

Migraine: quelle place pour les traitements biologiques*

Journaliste: STÉPHANY GARDIER

Rev Med Suisse 2019; 15; 1896-7

Autorisé sur le marché suisse à l'été 2018 et remboursé depuis décembre, l'érenumab est un nouveau traitement de fond contre la migraine. Le Pr Philippe Ryvlin, chef du Département des neurosciences cliniques du CHUV, a rappelé le fonctionnement des anti-CGRP et la place de cette nouvelle classe thérapeutique dans la prise en charge des patients migraineux.

PREMIER «BIOLOGIQUE» CONTRE LA MIGRAINE

La dernière innovation dans le traitement de la migraine remonte à une vingtaine d'année, avec la mise sur le marché des triptans.¹ Si ces molécules ont révolutionné la prise en charge des crises migraineuses, les traitements de fond sont eux restés au point mort. L'arrivée de l'érenumab constitue donc une avancée clinique importante, d'autant plus qu'il s'agit de la première thérapie spécifique de la migraine sous forme d'anticorps monoclonal. Trois autres produits similaires sont actuellement en cours de développement: le galcanezumab, l'ALD403 et le frémanézumab (tableau 1). Tous sont des anti-CGRP (calcitonin gene-related peptide; peptide lié au gène de la calcitonine).

Le CGRP est connu pour son rôle dans le déclenchement de la crise migraineuse. Il a notamment été montré que l'injection de ce peptide conduit à des symptômes migraineux, que sa concentration augmente durant les crises et qu'elle diminue après la prise d'un traitement efficace, tel qu'un triptan par exemple. Le CGRP constitue ainsi une cible thérapeutique qui intéresse l'industrie pharmaceutique depuis plusieurs années. Le développement

d'antagonistes avait été démarré, mais leur toxicité hépatique a conduit à l'arrêt des recherches.

UN RÉEL BESOIN THÉRAPEUTIQUE

«Les traitements de fond existants ont une efficacité modeste (en moyenne un jour de migraine par mois en moins pour les antiépileptiques et les bêtabloquants) et sont souvent mal tolérés», souligne le Pr Ryvlin. La prise en charge de nombreux patients reste donc insatisfaisante et les anti-CGRP répondent à un réel besoin thérapeutique.

L'essai pivot,² publié en 2017, qui a conduit à l'autorisation de l'érenumab a été mené chez des patients présentant des migraines épisodiques, avec en moyenne 8,3 crises par mois. Après 4 mois de traitement, l'érenumab a permis de réduire de 3,2 et 3,7 jours en moyenne (aux doses respectives de 70 et 140 mg) la fréquence des crises, versus 1,8 jour pour le placebo. Un autre essai³ mené chez des patients avec des migraines chroniques (18 jours par mois en moyenne) montre une réduction de 6,6 jours après 3 mois de traitement, quelle que soit la dose, versus 4,18 jours pour le placebo. Malgré une réponse au placebo élevée, «qui se retrouve dans l'évaluation de tous les traitements contre la migraine»,⁴ relève Philippe Ryvlin, l'efficacité du traitement était significative. Cependant, les études ont montré que

moins de la moitié des patients répond à l'érenumab, et pour l'heure rien ne permet de les identifier a priori.

UNE TOLÉRANCE EXCELLENTE... À COURT TERME

Les essais ont également mis en évidence une tolérance très bonne à l'érenumab, statistiquement non différente de celle du placebo, et ce quelle que soit la dose. Contrairement aux antidépresseurs et aux antiépileptiques, les anticorps anti-CGRP ne passent pas la barrière hématoencéphalique, ce qui pourrait en partie expliquer cette très bonne tolérance. Le Pr Ryvlin souligne cependant que les données disponibles ne permettent pas d'exclure une toxicité de ces anti-CGRP, notamment cardiovasculaire à moyen et long termes. Par ailleurs, un court article⁵ publié dans l'édition française de *The Medical Letter*, en avril 2019, rapporte que la FDA a validé des modifications de la monographie de l'érenumab. La nouvelle version contient désormais «un avertissement concernant des réactions d'hyper-sensibilité, y compris des éruptions cutanées, des angioedèmes et des anaphylaxies, qui ont été rapportées dans le cadre de la pharmacovigilance». La plupart de ces réactions n'étaient pas graves, et le système de déclaration volontaire des effets secondaires ne permet pas d'établir un lien de cause à effet.

TABLEAU 1

Anticorps monoclonaux anti-CGRP autorisés (*) et en cours de développement

	Cible	Indication	Administration	Demi-vie (jours)
Erénunab*	Récepteur du CGRP	Migraine épisodique et chronique	Sous-cutanée (1 x/mois)	21
Galcanezumab	CGRP	Migraine épisodique et chronique, ainsi que céphalées en grappe	Sous-cutanée (1-2 x/ mois)	31
ALD403	CGRP	Migraine épisodique et chronique	Intraveineuse	28
Frémanézumab	CGRP	Migraine épisodique et chronique	Sous-cutanée (1 x/mois ou 1 x/3 mois)	45

* Cet article est adapté de la présentation du Pr Philippe Ryvlin, disponible en intégralité sur le site internet de la Revue médicale suisse: www.revmed.ch/Colloques/Updates/Updates-de-Neurologie-et-Ophtalmologie-2019/Migraine-place-des-nouveaux-traitements

DES CONDITIONS DE PRESCRIPTIONS STRICTES

Pour l'heure, la prescription de l'érenumab est réservée aux neurologues. Le coût du traitement étant élevé, aux alentours de 700 francs l'injection, son remboursement est soumis à des critères stricts. Il est ainsi nécessaire d'obtenir un accord préalable de la part de l'assurance-maladie. Celui-ci repose sur la validation de 3 critères :

- Carnet de crises à jour depuis trois mois.
- Au moins huit jours de migraine par mois depuis trois mois.

- Echec d'au moins deux traitements de fond (propranolol, métoprolol, flunarizine, topiramate).

Ensuite, le patient doit être réévalué après trois mois, et le traitement ne peut être poursuivi que s'il apporte un bénéfice. Si les crises ont diminué de moins de 50%, la dose doit être augmentée de 70 à 140 mg pendant trois mois supplémentaires à l'issue desquels une nouvelle évaluation doit être effectuée. Chez les patients-répondeurs, le traitement sera arrêté après un an, pour une fenêtre thérapeutique d'au moins trois mois, un protocole habituel pour les traitements de fond

de la migraine qui sont rarement prescrits de manière continue.

- 1 Nater B, Le Floch-Rohr J, Bogousslavsky J. Migraine, fini le casse-tête? Rev Med Suisse 2001;59:1123-6.
- 2 Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled trial of erenumab for episodic migraine. N Engl J Med 2017; 377:2123-32.
- 3 Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol 2017;16:425-34.
- 4 Gonthier A, Perdrix J. Placebo dans la migraine, inégalités de traitement. Rev Med Suisse 2013;9:2197.
- 5 Hypersensibilité à l'érenumab. Med Lett Drugs Ther, édition française 2019;41:63.