

La migraine en 2023: Un bond en avant!

Marc Petitclerc, MD, MSc, FRCPC

Neurologue

Hôtel-Dieu de Lévis et Clinique Neuro-Lévis

Professeur de clinique

Université Laval

17 mars 2023



Divulgation de conflits d'intérêt potentiels

- ❖ Dans les 3 dernières années
 - ❖ Conférencier invité et/ou participation à un comité consultatif pour Allergan / AbbVie, Merz, Ipsen, Novartis, Lilly, Teva.

Objectifs

- Énumérer les préventifs oraux de la migraine et leurs caractéristiques pharmacologiques.
- Présenter le blocage du CGRP comme une avancée dans le traitement de la migraine.
- Résumer l'algorithme usuel du traitement préventif incluant la première et la deuxième ligne

Pourquoi les migraineux consultent?

- ❖ Ça fait **VRAIMENT** mal (problème d'**intensité**)
 - ❖ Ça fait mal **TROP SOUVENT** (problème de **fréquence**)
 - ❖ Migraine épisodique
- VS
- ❖ Migraine chronique

Migraine épisodique

- ❖ Basse fréquence: 1 - 7 jours / mois
- ❖ Haute fréquence: 8-14 jours / mois

Migraine chronique

- ❖ Certains patients passent d'un patron de migraine épisodique à un patron de migraine chronique (env. 2,5% par année)
- ❖ La définition de migraine chronique évolue
 - ❖ ≥ 15 jours / mois de céphalée depuis > 3 mois
 - ❖ Caractéristiques de migraine ≥ 8 jours / mois (nausée, photophobie, intensité)

(ICHD-3 β , 2013)

<https://www.ichd-3.org>

Migraine chronique

- ❖ Il existe souvent des facteurs aggravants et/ou d'entretien, qu'il faut adresser, mais avec des résultats pas toujours prévisibles...

- ❖ Le cou



- ❖ Les médicaments



Le cou...

- ❖ Notion de convergence C₂₋₃-V₁
- ❖ “Les nerfs du cou et les nerfs de la face sont connectés à la même boîte électrique”
- ❖ La 🐔 ou l'🍳 ???

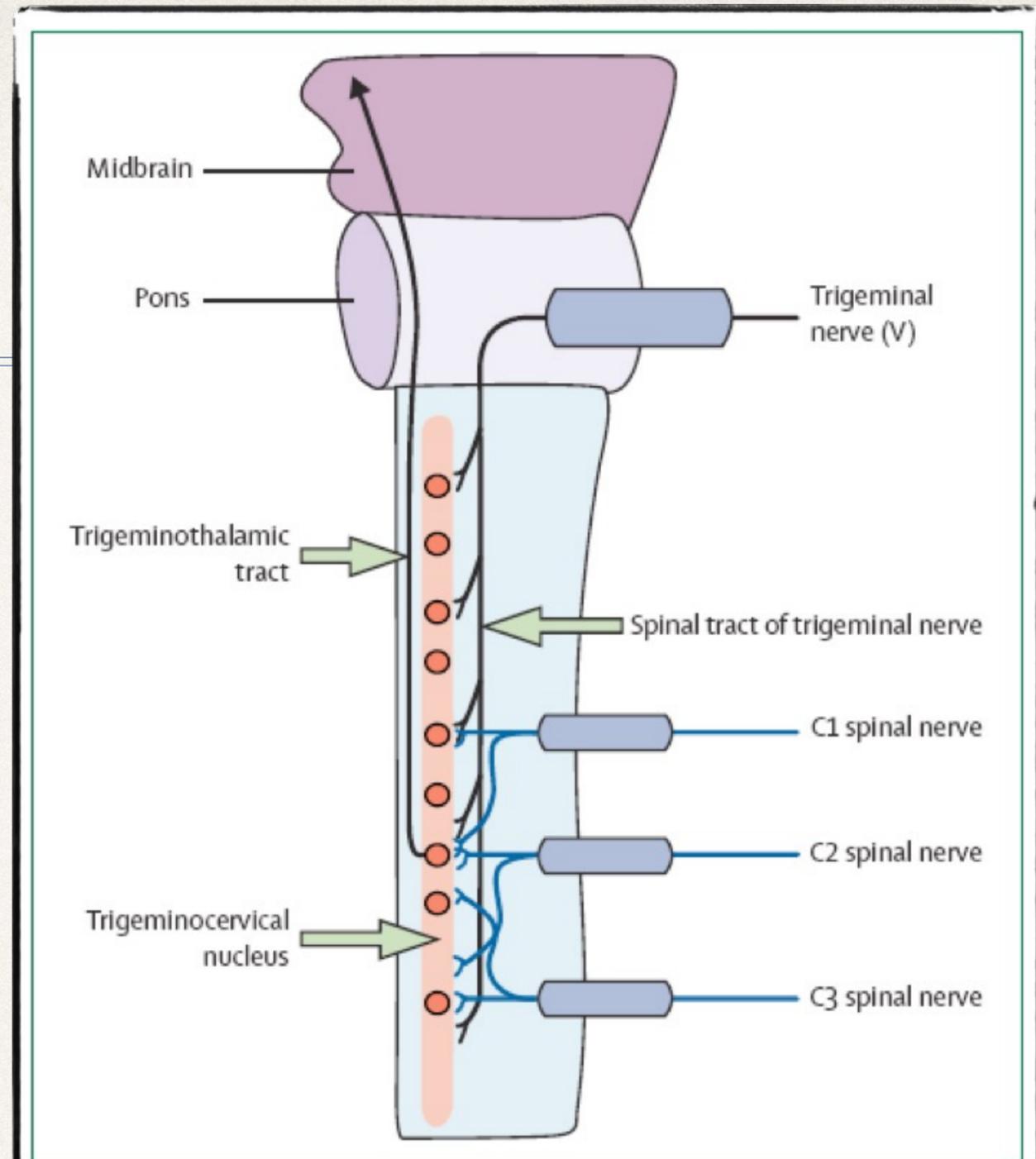


Figure 1: Mechanism of pain referral from the cervical spine to the head
Nociceptive afferents of the trigeminal and upper three cervical spinal nerves converge onto second-order neurons in the trigeminocervical nucleus in the upper cervical spinal cord. This convergence mediates the referral of pain signals from the neck to regions of the head innervated by cervical nerves or the trigeminal nerve.

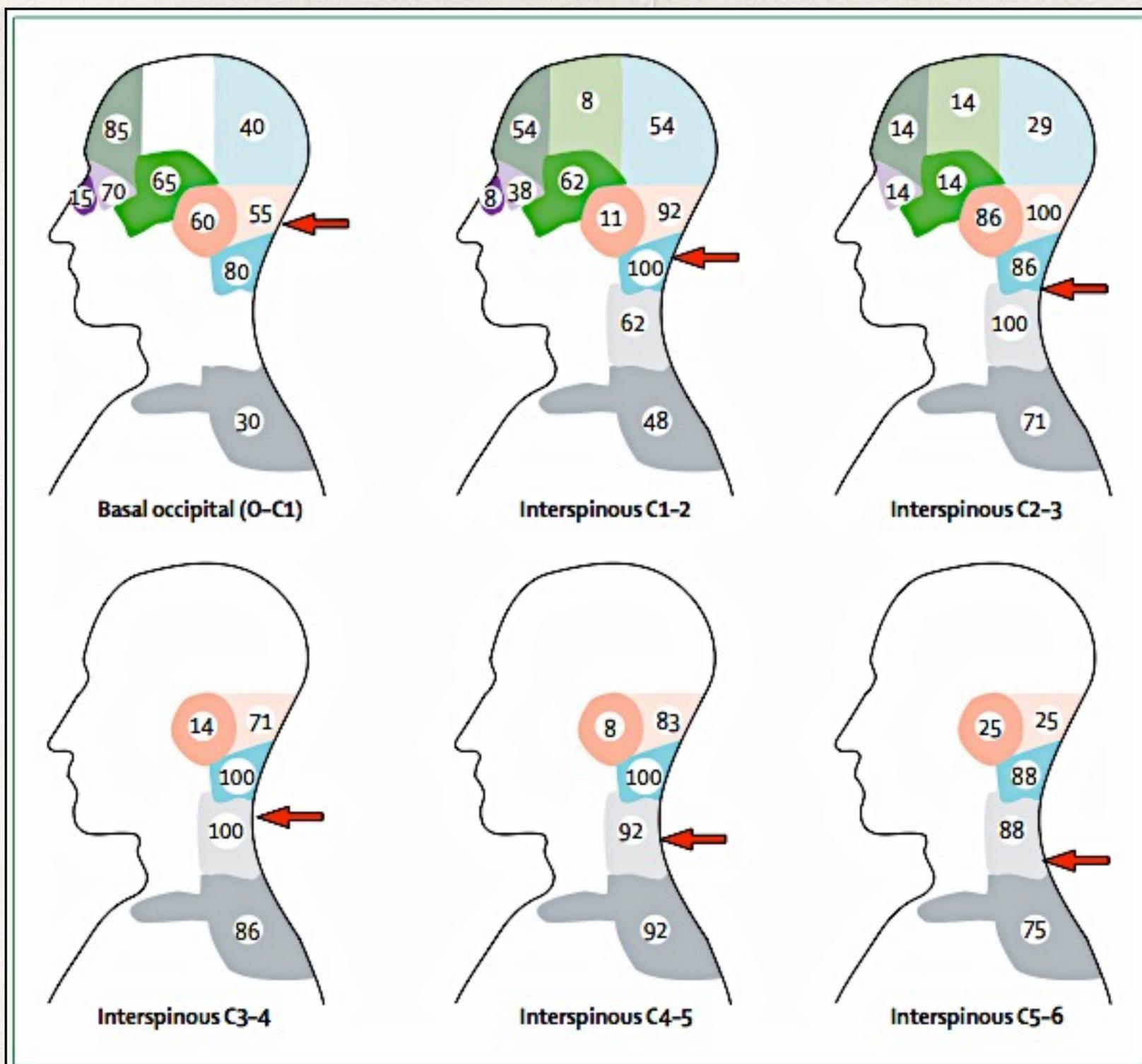


Figure 2: Referred pain patterns after noxious stimulation of basal occipital periosteum and interspinous muscles at C1-2, C2-3, C3-4, C4-5, and C5-6
 The more cephalad the site of stimulation, the more likely that pain is referred to distant regions of the head. The numbers indicate the percentage of individuals who reported pain in the area shown after stimulation at each segmental level. The arrows indicate the approximate site of stimulation. Adapted from Campbell and Parsons, with permission from Lippincott Williams & Wilkins.¹⁰

Les Médicaments...

- ❖ La majorité des patients avec migraine chronique “surconsomment” des analgésiques (*Medication-Overuse Headache*)
- ❖ Certains Rx sont plus “à risque” d’une transformation de migraine épisodique à chronique
- ❖ **Les combos Opiacés + Butalbital + Caféine ± Codéine (Tecnal, Fiorinal, Fiorinal C-1/4, C-1/2...) sont à proscrire**

Les Médicaments...

- ❖ Taux estimé de chronicisation / céphalée de surconsommation
 - ❖ Butalbital 5 jrs / mois
 - ❖ Opiacés 8 jrs / mois
 - ❖ Triptans 10 jrs / mois
 - ❖ AINS 10-15 jrs / mois (certaines études montrent effet protecteur?)
- ❖ Problème de *fréquence* d'utilisation >> dose
- ❖ Clé: Moins de 2 jrs / semaine de tout analgésique...

Céphalée de surconsommation médicamenteuse

- ❖ Quelques stratégies pour vos patients
 - ❖ Éducation sur le phénomène (*“Trop de Rx, ça nuit plus que ça aide”*)
 - ❖ Limiter la prise d’analgésiques à 2-3 jours par semaine
 - ❖ Éviter de blâmer les patients (ce ne sont pas des junkies)
 - ❖ Proposer un sevrage des analgésiques et une médication préventive
 - ❖ Certains patients peuvent bénéficier d’un traitement de “transition”
 - ❖ AINS, Prednisone, DHE, blocs nerveux...

Traitement: 2 stratégies

- ❖ Traitement aigu: le pompier

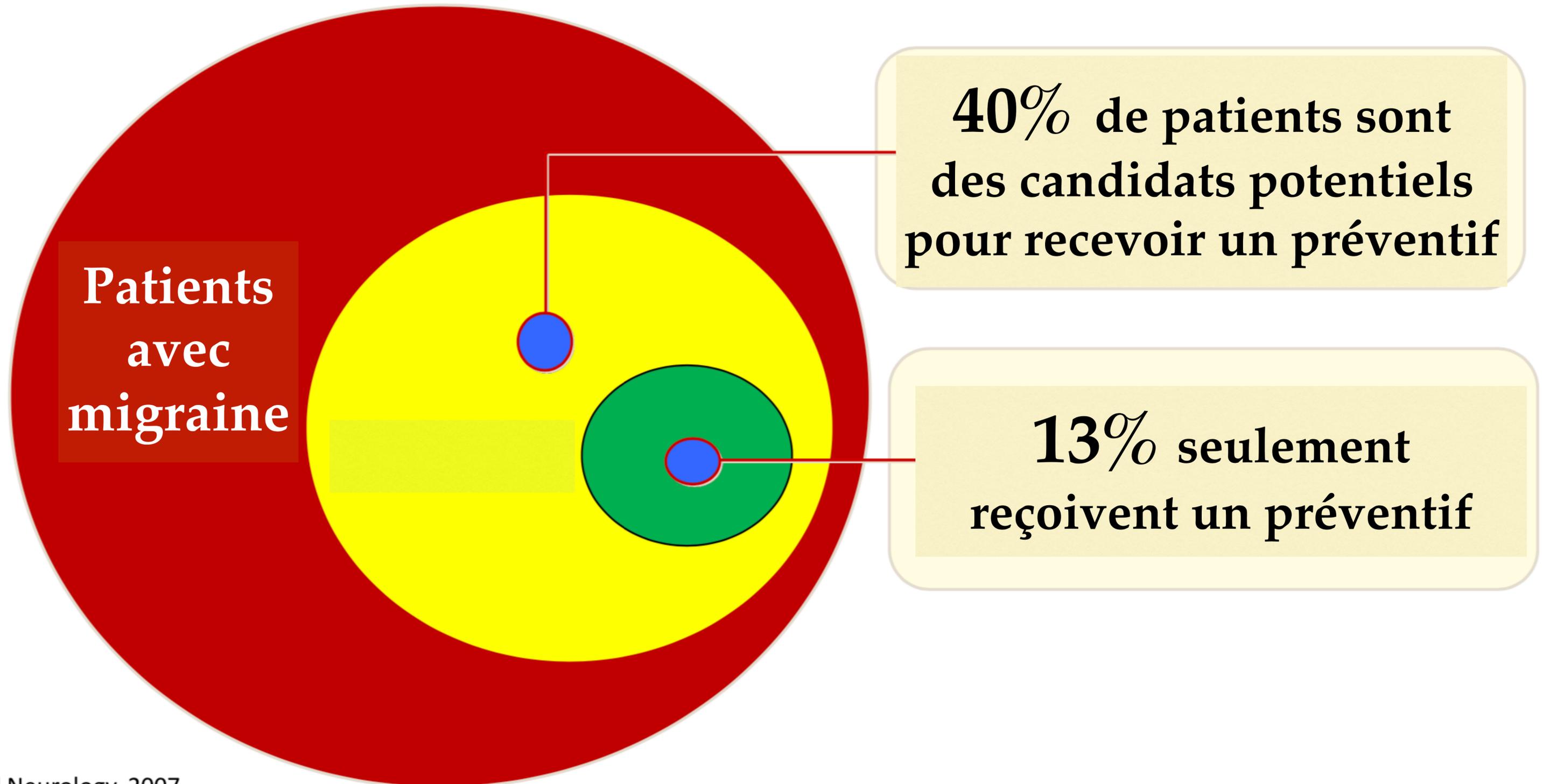


- ❖ Traitement préventif: le service de prévention des incendies

Pourquoi prévenir?

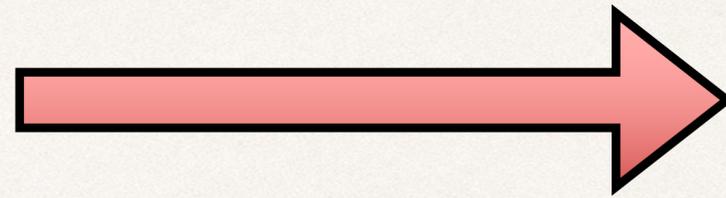
- ❖ But = diminuer la fréquence et l'intensité des crises
- ❖ Améliorer le fonctionnement et la qualité de vie
- ❖ Une intervention précoce peut réduire les risques de chronicisation

La prophylaxie est sous-utilisée



Prévention: approches non pharmacologiques

- ❖ Changements dans les habitudes de vie
- ❖ Éviter les déclencheurs
- ❖ Techniques de relaxation
- ❖ Acupuncture?
- ❖ Neurostimulation? (stimulation transcutanée du nerf supra-orbitaire - Cephaly[®])



Sleep

Exercice

Eat

Diary

Stress

Calendrier

Alimentation

Stress

Sommeil

Exercice

Robblee J, Starling AJ. SEEDS for success: Lifestyle management in migraine. Cleve Clin J Med 2019; 86 (11) : 741-9.

Besoin d'une prophylaxie? Qui? Quand?

- ❖ S'il y a impact fonctionnel malgré utilisation adéquate des Tx aigus
- ❖ Si la fréquence des épisodes est "élevée"
 - ❖ > 3 épisodes pharmaco-résistants
 - ❖ > 8 épisodes traités efficacement

AHS CONSENSUS STATEMENT

Headache. 2021;61:1021-1039.

The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice

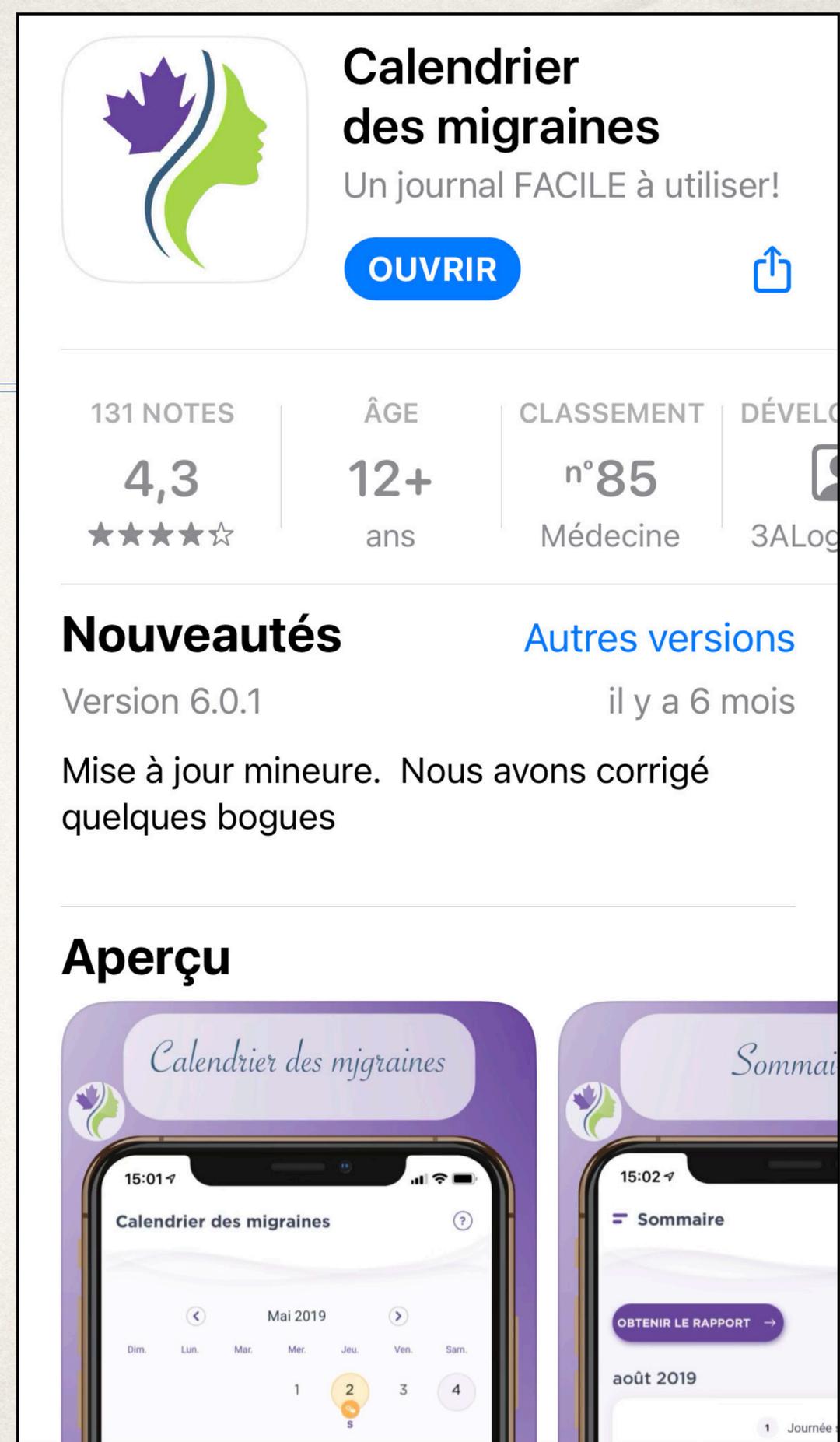
TABLE 4 Criteria for identifying patients for preventive treatment⁸

Prevention should be ...	Headache days/month	Degree of disability required ^a
Offered	6 or more	None
	4 or more	Some
	3 or more	Severe
Considered	4 or 5	None
	3	Some
	2	Severe

^aAs can be measured by the Migraine Disability Assessment Scale, Migraine Physical Function Impact Diary, or Headache Impact Test.

Besoin d'une prophylaxie?

- ❖ Au moins 3 mois... ou plus
 - ❖ Viser 50% de réduction du nombre de jours de céphalée / mois
 - ❖ S'attendre aussi à diminuer l'intensité et la durée des crises
- ❖ CALENDRIER ESSENTIEL**
- ❖ Songer à sevrer la Rx après ? 6 - 12 mois ? (aucune donnée claire)



Calendrier des migraines
Un journal FACILE à utiliser!

OUVRIR

131 NOTES
4,3
★★★★☆

ÂGE
12+
ans

CLASSEMENT
n°85
Médecine

DÉVELOPPEUR
3ALog

Nouveautés [Autres versions](#)

Version 6.0.1 il y a 6 mois

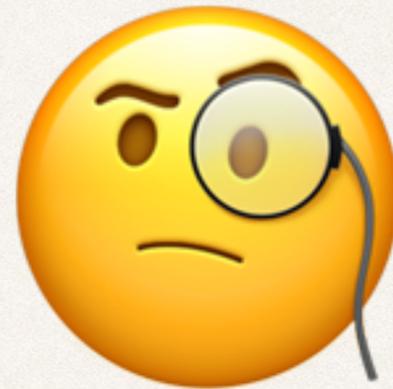
Mise à jour mineure. Nous avons corrigé quelques bogues

Aperçu



Quel médicament utiliser en première intention?

- ❖ Éléments à considérer
 - ❖ Données probantes sur l'efficacité
 - ❖ Co-morbidités
 - ❖ Contre-indications
 - ❖ Profil d'effets indésirables
 - ❖ Préférences du patient



Rx prophylactiques: *Lignes directrices Société canadienne des céphalées (2012)*

1ère ligne	2ème ligne	3ème ligne	Non listés
Amitriptyline/Nortriptyline	Topiramate	Flunarizine	Pizotifen
Propranolol	Venlafaxine	Valproate	Bloquants calciques
Nadolol	Gabapentin		Tizanidine
	Candesartan		Botox (chronique seulement)
	Lisinopril		Neuromodulation
	Magnesium		Anticorps monoclonaux
	Vitamine B2		Gepants
	Coenzyme Q10		
	Petasite		

Fréquemment utilisés

Rarement utilisés

Canadian Journal of Neurological Sciences

Volume 39 / Number 2 / Supplement 2 / March 2012

Mise à jour attendue pour 2023... 🙌

Lignes directrices Alberta 2015

Clinical Review

Guideline for primary care management of headache in adults

Werner J. Becker MD FRCP(C) Ted Findlay DO CCFP Carmen Moga MD MSc
N. Ann Scott PhD Christa Harstall MHSA Paul Taenzer PhD RPsych

Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien | VOL 61: AUGUST • AOÛT 2015

Médicament	Dose de départ	Titration	Dose cible	Notes
<u>1ère ligne</u>				
· Propranolol	20 mg BID	40 mg/sem	40 - 120 mg BID	Contre-indiqué si asthme
· Nadolol	40 mg DIE	20 mg/sem	80 - 160 mg DIE	Contre-indiqué si asthme
· Metoprolol	50 mg BID	50 mg /sem	50 - 100 mg BID	Contre-indiqué si asthme
· Amitriptyline · Norptryptiline	10 mg HS	10 mg/sem	10 - 100 mg HS	À considérer si dépression, anxiété, insomnie, céphalée tension
<u>2ème ligne</u>				
· Topiramate	25 m DIE	25 mg/sem	50 mg BID	À considérer en 1ère ligne si obésité
· Candésartan	8 m DIE	8 mg/sem	16 mg DIE	Peu d'effets 2° Expérience limitée
· Gabapentin	300 m DIE	300 mg q 3-7 j	400 - 600 mg TID	Peu d'interactions Rx

Choix du Rx selon comorbidité(s)

Asthme
(Éviter Beta-bloq)

Psychiatrique
(Amitriptyline, venlafaxine)

HTA
(Beta-bloq, Candesartan BCC)



Raynaud
(BCC, Candesartan?)

Épilepsie
(Topiramate, Valproate)

Insomnie
(Amitriptyline)

Obésité
(Topiramate)

Opiacés en prévention
de la migraine???

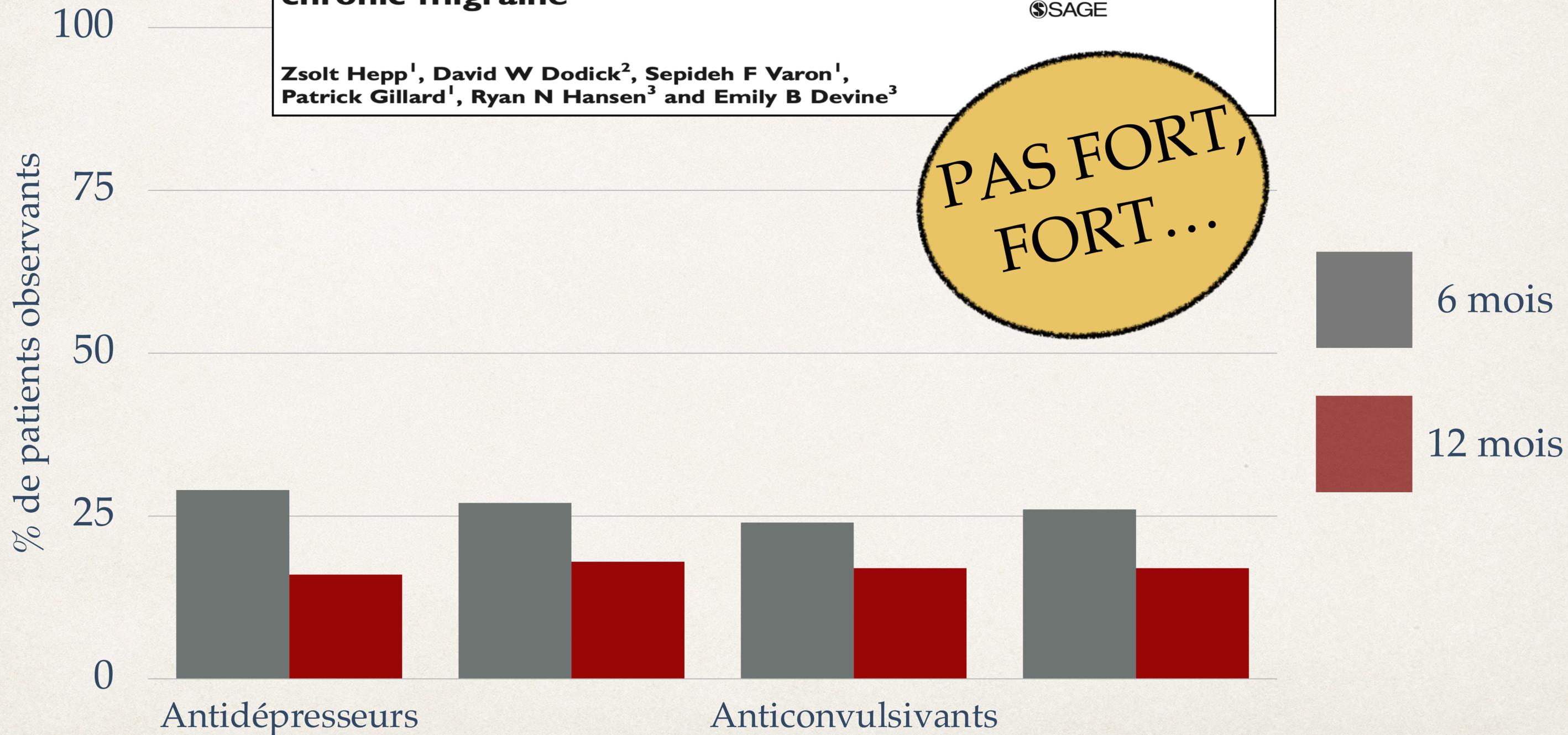


Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine

Zsolt Hepp¹, David W Dodick², Sepideh F Varon¹,
Patrick Gillard¹, Ryan N Hansen³ and Emily B Devine³

Cephalalgia
2015, Vol. 35(6) 478–488
© International Headache Society 2014
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0333102414547138
cep.sagepub.com
SAGE

PAS FORT,
FORT...





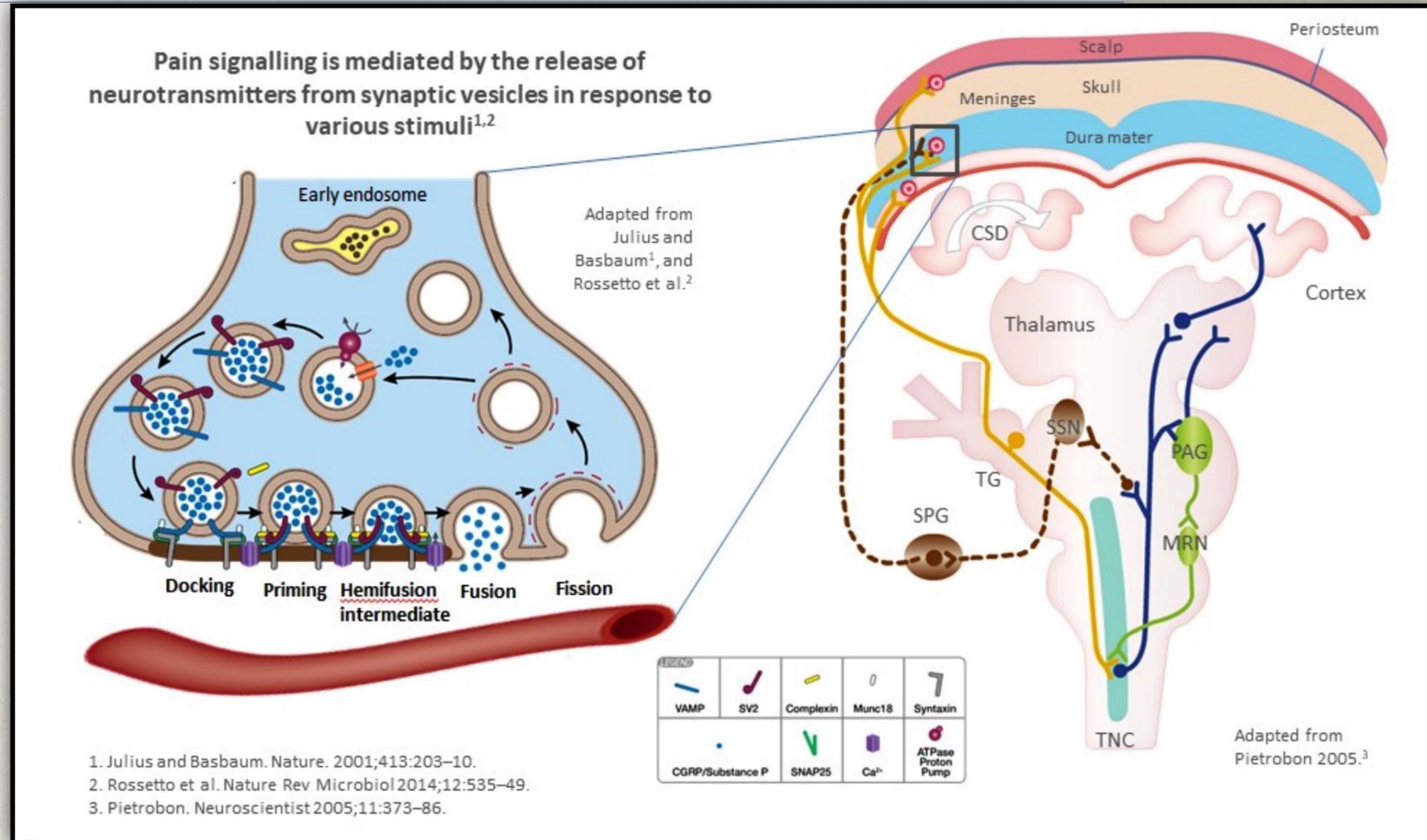
M		Notes		
· Propr				qué si asthme
· Nadolol				qué si asthme
· Metoprolol				qué si asthme
· Amitriptyline · Nortriptyline				si dépression, ie, céphalée
<u>2èm</u>				
· Topiramate				considérer en 1ère ligne si obésité
· Candésartane			16 mg DIE	Peu d'effets 2° Expérience limitée
· Gabapentin	300 m DIE	300 mg q 3-7 j	400 - 600 mg TID	Peu d'interactions Rx

Migraine chronique:

- ❖ 3 médicaments indiqués / approuvés
 - ❖ **Topiramate**
 - ❖ **Onabotulinum toxin A**
 - ❖ Remboursé si > 15 jrs de céphalée par mois, dont 8 jours de migraine
 - ❖ Essais préalables avec autres Rx... même si non officiellement indiqués...
 - ❖ **Anticorps monoclonaux dirigés vers le CGRP**

La toxine botulinique en migraine chronique ???

- ❖ La toxine bloquerait la transmission des influx douloureux à partir des nerfs périphériques vers le cerveau



La toxine botulinique en migraine chronique ???

- ❖ Succès attendus

- ❖ 50% de diminution fréquence et intensité chez 50% des patients injectés
- ❖ 75% de diminution fréquence et intensité chez 20-25% des patients injectés
- ❖ Le bénéfice a tendance à se maintenir dans le temps

CGRP: le nouveau joueur

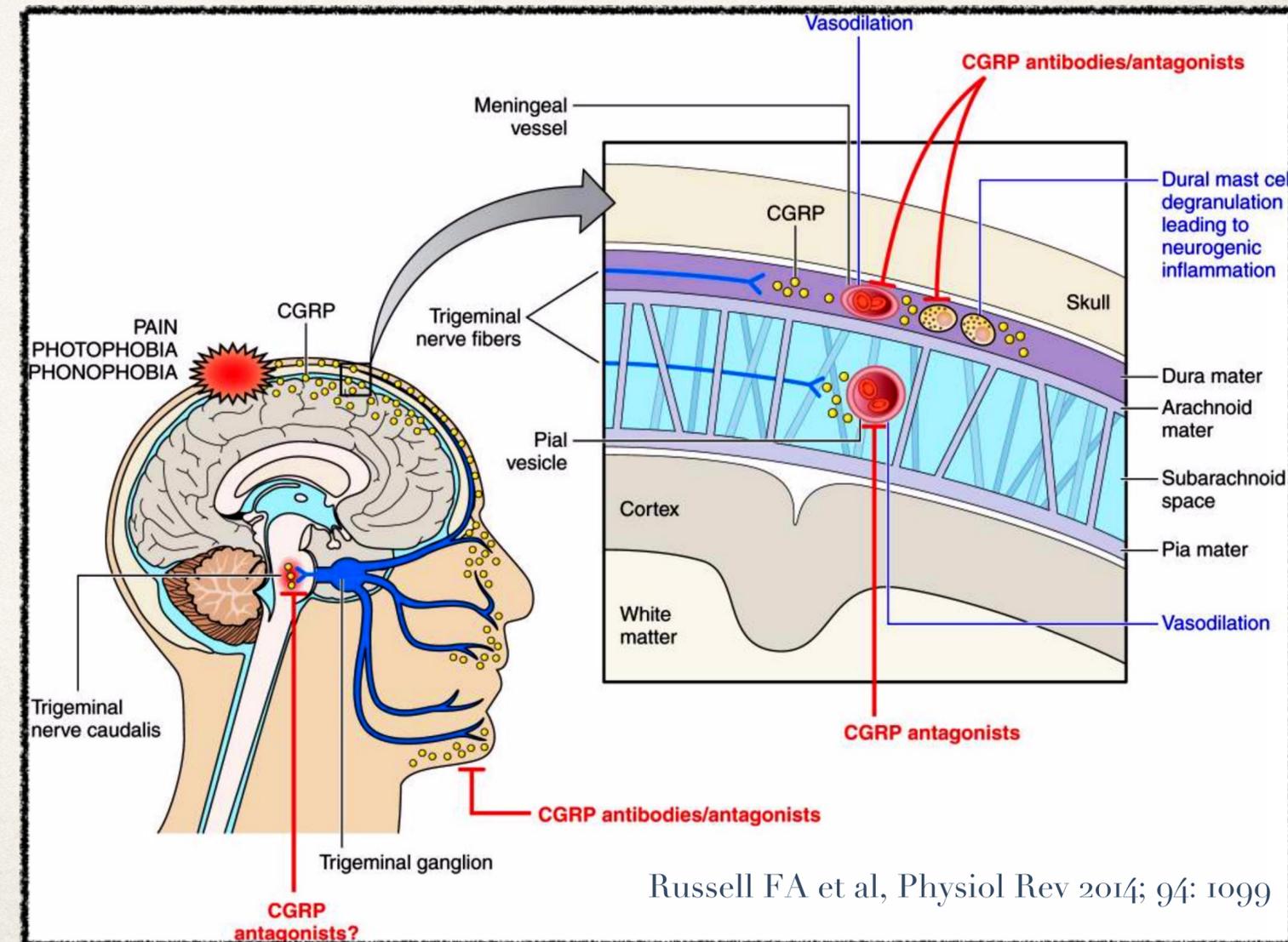
Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy

Andrew Charles, Patricia Pozo-Rosich

Lancet 2019; 394: 1765-74

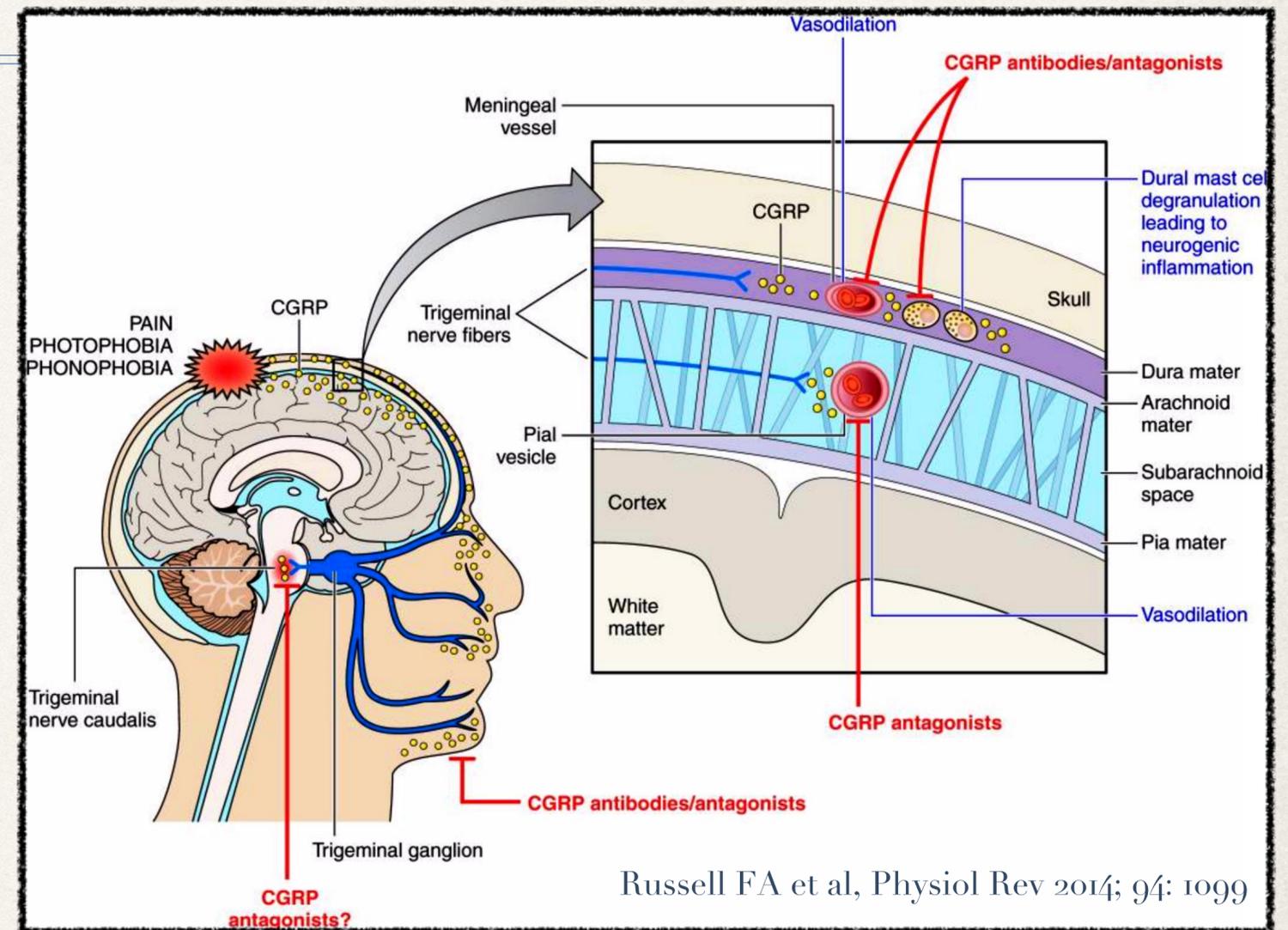
❖ Calcitonin Gene-Related Peptide

- ❖ Rôle important dans la pathogénèse de la crise migraineuse, connu depuis début 1990's
- ❖ Impliqué dans la transmission de la douleur, tant en périphérie qu'au système nerveux central
- ❖ Acteur de premier plan dans l'inflammation neurogène et la sensibilisation centrale de la douleur
- ❖ Réduit aussi la dilatation artérielle



CGRP: Rôle documenté dans la migraine

- ❖ Élévation du taux sérique de CGRP durant une crise migraineuse¹⁻³
- ❖ La perfusion de CGRP provoque une crise de migraine chez un sujet migraineux⁴
- ❖ Les triptans réduisent le taux sérique de CGRP lors du traitement d'une crise⁵



1. Goadsby PJ et al. *Ann Neurol* 1990;28:183-7;
2. Edvinsson L, Goadsby PJ. *Eur J Neurol*. 1998;5:329-41;
3. Cernuda-Morollón E et al. *Neurology*. 2013;81:1191-6;
4. Hansen JM et al. *Cephalalgia*. 2010;30:1179-86;
5. Durham PL. *Headache*. 2006;46(Suppl. 1):S3-8;

i) Les anticorps monoclonaux

- ❖ Médicaments biologiques dirigés vers le récepteur CGRP ou le CGRP lui-même
- ❖ Grosses molécules qui ne traversent pas la BHE; action en périphérie du système trigéminé
- ❖ Pas d'interaction médicamenteuse connue (Rx éliminée par le système réticuloendothélial)
- ❖ Demi-vie ~28 jours

i) Les anticorps monoclonaux

- ❖ Approuvés par Santé Canada en prévention de la migraine si ≥ 4 épisodes par mois (en pratique on les utilise si > 8 crises par mois)

Nom	Cible	Dose
Érénumab	Récepteur CGRP	70 - 140 mg SC q 1 mois
Galcanézumab	CGRP	240 mg SC dose 1 120 mg SC q 1 mois ensuite
Frémanézumab	CGRP	225 mg SC q 1 mois ou 675 mg SC q 3 mois
Eptinézumab	CGRP	100 - 300 mg IV q 3 mois

I) Les anticorps monoclonaux - Les chiffres

- ❖ En migraine épisodique fréquente et en migraine chronique
 - ❖ Efficacité documentée et similaire vs placebo
 - ❖ Pas d'études comparatives « nez-à-nez »
 - ❖ Expérience dans la "vraie vie" favorable jusqu'à maintenant
 - ❖ Très bonne tolérabilité

I) Les anticorps monoclonaux - Les chiffres

❖ En migraine épisodique fréquente

- ❖ 50% des patients voient la fréquence des migraines diminuer de $\geq 50\%$
- ❖ Ad 30 % de patients (vs 15% placebo) de “*Super-répondeurs*” soit diminution $\geq 75\%$

EPTI: Ashina M, et al. *Cephalalgia*. 2020;40(3):241-54;
ERE: Goadsby PJ, et al. *Headache*. 2017;57(Suppl 3):128-129;
GAL: Stauffer VL, et al. *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1080-8; Skljarevski V, et al. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1442-54;
FREM: Dodick DW. *JAMA*. 2018;319(19):1999-2008.

❖ En migraine chronique

- ❖ 40% des patients (vs 20% placebo) voient la fréquence des migraine diminuer de $\geq 50\%$
- ❖ 66% sont de retour à un état épisodique après 3 mois de traitement
- ❖ 20% de “*Super-répondeurs*” (vs 10% placebo)

EPTI: Lipton RB, et al. *Neurology*. 2020; 94(13):e1365-77;
ERE: Tepper S, et al. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):425-34;
GAL: Detke HC, et al. *Cephalalgia*. 2017;37:338;
FREM: Silberstein SD, et al. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2113-22.

I) Les anticorps monoclonaux - Tolérabilité

❖ Dans les études

❖ Constipation 3%

❖ Réactions au site d'injection

❖ Dans la vraie vie

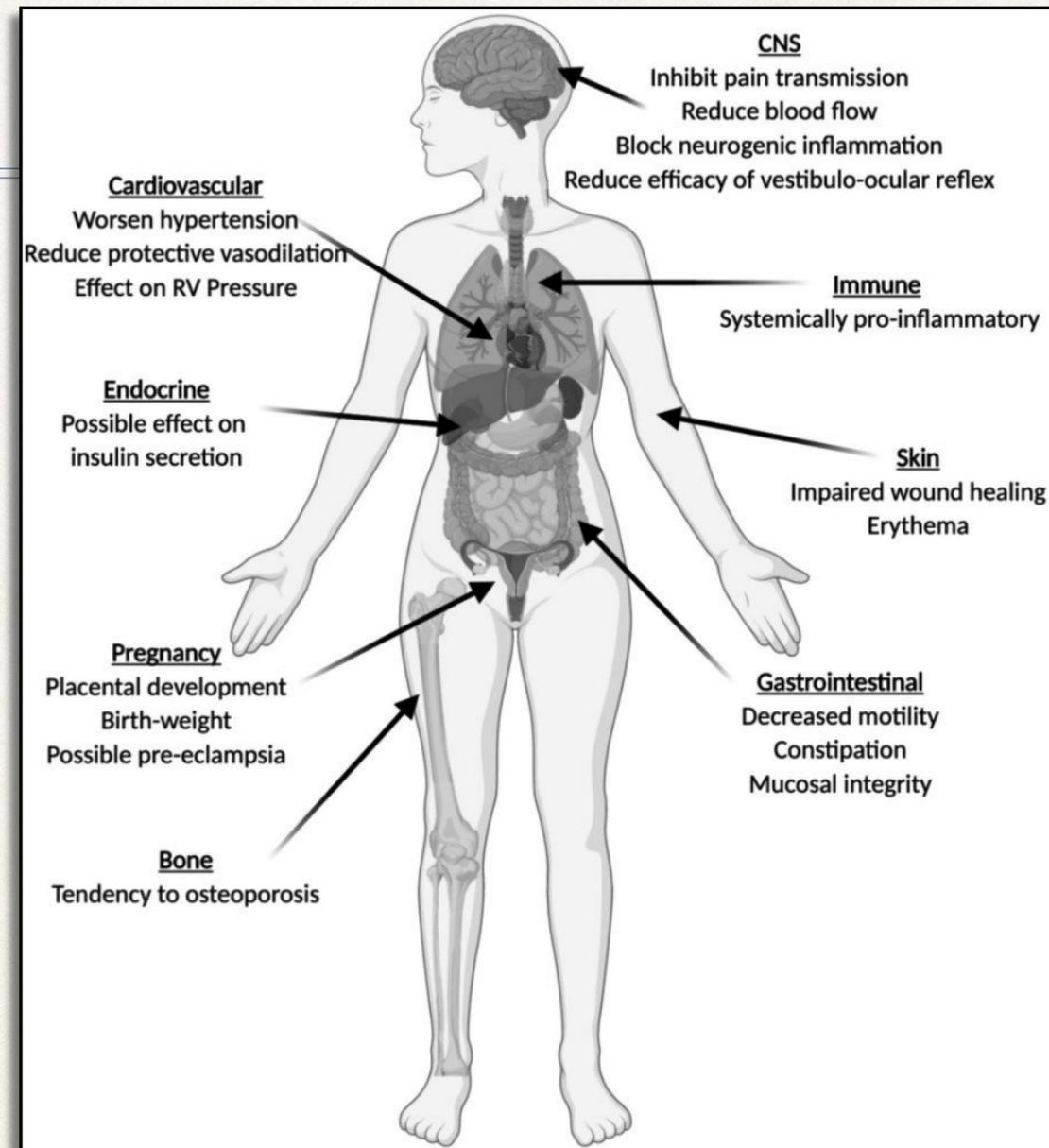
❖ Constipation ad 25%

❖ Alopécie

❖ Fatigue

❖ Angio-oedème

❖ Réactions pseudo-grippales, hypersensibilité, anaphylaxie (rares)



Ray JC, et al. Calcitonin gene related peptide in migraine: current therapeutics, future implications and potential off-target effects. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021.

I) Les anticorps monoclonaux - Tolérabilité

❖ Demeure meilleure que les médicaments oraux “classiques” ...

CNS Drugs (2021) 35:805–820
<https://doi.org/10.1007/s40263-021-00834-9>

SYSTEMATIC REVIEW

Check for updates

Indirect Comparison of Topiramate and Monoclonal Antibodies Against CGRP or Its Receptor for the Prophylaxis of Episodic Migraine: A Systematic Review with Meta-Analysis

Lucas Hendrik Overeem¹ · Bianca Raffaelli¹ · Jasper Mecklenburg¹ · Tim Kelderman² · Lars Neeb¹ · Uwe Reuter¹

	Topiramate	CGRP antibodies
Number Needed to Treat (NNT)	7	6
Number Needed to Harm (NNH)	9	130
Ratio Harm / Treat	1,8/1	24/1

Patients treated with CGRP mAbs are **19.2** times more likely to be helped compared to topiramate.

I) Les anticorps monoclonaux: Remboursement problématique...

- ❖ Médicaments dispendieux (\approx 7 000 CAD par année)
- ❖ Remboursés RAMQ en Rx d'exception...
- ❖ Frémanézumab (avis 2 mars 2022)
- ❖ Galcanézumab (avis 1 février 2023)

◆ pour le traitement prophylactique des migraines chez les personnes ayant au moins quatre jours de migraine par mois et un diagnostic établi selon les critères de l'International Headache Society :

- en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins trois médicaments prophylactiques appropriés, parmi lesquels au moins un antidépresseur tricyclique, un anticonvulsivant et un antihypertenseur.

Dans la demande initiale, le médecin doit fournir le nombre de jours de migraine par mois.

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 6 mois.

Dans les demandes de poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois, par rapport à la valeur de base.

La durée maximale des autorisations subséquentes est de 12 mois.

i) Les anticorps monoclonaux: Remboursement problématique...

- ❖ (Paperasse) ³
- ❖ Les compagnies d'assurances (incluant la RAMQ) établissent leurs propres critères... qui n'ont rien de scientifique...
- ❖ Tenter d'abord 3 classes de Rx différentes (beta-bloquant, amitriptyline, topiramate)
- ❖ Les compagnies pharmaceutiques peuvent offrir des programmes d'aide financière

2) Antagonistes du récepteur CGRP: les “-gépants”

- ❖ Olcegéant
 - ❖ 2004
 - ❖ Formulation IV
- ❖ Telcagéant
 - ❖ 2007
 - ❖ Formulation PO
 - ❖ Hépatotoxicité x 2 patients
 - ❖ Discontinué en 2011

2) Antagonistes du récepteur CGRP: les “-gépants”

- ❖ Seconde génération (*small-molecule antagonists*):
 - ❖ Ubrogépant en traitement **aigu**
 - ❖ Atogépant en traitement **préventif**
 - ❖ Rimégépant: études positives en aigu **et** en préventif
- ❖ Jusqu'à maintenant: efficaces, sécuritaires (données américaines et européennes)

Once-daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of migraine: Findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial

Messoud Ashina MD, PhD, DMSc, FEAN¹  | Stewart J. Tepper MD² |
Uwe Reuter MD, PhD³ | Andrew M. Blumenfeld MD⁴ | Susan Hutchinson MD⁵  |
Jing Xia PhD^{6,*} | Rosa Miceli RN, BSN, CCRC^{6,*} | Lawrence Severt MD, PhD^{6,*} |
Michelle Finnegan MPH⁶ | Joel M. Trugman MD⁶

Conclusion: Daily use of oral atogepant 60mg for preventive treatment of migraine during this 1-year, open-label trial was safe, well tolerated, and efficacious.

Headache. 2023;63:79–88.

Gépants en traitement aigu chez l'adulte

- ❖ Ubrogéant: approuvé Santé Canada 10 novembre 2022
 - ❖ Amélioration significative vs placebo sur les paramètres suivants:
 - ❖ Absence de douleur à 2 heures
 - ❖ Absence des symptômes dérangeants associés à la migraine, à 2 heures

Original Investigation

FREE

November 19, 2019

Effect of Ubrogéant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine

The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial

Richard B. Lipton, MD¹; David W. Dodick, MD²; Jessica Ailani, MD³; [et al](#)

» [Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA. 2019;322(19):1887-1898. doi:10.1001/jama.2019.16711

Atogépant - Étude Advance

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine

Jessica Ailani, M.D., Richard B. Lipton, M.D., Peter J. Goadsby, M.D., Hua Guo, Ph.D., Rosa Miceli, B.S.N., Lawrence Severt, M.D., Michelle Finnegan, M.P.H., and Joel M. Trugman, M.D., for the ADVANCE Study Group*

N Engl J Med 2021;385:695-706.
DOI: 10.1056/NEJMoa2035908

- ❖ Approuvé Santé Canada décembre 2022
- ❖ Adultes avec 4-14 jours de migraine / mois
- ❖ 10 vs 30 vs 60 mg p.os die
- ❖ Efficacité et tolérabilité équivalentes sans égard à la dose à 12 semaines

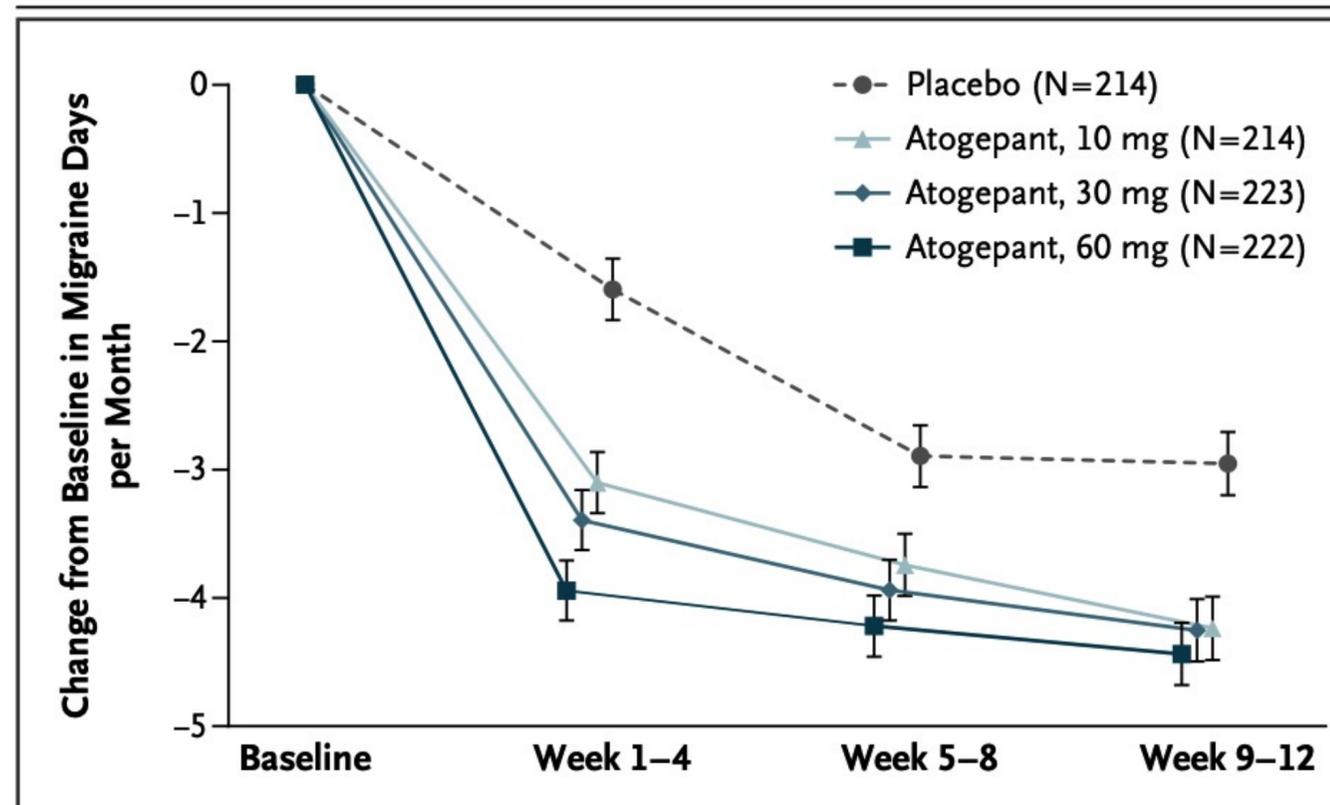


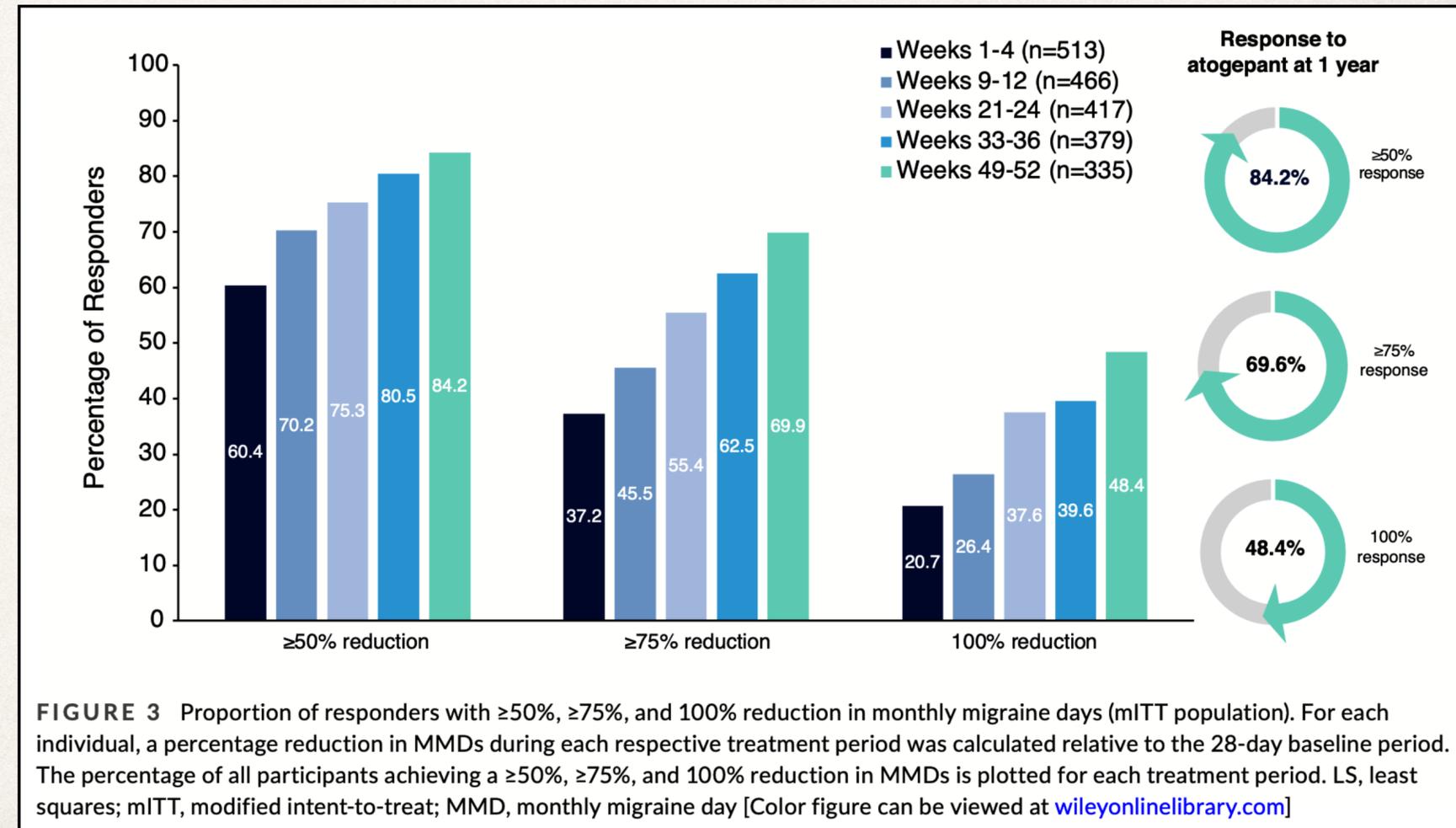
Figure 2. Time Course of Efficacy (Modified Intention-to-Treat Population). Shown is the least-squares mean change from baseline in migraine days per month. I bars indicate standard errors.

Atogépan - Advance

Once-daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of migraine: Findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial

Messoud Ashina MD, PhD, DMSc, FEAN¹  | Stewart J. Tepper MD² |
Uwe Reuter MD, PhD³ | Andrew M. Blumenfeld MD⁴ | Susan Hutchinson MD⁵  |
Jing Xia PhD^{6,*} | Rosa Miceli RN, BSN, CCRC^{6,*} | Lawrence Severt MD, PhD^{6,*} |
Michelle Finnegan MPH⁶ | Joel M. Trugman MD⁶ | *Headache. 2023;63:79-88.*

- ❖ Étude ouverte confirme efficacité et innocuité à 12 mois
- ❖ 744 pts, 88% femmes, 42 ± 12 ans
- ❖ 546 ato 60 mg vs 198 tx standard
- ❖ Effets indésirables
 - ❖ Constipation 4,8%
 - ❖ Nausée 2,9%
 - ❖ Fatigue 2,2%
- ❖ Pas d'élévation ALT / AST



Migraine épisodique fréquente / chronique...

Cou?

Médicaments?

Traitement prophylactique

Non pharmacologique

Pharmacologique

Vitamine B2
Coenzyme Q10
Magnésium
Neuromodulation

Topiramate?

1ère ligne
Tricyclique
β-bloquant

Candésartan?

2ème ligne

~~Opiacés
Divalproex
Flunarizine
Pizotifen~~

Topiramate
MAB anti-CGRP
Toxine botulinique
Atogépant
Lamotrigine?

Pour tous vos patients... et vous:
www.migrainequebec.com



ACCUEIL | MIGRAINE QUÉBEC | RESSOURCES | ÉVÉNEMENTS | PUBLICATIONS

Accueil / Publications / Fichiers téléchargeables

ARTICLES

TÉMOIGNAGES

CONFÉRENCES VIDÉO

CAPSULES VIDÉO

REVUE DE PRESSE

GLOSSAIRE DE LA MIGRAINE

FICHIERS TÉLÉCHARGEABLES



FICHIERS TÉLÉCHARGEABLES

AUSSI: <https://headachesociety.ca/mastermind/>