

## Les avancées dans les traitements de crise et de fond de la maladie migraineuse

Dominique Valade<sup>\*,a</sup>

Service de Neurochirurgie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

Reçu le 26 mai 2019

**Résumé**– Le traitement de la crise migraineuse repose actuellement sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les triptans, qui sont les deux seules classes pharmacologiques dont l'efficacité thérapeutique a été démontrée avec un haut niveau de preuve dans cette indication. Ces deux classes pharmacologiques ne couvrent cependant pas tous les besoins thérapeutiques des migraineux. Deux programmes de développement clinique méritent une attention particulière et concernent les antagonistes des récepteurs du CGRP et les agonistes du récepteur 5-HT<sub>1F</sub> de la sérotonine. L'approche prophylactique est un élément capital du traitement de la migraine épisodique qui concerne plus d'un tiers des migraineux. Actuellement, cette approche prophylactique est possible au travers de plusieurs traitements pharmacologiques ayant un bon niveau de preuve dans cette indication et appartenant à diverses classes pharmacologiques : bêta-bloquants (propranolol, métoprolol), antiépileptiques (divalproate de sodium, topiramate, gabapentine), inhibiteurs calciques (flunarizine), antidépresseurs tricycliques et antagonistes sérotoninergiques (pizotifène). L'approche prophylactique peut également faire appel en seconde intention à des molécules mises plus récemment sur le marché mais dont le niveau de preuve dans cette indication est plus faible : vérapamil, venlafaxine, lisinopril et candesartan. Enfin, il convient de ne pas oublier l'utilisation d'anciens traitements (oxétorone) toujours en usage dans certains pays (comme la France). Devant le manque de spécificité, de nouveaux médicaments émergent, les plus importants étant les anticorps monoclonaux antagonistes du *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP), mais de nombreux autres sont en phase I ou II de recherche tels que les modulateurs de la fonction endothéliale, les antagonistes orexinergiques, l'ocytocine, les inhibiteurs non sélectifs des phosphodiesterases, les modulateurs des jonctions communicantes. Enfin, un futur plus lointain repose sur les neuropeptides hypothalamiques (*Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide*, PACAP ; neuropeptide Y, NPY), les inhibiteurs de synthèse de l'oxyde nitrique (NO) et les canaux ioniques activés par l'acidité extracellulaire (ASIC, *Acid-Sensing Ion Channels*).

**Mots clés** : ditans, gépants, anticorps monoclonaux antagonistes du CGRP, PACAP, ASIC

**Abstract**– **New horizons for acute and prophylactic treatments of migraine.** The current treatment of migraine attacks is triptans and NSAIDs, but the calcitonin gene-related peptide (CGRP) has emerged as a key neuropeptide target for migraine therapy. Despite an off target class effect on liver enzymes, two CGRP receptor antagonists, ubrogepant and rimegepant, remain in development, together with a 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist (lasmiditan), for which cardiovascular contraindications that limit the utility of triptans do not exist. Importantly, to avoid an excessive use of acute medication with the risk of medication overuse, prophylactic therapeutics are the best choice. To date, monoclonal antibodies which block CGRP actions are on the market all over the world but not yet in France. The research is very active in different directions and targets notably hypothalamic neuropeptides because the hypothalamus hosts many key neuropeptide systems that seem to play a role in migraine physiopathology. These neuropeptides include orexins, oxytocin, neuropeptide Y (NPY) and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP). In addition, other promising drugs for the treatment of migraine are nitric oxide synthase inhibitors and acid-sensing ion channel (ASIC) blockers.

**Keywords**: ditans, gepants, monoclonal antibodies antagonist of CGRP, PACAP, ASIC

\*Auteur correspondant : [docteur.valade@gmail.com](mailto:docteur.valade@gmail.com)

<sup>a</sup> Adresse personnelle : 275 Boulevard Pereire, 75017 Paris, France.

La migraine, qui est la forme la plus fréquente des céphalées primaires, culmine au 6<sup>e</sup> rang des pathologies les plus handicapantes et au 3<sup>e</sup> chez les patients de 50 ans. Avec une prévalence autour de 15 %, elle associe une douleur plutôt battante et unilatérale, au moins au début de la crise, d'intensité modérée à très sévère, avec une accentuation à l'exercice physique. Elle s'accompagne de phono- et/ou photo-phobie et de troubles digestifs à type de nausées voire vomissements.

Son traitement habituel nécessite de façon systématique un traitement de crises et, si le nombre, l'intensité et la durée le justifient, un traitement prophylactique pour diminuer ces trois composantes et ainsi diminuer le handicap tout en améliorant la qualité de vie.

Le traitement de crise actuel repose essentiellement sur les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> de la sérotonine (triptans) dont le mécanisme d'action semble davantage impliquer les 5-HT<sub>1D</sub> qui modulent la transmission neuronale indépendamment de l'action vasculaire. Il pourra leur être adjoint des AINS si les triptans n'ont pas été pris en tout début de crise ou en cas d'inefficacité au bout de 2 h.

Le traitement prophylactique utilisé en cas de crises fréquentes, mais aussi pour éviter de tomber dans l'abus médicamenteux, repose sur des classes thérapeutiques très variées telles que les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), les bêta-bloquants (propranolol) ou les anti-épileptiques (topiramate ou valproate). Ces différentes options manquent cruellement de spécificité, avec des effets secondaires souvent importants pour un taux d'efficacité faible n'entraînant qu'une satisfaction limitée des patients.

Tous ces éléments ont amené à rechercher :

- en traitement de crise, des molécules n'ayant pas ou peu d'effet vasculaire ; c'est ainsi que l'on a vu émerger, il y a quelques années, deux nouvelles classes thérapeutiques, les ditans (agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1F</sub> de la sérotonine) et les gépants (antagonistes du *Calcitonin Gene-Related Peptide*, CGRP), pour lesquelles les recherches ont fluctué en fonction des effets secondaires détectés durant les études ;
- en traitement de fond, des molécules ayant des mécanismes d'action très différents sur des cibles thérapeutiques identifiées grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie migraineuse. Certaines sont en cours d'étude (phase II ou III) telles que les anticorps monoclonaux ciblant le CGRP, un gépant, un antiépileptique, des modulateurs de la fonction endothéliale, des inhibiteurs non sélectifs des phosphodiésterases ou encore des modulateurs des jonctions communicantes. D'autres pistes n'en sont qu'au stade de l'hypothèse mais reposent sur des bases physiopathologiques sérieuses. Elles concernent des neuropeptides hypothalamiques, à savoir l'ocytocine, le PACAP (*Pituitary Adenyl Cyclase-Activating Polypeptide*) et le NPY (neuropeptide Y). Les inhibiteurs de synthèse de l'oxyde nitrique (NO) et les bloqueurs de canaux ioniques activés par l'acidité extracellulaire (canaux ASIC) semblent également très prometteurs.

Enfin, des techniques innovantes pour délivrer ces différents produits et la neurostimulation, quand les médicaments ont atteint leurs limites, viennent s'ajouter à notre arsenal thérapeutique futur.

## Traitements de crise

### Les ditans

Ce sont des agonistes du récepteur 5-HT<sub>1F</sub>, notamment le lasmidistan. Ce récepteur est exprimé dans le ganglion trigéminal, le noyau trigéminal *caudalis* et les vaisseaux sanguins cérébraux et périphériques. Le fait qu'il ne participe pas à la vasoconstriction élimine l'effet secondaire potentiel qui limite l'utilisation des triptans. Mais, comme ces derniers, les ditans inhibent, *via* la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>1F</sub>, l'inflammation durale neurogénique et l'activité neuronale du noyau trigéminal *caudalis* du tronc cérébral. Parmi les ditans, le lasmidistan en particulier ne présente que de faibles effets secondaires, les plus fréquents étant des vertiges, de la fatigue, de la somnolence, des paresthésies et des nausées.

Dans une étude sur 1856 patients *vs* placebo et sur une crise traitée, le soulagement total par le lasmidistan à 2 h était de 32 % *vs* 15,2 %, avec un maintien d'absence de douleur à 48 h de 16,4 % *vs* 7,6 %, et pas plus d'effets secondaires qu'avec le placebo. En particulier, chez les patients présentant un facteur de risque vasculaire (77 %), il y a eu le même nombre d'effets indésirables sous lasmiditan qu'avec le placebo (Vila-Pueyo, 2018).

### Les gépants

Les gépants sont des antagonistes des récepteurs du CGRP, qui bloquent la vasodilatation et stoppent la transmission de la douleur causées par ce neuropeptide. Contrairement aux triptans dont l'utilisation est limitée du fait de leur puissante action vasoconstrictrice, les gépants n'induisent pas de vasoconstriction (Olesen *et al.*, 2004).

Parmi les antagonistes de la classe des gépants, deux médicaments ont été développés, l'olcocépan et le télcagépant, qui ont des effets supérieurs au placebo et au moins comparables à ceux des triptans. Il s'agit de deux médicaments à prendre par voie orale avec très peu d'effets secondaires (inférieurs à ceux des triptans). Mais l'étude pour leur utilisation prophylactique demandée par la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis a mis en évidence des anomalies hépatiques importantes en traitement chronique, ce qui a conduit à l'arrêt du développement. Aujourd'hui cependant, deux autres gépants, l'ubrogépant et le rimégépant, sont encore l'objet d'investigations en vue de leur mise sur le marché.

## Traitements de fond

En dépit des difficultés rencontrées avec les gépants, la recherche progresse et plusieurs pistes très prometteuses sont à l'étude en vue de combler le déficit de prescription du traitement de fond qui caractérise la pathologie migraineuse.

## Les traitements au stade de la recherche clinique

Les anticorps monoclonaux antagonistes du CGRP ou de son récepteur

Le CGRP est un neuropeptide de 37 acides aminés très impliqué dans la physiopathologie de la migraine. Quatre anticorps monoclonaux (mAb) ciblant le CGRP ont été évalués en traitement préventif de la migraine : eptinézumab (Alder Biopharmaceuticals, Inc., 2017), frémanézumab (Teva, 2017), galcanézumab (Eli Lilly and Company, 2017) et érénumab (Goadsby *et al.*, 2017).

Dans les études de phase II, les quatre mAb ont prouvé leur efficacité, leur tolérance et leur sécurité d'emploi pour le traitement prophylactique de la migraine.

Après 8 à 12 semaines de traitement, la diminution moyenne de jours de migraine/mois était de 3,4 à 6,3 jours pour les mAb *vs* 1,0 à 2,2 jours pour le placebo. Sous l'action de ces anticorps anti-CGRP, 32 % des patients étaient même totalement libres de crises.

De plus, les mAb semblent agir plus rapidement que les anciens traitements de fond. Par exemple, le frémanézumab montre une différence significative *vs* placebo dès le 3<sup>e</sup> jour sur la durée horaire des crises, et la courbe journalière de crises sous cet mAb se démarque de celle du placebo dès la 2<sup>e</sup> semaine.

Les mAb anti-CGRP semblent aussi être une alternative pour les patients sujets aux effets secondaires spécifiques à certains anciens antimigraineux tels que des symptômes centraux ou une prise de poids.

Du fait de leur nature protéique, ces mAb ne peuvent pas être pris *per os* mais doivent être administrés en sous-cutané ou en intraveineux. Mais leur administration n'est à répéter qu'à une faible fréquence, tous les 15 jours voire 3 mois, possiblement par le patient lui-même, ce qui devrait beaucoup améliorer l'adhésion à ces traitements au long cours.

La production éventuelle d'« anticorps antidrogue » (*Anti-Drug Antibodies, ADAs*) dirigés contre les mAb anti-CGRP était la principale crainte, mais, pour l'érénumab par exemple, il y a eu seulement 3 % de neutralisation par des ADA. Cependant, les éventuels effets au long cours des mAb anti-CGRP ne sont pas encore tous connus.

Du fait du prix élevé des mAb anti-CGRP, il faudra sélectionner des groupes de patients susceptibles d'en bénéficier. En France, on semble s'orienter vers les patients ayant au moins 8 jours de migraine/mois.

Le dernier point à discuter est leur site d'action. Comme il s'agit de grosses molécules avec un poids moléculaire de  $\pm 150\,000$  Da, leur possibilité de passage au travers de la barrière hémato-méningée est très faible (< 0,5 %) dans les conditions physiologiques. Une action périphérique (par ex. au niveau du ganglion trigéminal et/ou des méninges) est sans doute à privilégier.

### Les gépants

Ce sont des antagonistes du CGRP (Telcagépant, Olcégépant), administrables *per os*, qui ont été développés

pour supplanter les triptans dans le traitement de la crise migraineuse (Olesen *et al.*, 2004). Mais leur développement a été stoppé du fait de leur hépatotoxicité observée chez quelques patients. Actuellement, de nouveaux gépants sont en développement, mais pour le traitement prophylactique de la migraine.

Dans une étude comprenant 825 patients, l'Atogépant 10 mg (Lambru *et al.*, 2018) s'est révélé supérieur au placebo à 12 semaines pour diminuer le nombre de jours de migraine:  $-4j$  *vs*  $-2,8j$ . Chez 60 % des patients, l'atogépant a même entraîné une baisse de plus de 50 % du nombre de jours de migraine à 3 mois.

Concernant la tolérance, on a noté 480 effets secondaires bénins avec ce gépant, sans différence avec le placebo, 7 effets indésirables sérieux sans imputabilité du traitement actif, et une augmentation discrète des transaminases ( $\times 2-3$ ) seulement chez quelques patients.

Quels sont les avantages des gépants en comparaison des anticorps monoclonaux anti-CGRP ?

- leur prix, moins élevé, mais on manque encore d'information à ce sujet ;
- ils sont administrables *per os* (comprimés) alors que les mAb doivent être injectés ;
- ils devraient pouvoir être prescrits par tout médecin contrairement aux anticorps monoclonaux qui ne le seront que par les neurologues.

Mais il faudra prendre le gépant tous les jours *vs* une fois/mois pour les mAb, avec le risque d'une moins bonne observance.

### Un antiépileptique

Le carisbamate (Cady *et al.*, 2009) a été proposé pour le traitement de fond de la migraine car il ne semble pas induire les effets secondaires centraux responsables de nombreux arrêts de traitement avec l'antiépileptique dont il dérive, le topiramate. Cependant, les études avec le carisbamate ont montré qu'il n'est pas significativement différent du placebo aux doses testées jusqu'à présent.

### Les modulateurs de la fonction endothéliale

La migraine a longtemps été considérée comme un risque vasculaire et une altération de cette fonction a souvent été discutée pour la maladie migraineuse, ce qui a amené à étudier cette possible cible thérapeutique en testant les effets d'une association de 40 mg de simvastatine et de 2000 U de Vitamine D3. Une étude sur un faible effectif (57 patients) a montré une diminution significative ( $p < 0,001$ ) du nombre de jours de migraine à 6 et 12 semaines ( $-8$  et  $-9$  jours) *vs* placebo ( $+1$  et  $+3$  jours), confirmant le concept d'une dysfonction endothéliale comme cible de traitement de la migraine (Buettner *et al.*, 2015).

### Les antagonistes orexineramiques

Cette classe pharmacologique a été testée sur la base de données montrant une activation hypothalamique dans la phase prodromique de la crise de migraine et une

modulation des afférences dures par l'activation des récepteurs OX1 et OX2. Un premier antagoniste de ces récepteurs, le floréxant, n'a cependant pas démontré de supériorité par rapport au placebo dans une étude comprenant 235 patients (Chabi *et al.*, 2015). Par contre, des données cliniques concernant un autre antagoniste orexinergique précurseur du Suvorexant (Hoffmann *et al.*, 2015) laissent entrevoir quelque espoir.

### L'ocytocine

C'est un peptide à deux fonctions, endocrine et neuronale. On a constaté cliniquement qu'un taux élevé d'ocytocine circulante semblait corrélé à une diminution de fréquence des migraines (femmes enceintes, allaitement, rapports sexuels fréquents). Cependant, une étude récente en double aveugle contre placebo, utilisant l'ocytocine en spray nasal, n'a pas montré de résultats significatifs (à 2 h) sur la diminution du nombre de crises malgré une satisfaction très importante rapportée à 24 h par le groupe traité ( $n = 42$ ) *vs* placebo ( $n = 38$ ) (Tzabazis *et al.*, 2017).

### Les inhibiteurs non sélectifs des phosphodiésterases

Ils auraient la capacité d'inhiber l'activation gliale supposée jouer un rôle dans la physiopathologie de la migraine. Des études sont en cours en vue d'évaluer leur intérêt potentiel pour la prophylaxie de la migraine chronique et le traitement des céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux (Kwok *et al.*, 2016).

### Les modulateurs des jonctions communicantes

Le plus connu de ces composés est le tonabersat (Cao & Zheng, 2014), qui aurait le potentiel d'inhiber la dépression corticale envahissante et les réponses à la stimulation trigéminal. Les études dans la migraine sans aura ne se sont pas révélées positives *vs* placebo. Par contre, une étude dans la migraine avec aura a démontré une réduction significative du nombre d'auras, mais sans réduction du nombre de jours avec céphalée.

## Les traitements au stade de la recherche expérimentale

### Les neuropeptides hypothalamiques

#### Le PACAP

Neuropeptide identifié dans l'hypothalamus, le PACAP est de la même famille que le VIP (*Vasoactive Intestinal Peptide*). Le PACAP existe sous deux formes, comportant respectivement 38 et 27 acides aminés. Il est exprimé dans les systèmes nerveux central et périphérique, à plusieurs niveaux dans les voies ascendantes et descendantes de transmission de la douleur.

Du fait de ses propriétés vasodilatatrices et de sa présence dans le système parasympathique (ganglion trigéminal), il semble qu'il soit impliqué dans les céphalées

vasculaires dont la migraine. La mesure du PACAP sanguin au niveau de la veine jugulaire externe a montré des taux plus bas en dehors des crises chez des migraineux *vs* des sujets sains. Mais une très forte augmentation des taux sanguins de PACAP a été rapportée durant les crises. Enfin, plusieurs études ont montré que l'administration de PACAP peut induire une céphalée de type « migraine-like » (Zagami *et al.*, 2014). De fait, une injection de PACAP-38 provoque une céphalée aiguë et une vasodilatation à la fois chez le migraineux et le non migraineux, mais la céphalée arrive plus vite chez le migraineux.

Sur le versant vasculaire, le PACAP-38 (comme le VIP) provoque une vasodilatation méningée de courte durée, qui ne coïncide pas avec l'activation des neurones centraux trigémino-vasculaires. De plus, s'il a un effet vasodilatateur marqué et soutenu au niveau des artères extra-cérébrales, en revanche, il ne dilate pas l'artère cérébrale moyenne.

Sur le versant neuronal, le PACAP-38 entraîne une activation et une sensibilisation retardée des neurones centraux trigémino-vasculaires : après un délai de 90 min, il déclenche la mise en route ascendante de la stimulation somato-sensorielle intra- et extra-crânienne sans vasodilatation tardive des vaisseaux méningés.

### Le NPY

Ce neuropeptide est probablement impliqué dans la pathogénie de gain de poids chez les patients prenant certains traitements prophylactiques. De fait, le taux de NPY dans le plasma des patients migraineux prenant de la flunarizine ou de l'amitriptyline est très augmenté avec un pic dans les second et troisième mois de traitement (Caproni *et al.*, 2011).

### Les inhibiteurs de la synthèse d'oxyde nitrique (NO)

De nombreuses études montrent que la production de NO endogène est à l'origine du déclenchement mais aussi du maintien des crises de migraine. Cependant, comme le NO intervient dans un très grand nombre de processus biologiques, il est difficile de développer des traitements ciblés sur cette molécule avec peu d'effets indésirables. L'administration d'un inhibiteur sélectif de l'isoforme inducible de la NO synthase (NOSi) pourrait être la stratégie la plus adaptée pour le traitement de la migraine.

L'identification de gènes spécifiques de la migraine qui sont épigénétiquement régulés dans un système NO-dépendant pourrait aussi ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques (Pradhan *et al.*, 2018).

### Les canaux ioniques activés par l'acidité extracellulaire (ASIC)

Les canaux ASIC sont une famille de canaux ioniques comprenant quatre membres (ASIC 1 à 4), sensibles aux changements de pH. Ils sont exprimés dans les systèmes nerveux central et périphérique (cerveau, moelle et ganglions sensoriels).

Plusieurs études sur les rongeurs et des travaux d'imagerie chez l'homme ont montré que les ASIC ont deux rôles essentiels dans la physiopathologie de la migraine (Karsan *et al.*, 2018) :

- un rôle modulateur de la dépression corticale envahissante et, par là même, une implication dans la migraine avec aura, ceci pour l'ASIC1a ;
- un rôle modulateur du signal nociceptif émanant des méninges, avec une implication privilégiée de l'ASIC3 dans la nociception trigémino-vasculaire.

Cependant, il n'y a pas encore, actuellement, d'antagoniste spécifique des sous-types d'ASIC qui soit suffisamment sûr pour être administré chez l'humain, et l'utilisation de l'amiloride (bloqueur d'ASIC non spécifique) est limitée du fait de son manque de spécificité. Étudier le métabolisme cérébral durant les crises de migraine en utilisant l'imagerie fonctionnelle, notamment durant l'aura, devrait permettre de comprendre comment les changements de pH, et donc de l'activité des canaux ASIC, peuvent contribuer à la dépression corticale envahissante.

## Les moyens de délivrance innovants

Le but de cette recherche est de réduire le temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration plasmatique efficace des médicaments et d'améliorer leur tolérance. D'ores et déjà, plusieurs procédures innovantes ont été développées :

- l'injection de sumatriptan à l'aide d'une seringue sans aiguille (auto-injecteur) dans la cuisse ou dans l'abdomen ;
- l'application cutanée d'un patch iontophorétique pour la délivrance transdermique de sumatriptan ;
- l'utilisation d'un inhalateur pour apporter de la dihydroergotamine *per os* jusque dans les bronches et les bronchioles et obtenir une concentration systémique comparable à celle atteinte avec une dose intraveineuse de 1 mg de ce médicament ;
- un système de délivrance du sumatriptan sous forme d'une fine poudre projetée en intranasal et allant directement se déposer sur les bronches pour être absorbée.

## La neurostimulation (Schwedt & Vargas, 2015)

Plusieurs protocoles de neurostimulation ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de la migraine :

- la stimulation du grand nerf occipital, essentiellement développée dans le traitement de la migraine chronique ; elle peut, en cas d'échec, être couplée avec la stimulation du nerf supraorbitaire ;
- la stimulation du ganglion sphéno-palatin : un stimulateur est implanté *via* une procédure trans-orale peu invasive et couplé à un déclencheur externe rechargeable qui met en route le stimulateur en début de crise ;

- la stimulation du nerf vague : un stimulateur externe délivre en transcutané des impulsions électriques au niveau de la branche cervicale du nerf vague ; en pratique, ces impulsions durent 90 s et sont répétées toutes les 15 min ;
- la stimulation magnétique transcrânienne : sur des modèles animaux, il a été montré qu'elle inhibe la dépression corticale envahissante.

## Références

- Alder Biopharmaceuticals, Inc. (2017). A multicenter assessment of ALD403 in frequent episodic migraine. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02559895>.
- Buettner, C., Nir, R.R., Bertisch, S.M., Bernstein, C., Schain, A., Mittleman, M.A., Burstein, R. (2015). Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized, controlled trial. *Ann Neurol*, 78, 970-981.
- Cady, R.K., Mathew, N., Diener, H.C., Hu, P., Haas, M., Novak, G.P., Study Group. (2009). Evaluation of carisbamate for the treatment of migraine in a randomized, double-blind trial. *Headache*, 49, 216-226.
- Cao, Y., Zheng, O.J. (2014). Tonabersat for migraine prophylaxis: A systematic review. *Pain Physician*, 17, 1-8.
- Caproni, S., Corbelli, I., Pini, L.A., Cupini, M.L., Calabresi, P., Sarchielli, P. (2011). Migraine preventive drug-induced weight gain may be mediated by effects on hypothalamic peptides: The results of a pilot study. *Cephalalgia*, 31, 543-549.
- Chabi, A., Zhang, Y., Jackson, S., Cady, R., Lines, C., Herring, W.J., Connor, K.M., Michelson, D. (2015). Randomized controlled trial of the orexin receptor antagonist filorexant for migraine prophylaxis. *Cephalalgia*, 35, 379-388.
- Eli Lilly and Company. (2017). Evaluation of LY2951742 in the prevention of episodic migraine—the EVOLVE-1 study. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614183>.
- Goadsby, P.J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J.H., Zhang, F., Sapra, S., Picard, H., Mikol, D.D., Lenz, R.A. (2017). A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*, 377, 2123-2132.
- Hoffmann, J., Suprinsinchai, W., Akerman, S., Andreou, A.P., Winrow, C.J., Renger, J., Hargreaves, R., Goadsby, P.J. (2015). Evidence for orexinergic mechanisms in migraine. *Neurobiol Dis*, 74, 137-143.
- Karsan, N., Gonzales, E.B., Dussor, G. (2018). Targeted acid-sensing ion channel therapies for migraine. *Neurotherapeutics*, 15, 402-414.
- Kwok, Y.H., Swift, J.E., Gazerani, P., Rolan, P. (2016). A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial to determine the efficacy and safety of ibudilast, a potential glial attenuator, in chronic migraine. *J Pain Res*, 9, 889-907.
- Lambrou, G., Andreou, A.P., Guglielmetti, M., Martelletti, P. (2018). Emerging drugs for migraine treatment: An update. *Expert Opin Emerg Drugs*, PMID 30484333.
- Olesen, J., Diener, H.C., Husstedt, I.W., Goadsby, P.J., Hall, D., Meier, U., Pollentier, S., Lesko, L.M., BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group. (2004). Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*, 350, 1104-1110.
- Pradhan, A.A., Bertels, Z., Akerman, S. (2018). Targeted nitric oxide synthase inhibitors for migraine. *Neurotherapeutics*, 15, 391-401.

- Schwedt, T.J., Vargas, B. (2015). Neurostimulation for treatment of migraine and cluster headache. *Pain Med*, 16, 1827-1834.
- Teva Branded Pharmaceutical Products, R&D Inc. (2017). Efficacy and safety of 2 dose regimens of TEV-48125 versus placebo for the preventive treatment of episodic migraine. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02629861>.
- Tzabazis, A., Kori, S., Mechanic, J., Miller, J., Pascual, C., Manering, N., Carson, D., Klukinov, M., Spierings, E., Jacobs, D., Cuellar, J., Frey, W.H., 2nd, Hanson, L., Angst, M., Yeomans, D.C. (2017). Oxytocin and migraine headache. *Headache*, 57(Suppl 2), 64-75.
- Vila-Pueyo, M. (2018). Targeted 5-HT<sub>1F</sub> therapies for migraine. *Neurotherapeutics*, 15, 291-303.
- Zagami, A.S., Edvinsson, L., Goadsby, P.J. (2014). Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and migraine. *Ann Clin Transl Neurol*, 1, 1036-1040.

**Citation de l'article :** Valade, D. (2019). Les avancées dans les traitements de crise et de fond de la maladie migraineuse. *Biologie Aujourd'hui*, **213**, 59-64