

Prévention pharmacologique de la migraine

Velina Tzankova MD, Werner J. Becker MD, Tommy L.H. Chan MBBS

■ Citation : CMAJ 2023 February 6;195:E187-92. doi : 10.1503/cmaj.221607-f

Voir l'article connexe ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.211969-f. Pour lire un témoignage au sujet de la difficulté de trouver un traitement pour la migraine, voir www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.221783; voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.221607

Dans cette seconde revue d'une série de 2 portant sur la prise en charge de la migraine, nous abordons les traitements pharmacologiques qui peuvent être prescrits pour aider à réduire la fréquence, l'intensité, la durée des crises migraineuses et l'incapacité qu'elles causent, et optimiser l'utilisation des médicaments pour leur traitement à action immédiate. Notre premier article¹ abordait le diagnostic et le traitement à action immédiate; ici, nous nous attardons à la prévention de la migraine, un élément important de sa prise en charge au sujet duquel les données s'accumulent. La ligne directrice consensuelle 2021 de la Société américaine des céphalées recommande d'envisager un traitement pharmacologique préventif chez les patients qui présentent 4 jours de migraine ou plus par mois ou 2 jours de céphalées migraineuses ou plus par mois associées à une incapacité substantielle malgré la prise de médicaments à action immédiate². Le traitement préventif devrait aussi être envisagé dans les cas d'aura atypique (migraine hémiplégique, migraine avec aura du tronc cérébral) et migraine avec complications associées (c.-à-d., aura persistante, infarctus [AVC] migraineux, convulsions déclenchées par l'aura migraineuse, état de mal migraineux), même si les crises sont peu fréquentes². Nous nous inspirons de recherches originales, de revues et de lignes directrices de pratique clinique (encadré 1).

Encadré 1 : Données probantes employées dans la présente revue

Nous avons procédé à une interrogation ciblée de Google Scholar et PubMed pour recenser les recherches originales, les articles de synthèse et les lignes directrices de pratique clinique publiés jusqu'à novembre 2021 à partir des termes anglais suivants : « migraine acute treatment », « migraine preventive treatment », « migraine CGRP monoclonal antibodies », « migraine 5-HT1F », « migraine behavioural treatments » et « migraine neuromodulation ». Nous avons aussi consulté les lignes directrices les plus récentes des Sociétés canadienne et américaine des céphalées et la troisième édition de la Classification internationale des céphalées.

Points clés

- Les médicaments oraux utilisés habituellement pour la prévention de la migraine et reconnus efficaces incluent les antiépileptiques, les β -bloquants, les antihypertenseurs et les antidépresseurs.
- L'injection d'onabotulinumtoxinA (Botox) est indiquée à titre préventif dans les cas de migraine chronique, car elle produit très peu d'interactions médicamenteuses ou d'effets indésirables systémiques ou à long terme. Toutefois, la personne qui l'administre doit être dûment formée.
- Les nouveaux anticorps monoclonaux (AcM) dirigés contre le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) ciblent spécifiquement la physiopathologie de la migraine et sont des options efficaces et sécuritaires, particulièrement en présence de contre-indications ou de réponses insatisfaisantes aux autres traitements.
- Des modifications à l'hygiène de vie, les thérapies comportementales et certains suppléments peuvent améliorer la prévention des migraines.

Quelle est l'approche générale à la prévention de la migraine?

L'objectif du traitement préventif de la migraine est de réduire la fréquence, l'intensité, la durée des crises et l'incapacité qu'elles causent, et d'améliorer la réponse au traitement à action immédiate afin d'en réduire l'utilisation. Même si bien souvent, des modifications à l'hygiène de vie peuvent être bénéfiques, notamment l'hygiène du sommeil, la pratique d'exercices, l'alimentation, la tenue d'un carnet de suivi des céphalées et l'utilisation de techniques pour gérer le stress et améliorer les capacités d'adaptation, nous ne parlons ici que de la prévention pharmacologique et de l'utilisation de suppléments non pharmacologiques. D'autres mesures non pharmacologiques plus classiques aident à prévenir la migraine et sont recommandées dans les lignes directrices; elles incluent la thérapie cognitivo-comportementale, le biofeedback et les techniques de relaxation. Des modalités dites de pleine conscience ont aussi été étudiées et semblent prometteuses (annexe 1, accessible en anglais ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.221607/tab-related-content).

Au moment de choisir un traitement préventif, il faut commencer par un médicament hautement efficace, mais ce choix dépend des comorbidités et des préférences de la personne, des effets indésirables des médicaments et de leur prise en charge par les régimes d'assurance publics ou privés. La prise de médicament doit être commencée à dose faible; on augmente ensuite la dose graduellement, jusqu'à l'atteinte de la dose minimum efficace ou de la dose maximum tolérée. Un essai de 8–12 semaines à la dose thérapeutique est raisonnable pour en vérifier l'efficacité. Si un médicament se révèle inefficace, il faut se tourner vers un agent de classe différente. On peut réduire ensuite graduellement la dose et cesser la prise du médicament après le maintien d'une réponse thérapeutique adéquate pendant 6–12 mois³.

La participation de la personne est cruciale pour établir un plan de traitement préventif efficace; cela requiert un engagement à long terme et une bonne observance thérapeutique, de même qu'un bon niveau de communication avec l'équipe soignante. Le tout peut être facilité par la tenue d'un carnet de suivi des céphalées où est notée la réponse au traitement. L'équipe soignante doit expliquer que l'objectif du traitement préventif n'est pas de guérir la migraine, mais de réduire la fréquence, la durée et l'intensité des crises.

Quelles sont les options pharmacologiques classiques pour la prévention de la migraine?

Médicaments oraux

Parmi les médicaments oraux, mentionnons les antiépileptiques, les β -bloquants, les antihypertenseurs et les antidépresseurs. Plusieurs de ces médicaments comportent un risque de modéré à élevé d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables qui pourraient en empêcher l'utilisation dans certains cas ou donner lieu à une piètre tolérabilité et à une mauvaise observance thérapeutique (estimée à 26 %–29 % à 6 mois, et à 17 %–20 % à 12 mois)^{4,5}. Comme ces options sont relativement peu coûteuses et que la plupart sont remboursées par les régimes d'assurance publics et privés, elles demeurent des traitements de première intention pour la prévention de la migraine. La plus récente ligne directrice de la Société canadienne des céphalées sur le traitement prophylactique de la migraine a été publiée en 2012; ses recommandations sont résumées au tableau 1⁶. De récents essais randomisés et contrôlés (ERC) font état de l'efficacité du candésartan et de la mémantine^{7,8}, qui seront sûrement ajoutés dans la prochaine version de la ligne directrice.

Tableau 1 : Médicaments utilisés habituellement pour la prévention de la migraine⁶

Médicament	Classe d'agents	Dose quotidienne cible	Société canadienne des céphalées	
			Niveau de preuves*	Force des recommandations†
Topiramate	Antiépileptique	100 mg	Élevé	Forte
Propranolol	β -bloquant	80–160 mg	Élevé	Forte
Métoprolol	β -bloquant	100–200 mg	Élevé	Forte
Amitriptyline	Antidépresseur	10–100 mg	Élevé	Forte
Nadolol	β -bloquant	80–160 mg	Modéré	Forte
Candésartan	Bloqueur des récepteurs de l'angiotensine	16 mg	Modéré	Forte
Gabapentine‡	Antidépresseur	1200–3600 mg	Modéré	Forte
Divalproex de sodium	Antiépileptique	500–1500 mg	Élevé	Faible
Flunarizine	Anticalcique	10 mg	Élevé	Faible
Pizotifène	Antagoniste de la sérotonine	1,5–4,0 mg	Élevé	Faible
Venlafaxine	Antidépresseur	150 mg	Faible	Faible
Lisinopril	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	20 mg	Faible	Faible
Vérapamil	Anticalcique	120–480 mg	Faible	Faible
OnabotulinumtoxinA (migraine chronique seulement)	Neurotoxine	155–195 unités	Sans objet	Sans objet

Remarque : GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system.

Adaptation autorisée de Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G et coll.; Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39(Suppl 2):S1-59.

*Niveaux de preuve utilisant le système GRADE : élevé = les auteurs de la ligne directrice croient que l'effet réel se rapproche de l'estimation selon les données disponibles; modéré = les auteurs de la ligne directrice ont une confiance modérée en l'estimation de l'effet, mais il est possible qu'il soit nettement différent; faible = la confiance en l'estimation de l'effet est limitée et l'effet réel pourrait être nettement différent; très faible = les auteurs de la ligne directrice ont peu confiance en l'estimation de l'effet.

†Catégories de recommandation à partir du système GRADE : forte = les avantages surclassent nettement les risques et les inconvénients liés au fardeau thérapeutique pour la plupart des individus; faible = l'équilibre entre les avantages et les risques est mince et on ignore à quel moment l'agent devrait être utilisé.

‡Compte tenu des données disponibles provenant d'essais négatifs non publiés, l'efficacité de la gabapentine pour la prévention de la migraine a été quelque peu discréditée depuis la publication de la ligne directrice de la Société canadienne des céphalées.

Injection d'onabotulinumtoxinA

Depuis 2011, l'injection d'onabotulinumtoxinA (Botox) a été approuvée au Canada pour la prévention de la migraine chronique (non épisodique). Le traitement standard, conforme au protocole PREEMPT (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy), correspond à 155–195 unités injectées en 31–39 points sur la tête et dans le cou toutes les 12 semaines par un médecin dûment formé. Dans une analyse d'ERC regroupés, le traitement par onabotulinumtoxinA a donné lieu à une réduction plus marquée du nombre moyen de jours de céphalées par mois comparativement au placebo, à 24 semaines (–8,4 j c. –6,6 j, $p < 0,001$, intervalle de confiance (IC) de 95% –2,52 à –1,13)⁹. En outre, une réduction de 50% ou plus du nombre de jours de céphalées a été signalée par 47,1% des patients traités par onabotulinumtoxinA comparativement à 35,1% des patients sous placebo ($p < 0,001$)⁹ et a été associée à une réduction de l'intensité des crises et de la surutilisation de médicaments, ainsi qu'à une amélioration de la qualité de vie⁹. L'onabotulinumtoxinA a donné lieu à peu d'interactions médicamenteuses ou effets indésirables systémiques ou à long terme. Les effets indésirables les plus fréquents, notamment douleur cervicale et ptose, sont en grande partie réversibles⁹. De récentes études rétrospectives sur des personnes enceintes ayant reçu de l'onabotulinumtoxinA en injection (population souvent exclue des ERC) ne font état d'aucun accroissement du risque pour le fœtus comparativement à l'ensemble des grossesses^{10–12}.

Les plus grands obstacles au traitement par onabotulinumtoxinA sont son coût et l'accès à une personne dûment formée pour l'administrer. La plupart des régimes d'assurance privés ne remboursent, tout comme certains régimes d'assurance médicaments publics au Canada (Alberta, Ontario et Québec), mais cela ne couvre que le coût du médicament et non les frais pour son administration. Une personne sera admissible au traitement si elle a un diagnostic officiel de migraine chronique et si la prise préalable de 2 ou 3 agents oraux préventifs de classes différentes s'est révélée inefficace, mal tolérée ou contre-indiquée.

Quels sont les nouveaux traitements pour la prévention de la migraine?

Des anticorps monoclonaux (AcM) dirigés contre le peptide lié au gène de la calcitonine (ou CGRP pour calcitonin gene-related peptide) ont récemment révolutionné la prévention de la migraine. Quatre AcM anti-CGRP administrés par voie sous-cutanée ou intraveineuse tous les mois ou tous les 3 mois ont été approuvés au Canada pour la prévention de la migraine épisodique et chronique : l'érénumab¹³, le frémanézumab¹⁴, le galcanézumab¹⁵ et l'eptinézumab¹⁶ (tableau 2). Ces agents ont plusieurs avantages par rapport aux autres médicaments ou options classiques, y compris une posologie plus pratique, un mode d'action spécifique à la migraine et des profils d'efficacité, d'innocuité et de tolérabilité plus favorables¹⁸.

L'innocuité et l'efficacité de chaque AcM anti-CGRP ont été évaluées lors d'ERC à double insu pour la prévention de la migraine épisodique (annexe 1, tableau 1 de l'annexe) et chronique (annexe 1, tableau 2 de l'annexe). Étant donné que la conception des études concordait avec les lignes directrices de la Société internationale des céphalées pour les essais contrôlés sur les traitements préventifs de la migraine chronique chez l'adulte, les caractéristiques démographiques des participants et les paramètres mesurés étaient similaires. Les participants de ces études étaient des adultes de 18–65 ans (âge moyen 40–42 ans, 83%–88% de sexe féminin et 70%–94% de race blanche) qui avaient un diagnostic de migraine avec ou sans aura (annexe 1, tableaux 3 et 4 de l'annexe). Le principal paramètre d'efficacité était la modification du nombre de jours de migraine par mois, par rapport aux valeurs de départ, mesuré en général après une période de traitement à l'insu de 12 semaines. Les paramètres secondaires incluaient un taux de réponse de 50% (c.-à-d., proportion de participants obtenant une réduction d'au moins 50% du nombre de jours de migraine par mois par rapport aux valeurs

Tableau 2 : Nouveaux traitements pharmacologiques pour la prévention de la migraine^{13–17}

Médicament	Indication	Posologie	Taux d'abandons*, %	Réactions au point d'injection*, %	Constipation*, %	Incidence des AAM* ¹⁷ , %
Érénumab ¹³	Migraine épisodique et chronique	Injection SC; 70 mg ou 140 mg par mois	1,3	4,5–5,6	1,3–3,2	2,0–8,0
Galcanézumab ¹⁴	Migraine épisodique et chronique	Injection SC; 240 mg en dose de charge, puis 120 mg par mois	1,8	10,6–30,3	0,7–1,8	3,0–12,0
Frémanézumab ¹⁵	Migraine épisodique et chronique	Injection SC; 225 mg par mois ou 675 mg tous les 3 mois	1,7	43,0–45,0	< 1,0	0,3–2,0
Eptinézumab ¹⁶	Migraine épisodique et chronique	Perfusion IV; 100 mg ou 300 mg tous les 3 mois	1,9	< 2,0 (réactions au point d'injection)	0,7–1,2	16,0–18,0

Remarque : AAM = anticorps antimédicaments, IV = intraveineux, SC = sous-cutané.
*Il est impossible de comparer directement les données présentées.

de départ), de même que plusieurs paramètres autodéclarés par les participants, comme l'incapacité liée à la migraine (questionnaire MIDAS [*Migraine Disability Assessment*], le test HIT-6 (Headache Impact Test [HIT-6], le carnet de suivi MPFID [*Migraine Physical Function Impact Diary*] et l'échelle de qualité de vie liée à la migraine (MSQ, *Migraine-Specific Quality of Life*)).

Les 4 AcM anti-CGRP ont été plus efficaces que le placebo pour ce qui est des paramètres primaires et secondaires de prévention de la migraine épisodique (annexe 1, tableau 1 de l'annexe) et chronique (annexe 1, tableau 2 de l'annexe). L'érenumab, le galcanézumab et le frémanézumab ont produit un effet statistiquement significatif en l'espace de 4 semaines¹⁹⁻²⁵, et l'eptinézumab, en aussi peu qu'une journée^{26,27}. Les paramètres autodéclarés par les participants se sont significativement améliorés avec les 4 AcM anti-CGRP comparativement au placebo¹⁹⁻²⁵. Les volets de prolongation à étiquetage en clair des essais ont montré que l'efficacité se maintenait avec les 4 médicaments pendant au moins 1 an de traitement²⁸⁻³².

Étant donné que les essais mentionnés plus haut avaient pour la plupart exclu les malades qui n'avaient pas répondu adéquatement à plus de 2 médicaments, d'autres ERC à double insu ont été réalisés pour évaluer l'efficacité spécifiquement chez cette population³³⁻³⁵. L'essai sur l'érenumab (LIBERTY; $n = 246$) a inclus des individus atteints de migraine épisodique pour qui 2-4 médicaments préventifs n'avaient pas agi et a exclu les cas de surutilisation de médicaments; les essais sur le galcanézumab (CONQUER; $n = 462$) et sur le frémanézumab (FOCUS; $n = 838$) ont inclus des individus atteints de migraine épisodique et chronique chez qui 2-4 médicaments préventifs n'avaient pas agi, et des individus qui avaient fait une surutilisation de médicaments (environ 50% de la population des études) (annexe 1, tableaux 5 et 6 de l'annexe). Comparativement au placebo, en 1 mois les 3 médicaments ont donné lieu à des réductions statistiquement significatives du nombre de jours de migraine par mois et de l'utilisation de médicaments spécifiques à la migraine (traitement à action immédiate) et à une augmentation de la proportion de participants qui ont obtenu un taux de réponse de 50% ou plus. Les participants sous AcM anti-CGRP ont présenté une amélioration de leurs paramètres autodéclarés d'incapacité, de dysfonctionnement et de qualité de vie liée à la migraine³³⁻³⁵. Ces études fournissent des données probantes sur l'efficacité des AcM anti-CGRP dans les cas de migraine n'ayant pas bien répondu à d'autres médicaments classiques.

Les 4 AcM anti-CGRP sont très spécifiques aux ligands ou aux récepteurs du CGRP, ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique et ne subissent pas de métabolisme hépatique ou d'élimination rénale, ce qui réduit le risque d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses. Ils sont éliminés par le système réticuloendothélial¹⁸. Lors des ERC, les 4 AcM anti-CGRP ont montré un bon profil d'innocuité et de tolérabilité. Les effets indésirables graves ont été rares et n'ont pas été plus nombreux qu'avec le placebo¹⁹⁻²⁵, les taux d'abandon dû aux effets indésirables ont été faibles (1,3%–1,9%) et les réactions au point d'injection ont été l'effet indésirable le plus fréquent¹³⁻¹⁶.

Durant la période suivant la mise en marché de l'érenumab, des cas d'hypertension de novo ou aggravée et de constipation

sévère ont été signalés suite à quoi une nouvelle mise en garde a été ajoutée au libellé de l'étiquette par la Food and Drug Administration des États-Unis¹³. Une hypertension légère peut survenir dans la semaine suivant le début du traitement et la constipation peut se manifester tôt ou tard en cours de traitement¹³. Ainsi, l'érenumab doit être utilisé avec prudence chez les malades qui ont des antécédents d'hypertension et de constipation et tous ceux que l'on traite par érenumab devraient faire vérifier périodiquement leur tension artérielle; il faut en outre les interroger au sujet des symptômes de constipation lors des suivis.

L'immunogénicité et la formation d'anticorps antimédicaments ont été observées, mais ne semblent pas affecter l'innocuité ou l'efficacité¹⁷. Les peptides liés au gène de la calcitonine jouent un rôle dans l'implantation, la prolifération et l'invasion trophoblastiques et l'organogenèse fœtale³⁶. Les AcM anti-CGRP doivent donc être évités pendant la grossesse ou l'allaitement et cessés au moins 6 mois avant la conception planifiée (la demi-vie des AcM anti-CGRP est d'environ 1 mois et il faut environ 5,5 demi-vies avant que l'agent soit complètement éliminé de l'organisme). Les 4 AcM anti-CGRP doivent être utilisés avec prudence dans les cohortes qui ont été exclues des essais cliniques, y compris chez les individus de moins de 18 ans ou de 65 ans et plus, dans les cas d'insuffisance hépatique ou rénale importante et en présence d'antécédents de maladie cardiovasculaire ou vasculaire cérébrale importante, d'ischémie vasculaire ou d'événements thrombotiques. Il faudra des données post-commercialisation sur une plus longue période pour caractériser les effets indésirables spécifiques aux agents et spécifiques à la classe, reconnaître les facteurs spécifiques aux individus qui pourraient accroître le risque de certains effets négatifs, surveiller les nouveaux événements indésirables et déterminer l'innocuité à long terme.

Notre article précédant sur le traitement à action immédiate de la migraine abordait l'utilisation des gépants et mentionnait que cette classe d'agents pouvait aussi être utilisée en prévention¹. À l'heure actuelle, le rimégéant et l'atogéant sont approuvés aux États-Unis pour la prévention de la migraine épisodique. Santé Canada a récemment approuvé l'atogéant pour le traitement préventif de la migraine épisodique chez l'adulte. Le rimégéant n'est pas encore offert au Canada.

Comment les AcM anti-CGRP se comparent-ils à d'autres médicaments utilisés pour la prévention de la migraine?

Une méta-analyse de 2021 a permis de faire une comparaison indirecte entre l'innocuité et l'efficacité des AcM anti-CGRP et celles du topiramate, qui est considéré comme l'un des agents les plus efficaces pour prévenir les crises migraineuses³⁷. L'étude incluait les données de 13 ERC à double insu sur l'érenumab (3 ERC), le galcanézumab (2 ERC), le frémanézumab (2 ERC), l'eptinézumab (1 ERC) et le topiramate (5 ERC) pour la prévention de la migraine épisodique chez l'adulte³⁷. L'efficacité des AcM anti-CGRP a été comparable à celle du topiramate pour la réduction du nombre moyen de jours de migraine par mois ($-1,55$ j. c. $-1,11$ j, $p = 0,15$) et de jours de traitement à action

immédiate ($-1,26$ j c. $-0,78$ j, $p = 0,10$)³⁷, mais le topiramate a été associé à un risque plus élevé d'effets indésirables de nature cognitive (risque relatif [RR] 2,21 c. 1,12, $p = 0,03$) et sensoriels ou liés à la douleur (RR 8,01 c. 0,99, $p < 0,001$)³⁷.

En 2022, l'essai HER-MES (Head-to-Head Study of Erenumab Against Topiramate in Patients with Episodic and Chronic Migraine), qui comparait l'érenumab et le topiramate pour la prévention de la migraine, a été publié³⁸. Il s'agissait d'un essai de 24 semaines, randomisé, à double insu avec témoins sous placebo réalisé chez des adultes ($n = 777$); la plupart des participants souffraient de migraine épisodique (89 %) et n'avaient encore jamais reçu de traitements préventifs (59 %)³⁸. Les participants (âge moyen 41 ans, 86 % de sexe féminin, 99 % de race blanche) étaient assignés au traitement par érenumab (70 mg ou 140 mg/mois) ou par topiramate (50 ou 100 mg/j)³⁸. Le paramètre principal était la proportion de participants ayant cessé l'un ou l'autre des médicaments en raison d'un effet indésirable et le paramètre secondaire était la proportion de participants ayant obtenu une réduction de 50 % ou plus du nombre de jours de migraine par mois par rapport aux valeurs de départ après 12 semaines³⁸. Au bout de 24 semaines, la proportion de participants du groupe sous topiramate ayant cessé leur traitement en raison d'effets indésirables était près de 4 fois supérieure à celle du groupe sous érenumab (38,9 % c. 10,6 %, rapport des cotes [RC] 0,19, IC de 95 % 0,13–0,27, $p < 0,001$)³⁸. Conséquence probable du taux d'abandon élevé, seulement 31,2 % des participants du groupe sous topiramate ont obtenu une réduction de 50 % ou plus du nombre de jours de migraine par mois, contre 55,4 % du groupe sous érenumab (RC 2,76, IC de 95 % 2,06–3,71, $p < 0,001$)³⁸. Ainsi, la tolérabilité supérieure de l'érenumab pourrait aller de pair avec une plus grande efficacité. Les autres AcM anti-CGRP n'ont pas encore fait l'objet d'essais comparatifs directs publiés.

Comment peut-on intégrer les AcM anti-CGRP à la pratique clinique au Canada?

Pour l'instant, les AcM anti-CGRP sont substantiellement plus coûteux que les traitements par voie orale pour la prévention de la migraine³⁹. Selon les lignes directrices de la Société américaine des céphalées, le traitement par AcM anti-CGRP est indiqué chez les adultes qui ont un diagnostic de migraine et chez qui 2 traitements antimigraineux préventifs classiques ou plus ont été mal tolérés ou ont donné des résultats insatisfaisants^{2,3}. Le traitement est jugé efficace si le sujet présente une réduction de 50 % ou plus du nombre moyen de jours de migraine par mois ou une amélioration clinique significative (réduction ≥ 5 points aux questionnaires MIDAS, HIT-6 ou MPFI)^{2,3}.

Jusqu'à récemment, aucun régime d'assurance médicaments provincial au Canada ne remboursait les AcM anti-CGRP, mais le frémézumab est à présent inscrit sur la liste des médicaments en Ontario, en Colombie-Britannique, en Nouvelle-Écosse, au Nouveau-Brunswick, à Terre-Neuve et au Labrador, en Alberta, en Saskatchewan et au Québec, de même que par l'entremise du ministère des Anciens Combattants et du programme des Services de santé non assurés. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé a recommandé le remboursement de

galcanézumab sous condition par les régimes publics d'assurance médicaments au Canada⁴⁰. Les autres AcM anti-CGRP ne sont pas remboursés actuellement. Pour les assureurs, tant publics que privés, les personnes doivent présenter des critères cliniques, entre autres avoir eu une réponse insatisfaisante avec 2 ou 3 agents préventifs de classes différentes. L'utilisation concomitante de l'onabotulinumtoxinA avec un nouvel AcM anti-CGRP n'est pas remboursée actuellement malgré des données probantes sur l'innocuité et l'efficacité potentiellement additive de ce traitement d'association^{41–43}. Le coût des AcM anti-CGRP chez les individus qui ne bénéficient pas d'une couverture d'assurance dépasse les 600 \$ par mois³⁹.

Des suppléments non pharmacologiques peuvent-ils améliorer la prévention de la migraine?

Des suppléments de vitamines et de produits de phytothérapie peuvent servir de modalités d'appoint pour optimiser la prévention de la migraine ou comme traitements préventifs de première intention chez les individus qui sont réticents à prendre des médicaments d'ordonnance parce qu'ils craignent leurs effets indésirables, qu'ils n'ont pas d'assurance médicaments ou qu'ils préfèrent une approche plus « naturelle ». Or, seulement quelques ERC ont évalué leur efficacité⁴⁴. C'est pour le pétasite officinal (2 ERC), le citrate de magnésium (4 ERC), la coenzyme Q10 (2 ERC) et la riboflavine (1 ERC) que l'on dispose du plus grand nombre de données; les 4 se sont révélés supérieurs au placebo pour ce qui est de réduire la fréquence des migraines et ils pourraient aussi en réduire la durée et l'intensité. Malgré les niveaux de preuve relativement faibles, le pétasite officinal, le citrate de magnésium, la riboflavine et la coenzyme Q10 sont fortement recommandés par la Société canadienne des céphalées puisqu'ils sont bien tolérés, peu coûteux et faciles d'accès (tableau 3)⁴⁴. La Société canadienne des céphalées met cependant en garde les médecins contre le risque d'hépatotoxicité associée à de nombreuses préparations de pétasite officinal et recommande le recours exclusif à des préparations commerciales dont on a éliminé les alcaloïdes pyrrolizidiniques hépatotoxiques⁴⁵.

Conclusion

Dans la présente revue et dans la revue connexe, nous avons fait le point sur les données probantes concernant les traitements actifs et préventifs de la migraine. En médecine de soins primaires, on pourrait envisager une consultation en neurologie ou auprès de spécialistes des céphalées en présence de signes inquiétants de céphalées secondaires, de migraines réfractaires au traitement, de non-réponse à 2 médicaments préventifs oraux ou plus, ou de cas complexes (p. ex., risque d'interactions médicamenteuses, grossesse, comorbidités neurologiques comme l'AVC, contre-indication aux traitements antimigraineux classiques et admissibilité à l'onabotulinumtoxinA et aux blocs nerveux). Dans l'encadré 2, nous citons quelques questions restées sans réponses au sujet des nouveaux traitements de la migraine. La précédente revue propose une approche au traitement global de la migraine¹.

Tableau 3 : Suppléments de vitamines et produits de phytothérapie pour la prévention de la migraine⁶

Produit	Dose quotidienne	Société canadienne des céphalées	
		Niveau de preuve*	Force des recommandations†
Citrate de magnésium	600 mg (300 mg 2 fois par jour)	Faible	Forte
Riboflavine	400 mg (200 mg 2 fois par jour)	Faible	Forte
Coenzyme Q10	300 mg (100 mg 3 fois par jour)	Faible	Forte
Pétasite officinal‡	150 mg (75 mg 2 fois par jour)	Moyenne	Forte

Remarque : GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien. Adaptation autorisée de Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G et coll.; Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39(Suppl 2):S1-59. *Niveaux de preuve utilisant le système GRADE : élevé = les auteurs de la ligne directrice croient que l'effet réel se rapproche de l'estimation selon les données disponibles; modéré = les auteurs de la ligne directrice ont une confiance modérée en l'estimation de l'effet, mais il est possible qu'il soit nettement différent; faible = la confiance en l'estimation de l'effet est limitée, et l'effet réel pourrait être nettement différent; très faible = les auteurs de la ligne directrice ont peu confiance en l'estimation de l'effet. †Catégories de recommandation à partir du système GRADE : forte = les avantages surclassent nettement les risques pour la plupart des individus; faible = l'équilibre entre les avantages et les risques est mince et on ignore à quel moment l'agent devrait être utilisé. ‡Seules les préparations commerciales dont on a éliminé les éléments cancérigènes et les alcaloïdes hépatotoxiques végétaux et qui ont été standardisées pour contenir au moins 15 % de pétasite officinal sont recommandées. Les patients doivent être mis en garde contre la consommation de la plante sous quelque autre forme.

Encadré 2 : Questions sans réponses

- Comment l'efficacité et l'innocuité de l'onabotulinumtoxinA se comparent-elles à celles des anticorps monoclonaux dirigés contre le peptide lié au gène de la calcitonine (AcM anti-CGRP)?
- Comment se classent l'efficacité et l'innocuité des associations de gépants et d'AcM anti-CGRP avec d'autres agents (p. ex., AcM anti-CGRP et onabotulinumtoxinA; AcM anti-CGRP et gépants; triptans et gépants)?
- Quelle est l'innocuité des gépants et des AcM anti-CGRP dans certaines populations spécifiques (p. ex., adultes âgés, individus atteints de maladies auto-immunes et présentant des facteurs de risque cardiovasculaires de modérés à élevés)?
- Quelle est l'innocuité des AcM anti-CGRP utilisés pendant plus de 5 ans?

Références

1. Tzankova V, Becker WJ, Chan TLH. Diagnosis and acute management of migraine. *CMAJ* 2023;195:E153-8.
2. Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society consensus statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2021;61:1021-39.
3. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019;59:1-18.

4. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: a retrospective claims analysis. *Cephalalgia* 2017;37:470-85.
5. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015;35:478-88.
6. Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, et al.; Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39(Suppl 2):S1-59.
7. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: a randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia* 2014;34:523-32.
8. Noruzzadeh R, Modabbernia A, Aghamolai V, et al. Memantine for prophylactic treatment of migraine without aura: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Headache* 2016;56:95-103.
9. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al.; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921-36.
10. Brin MF, Kirby RS, Slavotinek A, et al. Pregnancy outcomes following exposure to onabotulinumtoxinA update: 29 years of safety observation. *Toxicol* 2021;190(Suppl 1):S10-1.
11. Summers JE, Bedrin KO, Ailani J, et al. Safety of using onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine in pregnancy. *Headache* 2020;60(Suppl):1-156.
12. Wong H-T, Khalil M, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients. *J Headache Pain* 2020;21:129.
13. Product monograph: [®]AIMOVIG. Dorval (QC): Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.; revised 2018 July 30. Accessible ici : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046673.PDF (consulté le 7 juin 2021).
14. Product monograph: [®]EMGALITY. Toronto: Eli Lilly Canada Inc.; 2019. Accessible ici : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052549.PDF (consulté le 23 juin 2021).
15. Product monograph: [®]AJOVY. Toronto: Teva Canada Limited; 2020. Accessible ici : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00055615.PDF (consulté le 11 juil. 2021).
16. Product monograph: [®]VYEPTI. Saint-Laurent (QC): Lundbeck Canada Inc.; 2021. Accessible ici : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00062580.PDF (consulté le 23 nov. 2021).
17. Cohen JM, Ning X, Kessler Y, et al. Immunogenicity of biologic therapies for migraine: a review of current evidence. *J Headache Pain* 2021;22:3.
18. Tepper SJ. History and review of anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) therapies: from translational research to treatment. *Headache* 2018;58(Suppl 3):238-75.
19. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018;38:1026-37.
20. Goadsby PJ, Reuter U, Bonner J, et al. Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab (amg 334) in migraine prevention: primary results of the strive trial [abstract]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:e1.
21. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018;75:1080-8.
22. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018;38:1442-54.
23. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018;91:e2211-21.
24. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1999-2008.
25. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2113-22.
26. Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020;40:241-54.
27. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020;94:e1365-77.
28. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol* 2021;28:1716-25.
29. Camporeale A, Kudrow D, Sides R, et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. *BMC Neurol* 2018;18:188.
30. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: a randomized study. *Neurology* 2020;95:e2487-99.
31. Brandes J, Marmura M, Yeung P, et al. Long-term impact of fremanezumab on response rates, acute headache medication use, and disability in patients with episodic migraine: results of a 1-year study (P1.10-005). *Neurology* 2019;92(Suppl).

32. Smith TR, Janelidze M, Chakhava G, et al. Eptinezumab for the prevention of episodic migraine: sustained effect through 1 year of treatment in the PROMISE-1 study. *Clin Ther* 2020;42:2254-65.e3.
33. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018;392:2280-7.
34. Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020;19:814-25.
35. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1030-40.
36. Yallampalli C, Chauhan M, Endsley J, et al. Calcitonin gene related family peptides: importance in normal placental and fetal development. *Adv Exp Med Biol* 2014;814:229-40.
37. Overeem LH, Raffaelli B, Mecklenburg J, et al. Indirect comparison of topiramate and monoclonal antibodies against CGRP or its receptor for the prophylaxis of episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *CNS Drugs* 2021;35:805-20.
38. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine: a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia* 2022;42:108-18.
39. CGRP antibody access and coverage in Canada in April 2020 [blog]. Migraine Canada. Accessible ici : <https://migrainecanada.org/posts/news/cgrp-antibody-access-and-coverage-in-canada-in-april-2020/> (consulté le 16 nov. 2021).
40. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH reimbursement recommendation galcanezumab (Emgality). *Can J Health Technol* 2022;1:1-17. Accessible ici : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0693%20Emgality%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf> (consulté le 10 janv. 2023).
41. Armanious M, Khalil N, Lu Y, et al. Erenumab and OnabotulinumtoxinA combination therapy for the prevention of intractable chronic migraine without aura: a retrospective analysis. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2021;35:1-6.
42. Cohen F, Armand C, Lipton RB, et al. Efficacy and tolerability of calcitonin gene-related peptide-targeted monoclonal antibody medications as add-on therapy to OnabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine. *Pain Med* 2021;22:1857-63.
43. Blumenfeld AM, Frishberg BM, Schim JD, et al. Real-world evidence for control of chronic migraine patients receiving CGRP monoclonal antibody therapy added to OnabotulinumtoxinA: a retrospective chart review. *Pain Ther* 2021;10:809-26.
44. Okoli GN, Rabbani R, Kashani HH, et al. Vitamins and minerals for migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 2019;46:224-33.
45. Lopresti AL, Smith SJ, Drummond PD. Herbal treatments for migraine: a systematic review of randomised-controlled studies. *Phytother Res* 2020;34:2493-517.

Intérêts concurrents : Werner Becker déclare avoir reçu des honoraires de consultation des sociétés AbbVie, Novartis, Lundbeck, Eli Lilly, Teva et McKesson, et des honoraires pour des exposés, des conférences, la rédaction de manuscrits et une participation à des activités didactiques des sociétés AbbVie, Novartis, Weber et Weber, Lundbeck et Teva. Le D^r Becker est membre bénévole du conseil d'administration des organismes Migraine Canada et Pain Society of Alberta. Dans le passé, il a fait partie des conseils d'administration des sociétés canadienne et américaine des céphalées. Tommy Lik Hang Chan déclare avoir reçu des subventions à la formation versées sans restriction par les sociétés AbbVie, Teva et Novartis, des honoraires des sociétés AbbVie, Eli Lilly, Miravo et Novartis; et des allocations de voyage pour assister à des congrès et des réunions de

la société AbbVie. Le D^r Chan fait partie de comités consultatifs des sociétés AbbVie, Eli Lilly, Teva, Lundbeck, Miravo et Novartis. Aucun autre intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été commandé et il a été révisé par des pairs.

Affiliations : Division de neurologie, Département de médecine (Tzankova), Université de Toronto, Toronto, Ont.; Département de neurosciences cliniques et Institut de neurologie Hotchkiss (Becker), Faculté de médecine Cumming, Université de Calgary, Calgary, Alb.; Département de neurosciences cliniques (Chan) Université Western, London, Ont.

Collaborateurs : Tous les auteurs ont contribué à l'élaboration et à la conception de l'étude ainsi qu'à l'ébauche du manuscrit, ont révisé de façon

critique son contenu intellectuel important, ont donné leur approbation finale pour la version destinée à être publiée et endossent l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4.0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

Correspondance : Tommy Chan, tommy.chan@lhsc.on.ca