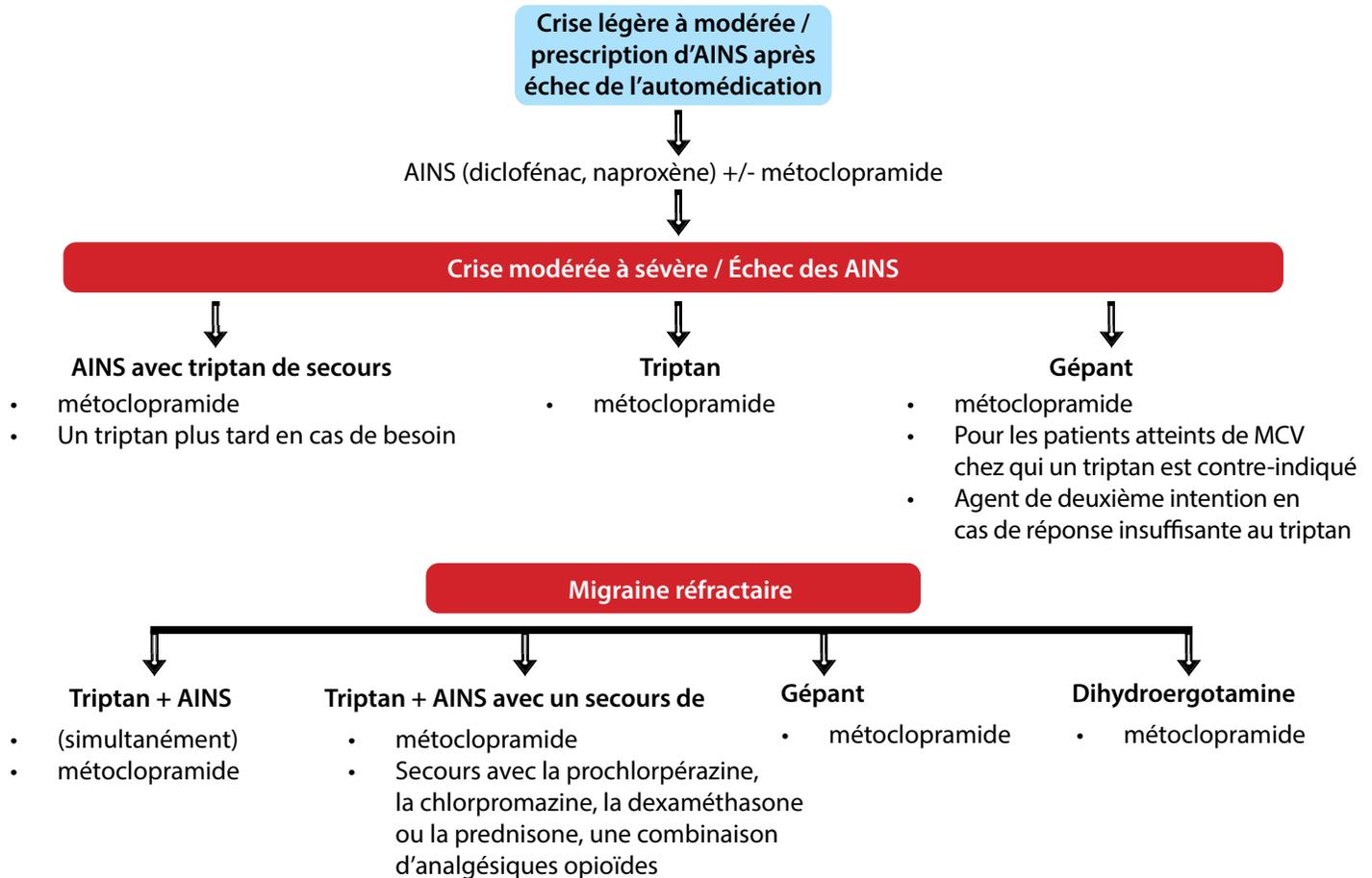


Figure 1. Stratégies de traitement de la migraine aiguë. D'après Worthington et al., *Can J Neurol Sci* 2013.⁵

Utilisation de médicaments prophylactiques dans la migraine

Les objectifs du traitement prophylactique de la migraine consistent à réduire la fréquence, la durée et la gravité des crises, d'améliorer la réponse au traitement, de réduire la probabilité d'une escalade vers la migraine aiguë, de réduire l'incapacité globale et d'améliorer le fonctionnement.⁴ Les patients souffrant de migraine épisodique et chronique peuvent bénéficier de médicaments prophylactiques. Les indications pour commencer un traitement prophylactique comprennent à la fois les migraines de longue durée qui affectent la qualité de vie du patient et les migraines fréquentes. Un traitement prophylactique doit être envisagé si les crises (même si elles sont peu fréquentes) interfèrent avec la routine quotidienne du patient, indépendamment d'un traitement abortif, et chez les patients qui subissent des crises fréquentes, définies par quatre maux de tête modérés ou plus par mois.⁵ En outre, l'administration d'un agent prophylactique peut être envisagée chez les patients qui subissent des effets indésirables significatifs avec les traitements aigus.⁴

Le traitement prophylactique de première intention est initié avec les agents traditionnels de la migraine administrés par voie orale. Il convient de commencer par de faibles doses et de les augmenter progressivement jusqu'à l'obtention du résultat souhaité ou jusqu'à ce que la dose maximale du médicament soit atteinte. Le clinicien traitant doit s'assurer que le médicament prophylactique a été testé de manière adéquate, c'est-à-dire qu'il a été administré pendant au moins 12 semaines. Si la réponse souhaitée n'est pas obtenue à une dose adéquate après 12 semaines, le passage à un autre médicament prophylactique peut être envisagé. Plusieurs gammes de médicaments prophylactiques contre la migraine sont disponibles, notamment des antihypertenseurs (métoprolol, propranolol, candésartan), des agents antiépileptiques (topiramate, valproate) et des antidépresseurs (amitriptyline, venlafaxine)^{3,4} (**Figure 2**). Les principales caractéristiques des patients doivent être prises en compte lors de la sélection des agents prophylactiques, notamment les comorbidités, la grossesse et le risque de grossesse. En outre, les injections de toxine botulique peuvent également constituer une

Médicament à forte recommandation	Qualité des données probantes
Topiramate	Élevée
Propranolol	Élevée
Métoprolol	Élevée
Amitriptyline	Élevée
Nadolol	Modérée
Gabapentine	Modérée
Candésartan	Modérée
Butterbur	Modérée
Riboflavine	Faible
Coenzyme Q10	Faible
Citrate de magnésium	Faible

Médicament à faible recommandation	Qualité des données probantes
Divalproex	Élevée
Flunarizine	Élevée
Pizotifène	Élevée
Venlafaxine	Faible
Vérapamil	Faible
Lisinopril	Faible

Nouveaux agents non encore inclus dans les lignes directrices canadiennes

- La toxine onabotulique de type A (depuis 2010) est indiquée uniquement dans le cas de migraine chronique et ne figure donc pas dans les lignes directrices sur la migraine épisodique.
- Les anticorps contre le peptide lié au gène de la calcitonine (PRGC) sont arrivés au Canada en 2018.
- L'atogépant a reçu l'approbation de Santé Canada en 2022

Figure 2. Lignes directrices canadiennes : options prophylactiques recommandées pour la migraine épisodique. D'après Pringsheim T et al. *Can J Neuro Sci.* 2012³

prophylaxie efficace de la migraine chronique et être utilisées à la place ou en même temps que d'autres agents pharmacologiques. Enfin, la préférence du patient doit être fortement prise en compte.

Ces dernières années ont vu l'introduction de nouveaux médicaments injectables contre la migraine qui peuvent être utilisés à titre prophylactique (**Figure 2**). Les anticorps monoclonaux (AcM) contre le PRGC ont montré une bonne efficacité dans la prise en charge de la migraine en ciblant le ligand, le PRGC, ou son récepteur, et se sont révélés sûrs dans la migraine épisodique et la migraine chronique. Ils sont bien tolérés par la plupart des patients, mais des antécédents cardiaques importants ou une maladie vasculaire périphérique sont des contre-indications relatives. En général, les données issues des essais cliniques suggèrent une réduction d'environ 50 % du nombre moyen de jours de céphalées par mois pour les patients traités avec ces agents.¹² L'absence de nécessité d'une titration progressive de la dose, l'apparition relativement rapide de l'action thérapeutique, un profil d'effets indésirables plus favorable et une bonne tolérabilité sont autant d'avantages des nouveaux traitements à base d'anticorps monoclonaux contre le PRGC. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est une réaction au point d'injection (gonflement, douleur, rougeur) en cas d'administration sous-cutanée.⁴ Les autres effets indésirables rapportés sont une constipation, des symptômes des voies aériennes supérieures, une sinusite et des symptômes pseudo-grippaux. Des cas d'hypertension ont été rapportés avec les AcM associés

au récepteur du PRGC. De rares cas d'exacerbations du phénomène de Reynaud ont été rapportés dans la littérature en association avec des traitements monoclonaux du PRGC.¹³

Les gépants ne sont pas seulement efficaces pour faire cesser les migraines; il existe maintenant des preuves cliniques de leur utilisation dans la prophylaxie de la migraine.¹⁴ L'atogépant a été approuvé par Santé Canada pour la prophylaxie de la migraine avec une dose recommandée de 10, 30 ou 60 mg/jour. On s'attend à ce que le rimégépant fasse l'objet d'une demande d'autorisation auprès de Santé Canada pour la prophylaxie de la migraine, étant donné qu'il a déjà reçu l'autorisation de la FDA pour cette indication. L'atogépant et le rimégépant se sont révélés sûrs et bien tolérés, même après un an d'utilisation. Les principaux effets indésirables sont les nausées, la fatigue et la constipation.¹⁴

Comme pour les médicaments prophylactiques oraux traditionnels contre la migraine, les cliniciens doivent surveiller et mesurer la réponse des patients aux nouveaux médicaments ciblant le PRGC à l'aide de paramètres similaires, notamment le nombre de jours de migraines et de céphalées, l'incapacité liée à la migraine et l'incapacité fonctionnelle. Une réduction de 50 % ou plus du nombre moyen de jours de céphalées par mois est un marqueur de bénéfice thérapeutique.

Les principaux obstacles anticipés à l'accès des patients aux gépants et aux AcM contre le PRGC concernent le coût et la couverture d'assurance. Actuellement, la majorité

des compagnies d'assurance et les listes de médicaments provinciales exigent qu'un patient n'ait pas eu de résultats satisfaisants avec deux médicaments prophylactiques oraux traditionnels appartenant à deux classes thérapeutiques différentes avant de pouvoir bénéficier d'un essai avec un AcM contre le PRGC ou d'un gépant.

Recommandations pour l'intégration des nouvelles thérapies de la migraine dans les soins primaires

Les lignes directrices canadiennes sur les nouveaux traitements de la migraine n'ont pas encore été mises à jour. Sur la base des données actuellement disponibles pour le traitement de la migraine aiguë, les gépants constituent une bonne option de première intention après l'échec des AINS chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (MCV) qui ne peuvent pas utiliser de triptan. L'efficacité des gépants est similaire à celle des triptans, avec un profil d'effets indésirables supérieur; cependant, les gépants sont plus chers. Chez les patients ne bénéficiant pas d'une couverture médicale étendue, les gépants peuvent être envisagés comme traitement de seconde intention en cas d'échec ou d'intolérance aux triptans. Au fur et à mesure que l'expérience des cliniciens avec les gépants se poursuit, nous pourrions constater que le profil des effets indésirables supérieur de ce médicament justifie son utilisation en tant que traitement de première intention. Dans la prophylaxie de la migraine, les AcM contre le PRGC et les gépants ont démontré des profils d'efficacité et d'effets indésirables favorables. Compte tenu de leur coût et de leur accès limité par les compagnies d'assurance et les listes de médicaments provinciales, nous recommandons d'essayer deux médicaments traditionnels par voie orale avant de commencer à utiliser ces nouvelles thérapies.

Conclusion

La migraine contribue de manière significative à l'invalidité des patients et au fardeau de la maladie dans le monde, y compris au Canada. Au cours des dernières années, de nombreuses thérapies sont devenues disponibles au Canada pour le traitement aigu et prophylactique de la migraine, y compris celles impliquant la classe de médicaments des gépants, ainsi que les AcM contre le PRGC, qui sont des agents prophylactiques injectables. Leur relative facilité d'utilisation et leur profil d'effets indésirables favorable en font une excellente option dans le traitement de la migraine. Les obstacles potentiels à l'utilisation de ces médicaments par les patients sont leur coût et leur couverture par l'assurance maladie.

Correspondance

Dre Sian Spacey
Courriel : sian.spacey@ubc.ca

Divulgations financières

Aucun.

Références

1. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020;383:1866-76. doi:10.1056/NEJMra1915327
2. Thierry A, Mendinatou A, Aude G, et al. Migraine and Obesity in Parakou in 2017: Case-Control Study. *Pain Stud Treat*. 2018;6:15-23. Accessed 2023 Jan 30. doi:10.4236/pst.2018.63003
3. Pringsheim T, Davenport J, Mackie G, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci*. 2012;30:559.
4. The American Headache Society Position Statement on Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019;59:1-18. Accessed 2023 Feb 1. doi:10.1111/head.13456
5. Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, et al. Canadian Headache Society Guideline Acute Drug Therapy for Migraine Headache. *Can J Neurosci*. 2013;40:1-80. Accessed 2023 Feb 4.
6. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016. Accessed 2023 May 22.
7. 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. *Lancet*. 2001;358:1668-75. Accessed 2023 Feb 4.
8. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:737-45. Accessed 2023 Jan 29.
9. Marcus SC, Shewale AR, Silberstein SD, et al. Comparison of healthcare resource utilization and costs among patients with migraine with potentially adequate and insufficient triptan response. *Cephalalgia*. 2020;40:639-49. Accessed 2023 Jan 29.
10. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, et al. Effect of Ubrogapant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:1887-98. Accessed 2023 Jan 29.
11. Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. New Generation Gepants: Migraine Acute and Preventive Medications. *J Clin Med*. 2022;11(6):1656. Accessed 2023 Feb 1.
12. María J, López-Matencio S, Gago-Veiga AB, et al. Treatment of migraine with monoclonal antibodies. *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22(6):707-16. Accessed 2023 Feb 1.
13. Evans RW. Raynaud's Phenomenon Associated With Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody Antagonists. *Headache J Head Face Pain*. 2019;59:1360-4. Accessed 2023 Feb 1.
14. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:727-37. Accessed 2023 Feb 1.