

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Stratégies thérapeutiques dans le traitement symptomatique de la crise migraineuse Focus sur le lasmiditan

Dielis, Victoire

Award date:
2022

Awarding institution:
Université de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Stratégies thérapeutiques dans le traitement symptomatique de la crise migraineuse :

Focus sur le lasmiditan

Mémoire réalisé par

Victoire Dielis

Promoteur

Dr. Simona Liliana Sava, MD, PhD

Année académique 2021-2022

Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
1. LISTE DES ABREVIATIONS	6
2. INTRODUCTION	7
2.1. CONTEXTE.....	7
2.2. CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES CEPHALEE.....	8
3. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MIGRAINE	10
3.1. NEUROPHYSIOLOGIE	10
3.1.1. <i>Activation du système trigémino-vasculaire (STV)</i>	12
3.1.2. <i>DCE</i>	12
3.1.3. <i>Lien entre la DCE et la migraine</i>	13
3.1.4. <i>Éléments déclencheurs de la migraine</i>	13
3.2. PREDISPOSITION GENETIQUE	14
4. TRAITEMENTS ACTUELS	15
4.1. STRATEGIES THERAPEUTIQUES.....	15
4.1.1. <i>Traitements symptomatiques</i>	16
4.1.2. <i>Traitements prophylactiques</i>	21
4.2. METHODES NON-PHARMACOLOGIQUES.....	21
5. LE LASMIDITAN	22
5.1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT	22
5.1.1. <i>Intérêt de son développement</i>	22
5.1.2. <i>Propriétés physico-chimiques</i>	23
5.1.3. <i>Pharmacocinétique</i>	24
5.2. MECANISME D’ACTION.....	25
5.3. EFFETS SECONDAIRES, CONTRE-INDICATIONS ET INTERACTIONS CONNUES	28
5.4. EFFICACITE ET SECURITE.....	30
5.4.1. <i>Efficacité</i>	30
5.4.2. <i>Sécurité</i>	31
6. ÉTUDE CLINIQUE SPARTAN	32
6.1. DESIGN DE L’ETUDE	33
6.2. RESULTATS	36
6.3. DISCUSSION.....	40
6.4. CONCLUSION.....	41

7.	PLACE SUR LE MARCHE BELGE.....	41
7.1.	COUT DES AUTRES TRAITEMENTS.....	41
7.2.	REMBOURSEMENT POTENTIEL.....	42
8.	CONCLUSION.....	43
9.	METHODOLOGIE	45
10.	BIBLIOGRAPHIE.....	46

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

DIELIS Victoire

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

« Stratégies thérapeutiques dans le traitement symptomatique de la crise migraineuse : Focus sur le lasmiditan »

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Falisolle, le 06/02/2022

Signature de l'Étudiant,



Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont accompagnée pendant la réalisation de ce mémoire :

Ma promotrice, Docteur Simona Liliana Sava, MD, PhD, qui a su se montrer disponible pour m'aiguiller dans l'avancement de ce projet. Ses conseils se sont toujours avérés précieux et m'ont poussée à approfondir des notions qui ne m'étaient parfois pas familières. Ses multiples relectures m'ont permis de continuellement m'améliorer.

Mes parents, pour le soutien sans faille qu'ils m'ont apporté, non seulement au long de mon mémoire, mais aussi de tout mon cursus universitaire. Ils ont été mes piliers pendant l'entièreté de mon parcours et je leur dois beaucoup.

Monsieur Alexandre Boxus, pour la confiance en moi qu'il m'a apportée durant mes cinq années de Sciences Pharmaceutiques. Je le remercie pour sa relecture et ses précieux conseils.

1. Liste des abréviations

AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BPM	Battements Par Minute
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CLR	Calcitonin receptor-Like Receptor
COX	Cyclo-Oxygénase
CRM	Commission de Remboursement des Médicaments
DCE	Dépression Corticale Envahissante
EBM	Evidence-Based Medecine
ICHD	International Classification of Headache Disorders
IHS	International Headache Society
IMAO	Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie Invalidité
ITT	Intention To Treat
MeSH	Medical Subject Headings
MIDAS	Migraine Disability Assessment
NAAMAs	Neurally-Acting Anti-Migraine Medications
PSA	Polar Surface Area
RAMP1	Receptor Activity-Modifying Protein 1
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCP	Receptor Component Protein
RCPGs	Récepteurs Couplés à la Protéine G
RCTs	Randomized Controlled Trials
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
STV	Système Trigémino-Vasculaire

Tableau 1 : Liste des abréviations

2. Introduction

2.1. Contexte

Dans notre société belge, la prévalence de la migraine est estimée à 20,2%, selon la Fiche de Transparence du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) sur les migraines (2012). Il y a donc près d'1 personne sur 5 qui souffre de cette pathologie. En outre, et toujours selon cette fiche, les femmes sont 3 fois plus touchées que les hommes à raison de 32%, contre seulement 9,5% chez les hommes. Bien qu'elle ne soit pas grave, cette pathologie s'avère être incapacitante pour les personnes qui en souffrent. Cela se marque par des jours d'absentéisme au travail ou à l'école (CBIP, 2012).

En cas de crise légère ou modérée, la migraine disparaîtra spontanément avec des analgésiques à plus haute dose ou encore avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Si ces médicaments ne suffisent pas, alors le patient sera plutôt orienté vers des médicaments de la classe des triptans (sumatriptan, almotriptan, zolmitriptan, naratriptan, principalement en Belgique). Si ces médicaments échouent à soulager le patient, il n'y a, à l'heure actuelle, plus d'autre alternative pour traiter la migraine en aigu. C'est donc ici que le **lasmiditan** pourrait trouver sa place (CBIP, 2012).

En effet, c'est un médicament prometteur qui a été étudié aux États-Unis, et qui fait désormais partie de plusieurs études cliniques conduites en Belgique, tant sur les adultes que les enfants. Le lasmiditan est un agoniste des récepteurs à la sérotonine 5-HT_{1F} (Tepper et al., 2020). Il a une moins bonne affinité que les triptans pour le récepteur 5-HT_{1B} qui est réputé pour induire une vasoconstriction. De ce fait, l'effet sur le plan cardiovasculaire est supposé être réduit. Ses effets secondaires seraient qualifiés de légers à modérés. On retrouverait, entre autre, et parmi les plus fréquents, des vertiges, de la somnolence, de la fatigue, des nausées et des étourdissements. Les études en cours aideront à éclaircir ces aspects.

Par ailleurs, les maladies cardiovasculaires restent à l'heure actuelle une des premières causes de décès en Belgique. Une grande proportion de la population souffre de telles maladies ou possède des facteurs de risques d'en développer (tabagisme, diabète, hypertension artérielle, pour rappeler les principaux) (Leroux, 2011). Il y aurait donc possiblement une carte à jouer pour le lasmiditan puisqu'il pourrait traiter les personnes avec des maladies cardiovasculaires et migraineuses.

Pour le moment, le lasmiditan n'est donc pas encore commercialisé en Belgique. Les mois à venir nous diront s'il a une chance de l'être un jour, ou non.

2.2. Classification internationale des céphalées

La **classification internationale des céphalées** (International Classification of Headache Disorders – ICHD) est un outil créé en 1988 par l'International Headache Society et qui a pour but de recenser les différents types de migraines et céphalées. C'est également un excellent moyen d'unifier la prise en charge des patients et d'orienter les recherches scientifiques en se basant sur des critères diagnostiques communs définis par cette classification. A l'heure actuelle, l'ICHD a été revue 3 fois, dont la dernière date de 2018 (Olesen, 2018).

L'ICHD se divise en 3 parties, pour un total de 196 types différents de céphalées. La **1^{ère}** partie concerne les **céphalées primaires**, donc celles qui ne sont pas liées à une autre pathologie sous-jacente. La **2^{ème}** se consacre aux **céphalées** qui sont **secondaires** à une lésion, un traumatisme ou autre condition pathologique reconnue. Pour la **3^{ème}** catégorie, l'ICHD se concentre sur les **névralgies crâniennes** (Olesen, 2018).

La **1^{ère}** partie de cette classification détaille ce qui se rapporte aux migraines, aux céphalées de tension, aux céphalées trigémino-autonomiques et aux autres céphalées dysautonomiques. Dans le cadre de ce mémoire, ce sont les migraines sans aura et avec aura typique qui vont nous intéresser.

Les migraines sans aura et avec aura typiques font partie de la **1^{ère}** partie de la classification, elles ne sont donc pas liées à une lésion. Voici les critères diagnostiques pour chacun des types de migraine abordés :

Tableau 3. Migraine sans aura (ICHD-3 1.1)
A. Au moins 5 crises vérifiant les critères B-D
B. Céphalées durant de 2 à 72 h (en l'absence de traitement ou traitées sans succès)
C. Céphalées ayant au moins 2 des caractéristiques suivantes : 1. localisation unilatérale 2. pulsatilité 3. intensité modérée à sévère 4. aggravation par ou provoquant l'évitement des activités physiques de routine
D. Durant les céphalées, au moins l'un des caractères suivants : 1. nausées et/ou vomissements 2. photo- et phonophobie
E. Pas mieux expliqué par un autre diagnostic de l'ICHD-3

Tableau 2 : Migraine avec aura typique (Gobel, 2021)

La migraine est une **maladie neurologique**, génétiquement déterminée, qui se manifeste par la **répétition de crises** d'une durée entre 4 et 72h. Elle est caractérisée par une céphalée qui peut être unilatérale ou bilatérale, généralement de qualité **pulsatile** et dont l'intensité s'aggrave lors d'efforts physiques (monter les escaliers, courir...). La douleur migraineuse est **modérée à sévère**, et s'installe **progressivement**, elle ne survient pas de manière brutale.

Tableau 4. Migraine avec aura typique (ICHD-3 1.2.1)
A. Crises vérifiant les critères de 1.2 Migraine avec aura et le critère B ci-dessous
B. Aura ayant les 2 caractéristiques suivantes : 1. symptômes visuels, sensitifs et/ou verbaux/langagiers totalement réversibles 2. pas de symptôme moteur, tronculaire ou rétinien
Migraine avec aura (ICHD-3 1.2)
A. Au moins 2 crises vérifiant les critères B et C
B. Aura consistant en un ou plusieurs des symptômes suivants, totalement réversibles : 1. visuels 2. sensitifs 3. verbaux et/ou langagiers 4. moteurs 5. tronculaires 6. rétinien
C. Au moins 3 des 6 caractéristiques suivantes : 1. au moins un des symptômes de l'aura se développe progressivement sur ou plus de 5 min 2. deux ou plus des symptômes de l'aura surviennent successivement 3. chaque symptôme individuel de l'aura dure 5-60 min 4. au moins un des symptômes de l'aura est unilatéral 5. au moins un des symptômes de l'aura est positif* 6. l'aura est accompagnée, ou suivie dans les 60 min, par la céphalée
D. Pas mieux expliqué par un autre diagnostic de l'ICHD-3
<small>*À entendre comme s'opposant à déficitaire ; par exemple, lors d'une aura visuelle, la perception de taches colorées est un symptôme positif, tandis qu'un scotome est un symptôme négatif (note de l'auteur).</small>

Tableau 3 : Migraine avec aura typique (Gobel, 2021)

Un inconfort à la lumière (**photophobie**), aux bruits (**acouphobie**) et aux odeurs (**osmophobie**) lui sont généralement associés. Des **nausées** et parfois des **vomissements** peuvent également apparaître. Parmi les personnes souffrant de migraine, environ un tiers expérimente un phénomène neurologique transitoire appelé « **aura migraineuse** » (CBIP, 2012).

Les crises migraineuses sans aura sont les plus fréquentes avec une proportion d'environ 80%. Elles surviennent de manière imprévisibles et disparaissent spontanément. Des signes prémonitoires peuvent survenir avant une crise de migraine. Ils peuvent prendre la forme de fatigue ou hyperactivité, somnolence, sensation de faim, euphorie ou état dépressif, constipation... (Migraine.fr, 2021)

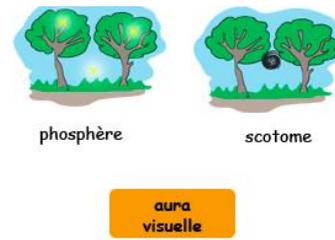
L'aura migraineuse

Comme cité plus haut, l'aura migraineuse est un phénomène neurologique transitoire qui peut accompagner une crise migraineuse. Elle s'installe progressivement en 5 minutes et est totalement réversible. La durée moyenne de l'aura est d'une heure.

L'aura peut prendre différentes formes (Migraine.fr, 2021) :

- **Visuelle** : C'est la forme la plus fréquente. Le patient aperçoit des scotomes ou des phosphènes. Ces phénomènes persistent même les yeux fermés.

Figure 1 : Illustration de phosphènes et scotome (Migraine.fr, 2021)



Scotome : endroit du champ de vision où le patient ne perçoit rien. Autour de cette zone, il y a un rayon lumineux brillant et scintillant.

Phosphène : Tâches lumineuses, étoiles, éclairs dans le champ de vision.

- **Sensitive** : Des fourmillements, engourdissements peuvent survenir au niveau des doigts, des mains, de la moitié de la face. Il n'y a toujours qu'un seul côté, droit ou gauche, qui est atteint à la fois.
- **Phasique** : Troubles de la dénomination, manque du mot, difficulté d'expression.

Chez la plupart des personnes atteintes, l'aura est principalement visuelle. Cela dit, une alternance de signes visuels/phasiques/sensitifs peut survenir.

La céphalée peut apparaître à différents moments : en même temps que l'aura, après sa disparition, ou après une période sans symptômes. La céphalée peut également être migraineuse ou non, ou encore être absente. En outre, un patient peut ne présenter que des crises migraineuses avec aura ou alterner avec des crises sans aura.

3. Physiopathologie de la migraine

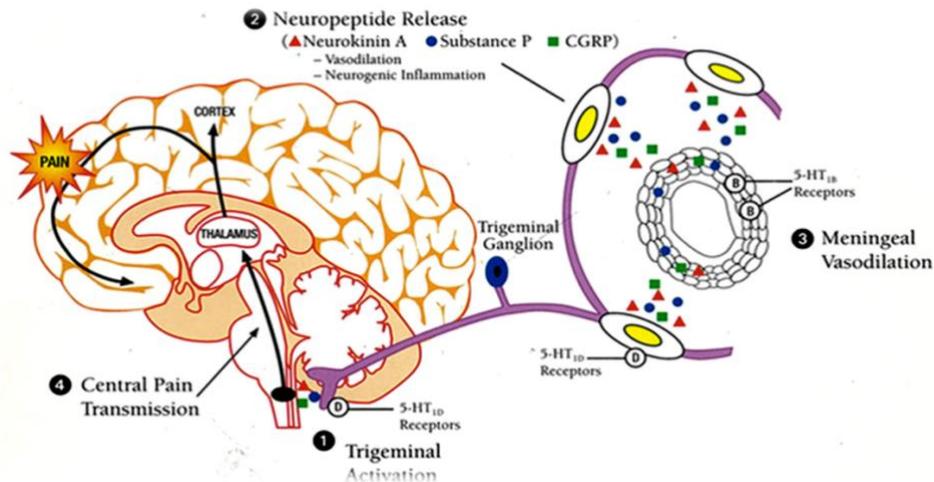
3.1. Neurophysiologie

Bien qu'ils ne soient pas encore entièrement élucidés, les mécanismes physiopathologiques de la migraine sont, à l'heure actuelle, beaucoup mieux compris par le monde de la science. Ils résulteraient de la conjonction entre des phénomènes vasculaires et neurologiques. A l'époque, les scientifiques pensaient que les crises migraineuses étaient dues à une vasodilatation des vaisseaux sanguins intracrâniens. Or, à l'heure actuelle, il a été démontré que cette vasodilatation était le fruit de mécanismes neurologiques sous-jacents.

En effet, la crise migraineuse serait le fruit d'une activation anormale du système trigémino-vasculaire situé dans les méninges. Celle-ci provoquerait, par stimulation nerveuse, la libération de « messagers de la douleur » tels que le calcitonin gene-related peptide (CGRP) et d'autres neuropeptides (substance P, neurokinine A, etc). Les messagers ainsi produits iraient rencontrer

les vaisseaux sanguins des méninges et provoqueraient leur dilatation et leur inflammation, donnant ainsi le mal de crâne caractéristique de la migraine. Cette douleur pourrait être amplifiée, prolongée ou générée par une autre activation anormale de neurones situés dans la partie supérieure du tronc cérébral et dans l'hypothalamus.

Figure 2 : Les 4 étapes de la physiopathologie de la migraine (Abrin, 2018)



Dans une étude faite par G. Géraud en 2010, certains « générateurs » de migraines ont été identifiés. En effet, **l'hypothalamus**, les noyaux adrénergiques et sérotoninergiques situés dans le mésencéphale et la protubérance auraient un rôle déclencheur dans les crises de migraine. Leur activation serait à l'origine d'une dérégulation des systèmes inhibant le contrôle de la douleur et elle provoquerait une vasoconstriction des artérioles situées dans le cortex.

Chez le patient migraineux, l'hypothalamus est souvent hyperactif. Or, celui-ci nécessite d'avoir une activité d'intensité constante. Dès lors, des facteurs déclenchants tels que des variations environnementales, du stress, un dérèglement hormonal... peuvent perturber cet équilibre et provoquer une crise de migraine. Quand l'hypothalamus rentre en hyperactivité, le patient peut ressentir ce qu'on appelle des prodromes (fatigue, faim, irritabilité). Ce sont des signes annonciateurs de la crise de migraine. Cette hyperactivité peut stimuler certaines aires cérébrales, dont celle liée à la vision. Les neurones concernés vont vivement s'activer par une dépolarisation, puis rentrer dans une phase de silence en se repolarisant. Ce phénomène va s'appeler **dépression corticale envahissante** et sera abordé au point 3.1.2.

3.1.1. Activation du système trigémino-vasculaire (STV)

Le système trigémino-vasculaire représente la pierre angulaire de tout le mécanisme de la céphalée migraineuse. En effet, selon Moskowitz (1984), il est composé de fibres sensibles (axones myélinisés A δ et non-myélinisé C) présentes dans la pie- et la dure-mère. Ces fibres sont responsables de l'innervation des veines et artères des méninges. En outre, la stimulation du ganglion trigéminal a pour effet de libérer des peptides vasodilatateurs tels que le CGRP qui est le principal médiateur du STV, de la substance P, de l'oxyde nitrique (NO) et de la neurokinine A. Leur libération va provoquer une inflammation stérile des vaisseaux sanguins et leur dilatation. Cette vasodilatation va entretenir le cycle de l'inflammation neurogène en stimulant les terminaisons trigéminales et en renforçant la libération des peptides vasodilatateurs précités. Il va également y avoir la dégranulation des mastocytes, l'activation des plaquettes, ainsi que l'extravasation de protéines plasmatiques. Tout ceci aura pour résultat d'engendrer ultérieurement une libération massive de sérotonine dans le cerveau.

Les douleurs migraineuses sont généralement situées dans la région fronto-orbitaire ou cervico-occipitale. Cette localisation peut être expliquée par la convergence, au niveau des nocicepteurs secondaires du noyau trigéminal caudal (TCN), d'impulsions afférentes du STV et d'afférences de la portion somatique du nerf ophtalmique (Simona Liliana Sava, 2016).

L'activation du STV peut se faire de façon **centrale** lors d'une défaillance du système de contrôle de la douleur dans le tronc cérébral (migraine sans aura), ou bien de manière **périphérique** lorsqu'il y a une dépression corticale envahissante (DCE) sur le cortex (migraine avec aura).

3.1.2. DCE

Selon Lashley en 1941, l'aura résulterait d'un dysfonctionnement neuronal séparé en 2 phases se succédant : l'activation (phosphène) et l'inhibition (scotome). Ce phénomène se propagerait dans le cortex visuel à raison de 3 à 5 millimètres par minute, ce qui correspondrait au temps d'installation de l'aura. Ce phénomène s'appelle en réalité la DCE, et elle peut être déclenchée, notamment chez l'animal, par divers stimuli physico-chimiques (traumatisme cortical direct, déplétion en ions Mg²⁺, excès de H⁺ - K⁺ - NO dans le milieu extracellulaire, stimulation des récepteurs au glutamate). Le cortex visuel est composé de nombreux neurones et possède un rapport neurone/astrocyte élevé, c'est la raison pour laquelle la DCE est facilitée dans cette zone (Géraud, 2010).

Selon G. Géraud (2010), la DCE se caractérise premièrement par une vague de dépolarisation neuronale intense mais brève qui va entraîner une hyperperfusion locale. Elle se déplace dans toutes les directions et de proche en proche à une vitesse de 2 à 6 millimètres/minute. Cela fait suite à la libération extracellulaire de glutamate et d'ions K^+ , ainsi que de l'entrée, dans les neurones et les astrocytes, d'eau, de Ca^{2+} et de Na^+ . Les neurones deviennent ainsi inactivables. Dès lors, une diminution de 20 à 30% du débit sanguin cérébral est observée pendant cette dernière phase inhibitrice. Ensuite, la propagation de la DCE est interrompue par les antagonistes des récepteurs du glutamate.

Chronologiquement, les différentes phases de la DCE peuvent être classées comme suit (Géraud, 2010) :

1. Hyperhémie initiale (3-4 minutes) : apparition des phosphènes
2. Vitesse de propagation de 2 à 5 millimètres/minute
3. Hypoperfusion modérée (20-30% du débit sanguin) : installation du scotome, durée 1 à 2 heures
4. Suppression des réponses visuelles, récupération en $\frac{1}{4}$ d'heure
5. Interruption de la propagation

3.1.3. Lien entre la DCE et la migraine

Bien que des études aient été faites sur des animaux, l'association entre les deux n'est pas encore claire pour les humains.

Chez les animaux, Moskovitz et al. (1993) ont découvert qu'il y avait une augmentation de l'expression de c-fos (marqueur de la douleur) dans les neurones du noyau trigéminal lors du déclenchement d'une DCE. Cette dépression serait donc un précurseur de la migraine qui entraînerait une inflammation neurogène. Un peu plus tard, des études chez l'animal réalisées par Bolay et al. en 2002 ont montré que la DCE provoquait des changements inflammatoires dans les méninges en activant le STV. Cela confirme le mécanisme physiopathologique présumé de la migraine.

3.1.4. Éléments déclencheurs de la migraine

Les éléments connus pour favoriser les crises de migraines sont multiples. Il peut très bien s'agir de changements environnementaux que de variations hormonales, des troubles du sommeil, un

stress plus intense... Il est important de garder à l'esprit que ces éléments ne sont pas absolument nécessaires pour déclencher une crise, et qu'ils ne se suffisent pas à eux-mêmes. En effet, il faut qu'il y ait, au préalable, un « terrain migraineux » présent chez le patient pour mener à une crise (Géraud, 2010).

Dans le tableau ci-dessous, certains stimuli potentiellement déclencheurs de la migraine sont répertoriés.

Types de déclencheurs	Exemples
Variations hormonales chez la femme	Règles – 1 ^{er} trimestre de grossesse – Période post partum
Aliments	Sauter un repas – Déjeuner plus tard – Déshydratation – Sevrage de café – Alcool – Aspartame – Glutamate – Charcuteries – Fromages - Sulfites
Stress	Maladie – Anxiété – Dépression – Stress positif
Stimuli sensoriels	Lumières intenses – Sons forts – Odeurs particulières
Sommeil	Manque de sommeil – Grasse matinée – Décalage horaire
Température	Chaleur – Humidité – Différence de pression – Smog – Qualité de l'air – Allergènes
Activité physique	Exercice intense – Activité sexuelle
Médication	Consulter le médecin ou le pharmacien

Tableau 4 : Éléments déclencheurs et exemples (Leroux, 2011)

Pour aider le patient à identifier les éléments qui seraient déclencheurs pour lui, il pourrait être bénéfique de tenir un calendrier où seraient notées les dates de ses migraines ainsi que les symptômes/changements dans son quotidien (Leroux, 2011).

3.2. Prédisposition génétique

Au-delà des migraines purement héréditaires, telles que la migraine hémiplégique familiale de type I et II, la migraine sans et avec aura garde une haute prédisposition génétique. En 2012, Schoenen et al. ont mis en lumière, avec d'autres équipes internationales, de nombreux facteurs génétiques potentiels spécifiquement liés à la migraine sans aura.

Pour ce faire, les chercheurs ont testé plus de 500 000 marqueurs différents sur le génome de 5000 patients souffrant de migraines sans aura. Deux gènes en sont ressortis comme étant significatifs, il s'agit de MEF2D et TGFBR2. Dans une autre étude datant de 2010, les équipes américaines avaient réussi à mettre en évidence deux autres gènes tels que LRP1 et TRPM8.

Les deux premiers gènes sont liés à la régulation des fonctions vasculaires et des circuits neuronaux. En effet, MEF2D jouerait un rôle au niveau des neurones en promouvant leur différenciation ainsi que leur survie. Quant à TGFBR2, il aiderait également les neurones à se différencier, en plus d'aider à la prolifération de matrice extracellulaire et de cellules endothéliales.

En outre, LRP1 et TRPM8 agissent d'une manière bien différente. Le premier va avoir un impact sur le système nociceptif. Il agit au niveau de la membrane des cellules nerveuses sensorielles en codant pour un canal ionique qui est activé par le froid. Le deuxième a plutôt une action sur le métabolisme des neurones et des muscles lisses des vaisseaux. Il va permettre de capter l'apolipoprotéine E et ainsi de fournir du cholestérol à la cellule en codant pour un récepteur de surface des neurones et des muscles lisses.

En réalité, le risque associé à chacun de ces facteurs prédisposants est de moins de 20%, ce qui signifie que ce n'est pas parce que quelqu'un est porteur d'un gène particulier qu'il va nécessairement souffrir de migraines. En effet, il est probable que les personnes migraineuses cumulent plusieurs facteurs de susceptibilité, mais il ne faut pas négliger l'importance de l'environnement. Tout ne peut pas être expliqué par la génétique (Binet, 2012).

4. Traitements actuels

4.1. Stratégies thérapeutiques

Pour traiter la migraine, il y a deux grandes approches possibles selon le niveau de récurrence et de gravité. En effet, on essayera d'abord de traiter les symptômes de la migraine par des médicaments tels que les antidouleurs et les anti-inflammatoires. Si ce palier ne fonctionne pas, le médecin peut alors décider de placer le patient sous triptans. Historiquement, les dérivés de l'ergot étaient utilisés pour traiter les crises migraineuses en association avec la caféine. Actuellement, ils ne sont plus employés en raison de leurs effets secondaires cardiaques trop

marqués. En outre, des traitements prophylactiques sont simultanément envisagés en vue de réduire la récurrence et l'intensité des épisodes migraineux.

4.1.1. Traitements symptomatiques

4.1.1.1. Antidouleurs et AINS

Dès les premiers symptômes de la crise migraineuse, on prescrit des analgésiques mineurs tels que le paracétamol ou des AINS. Ceux-ci peuvent être mis en association avec un gastroprocinétique comme le métoclopramide en vue d'enrayer les nausées et vomissements liés aux migraines (CBIP, 2019).

Antidouleur

Le **paracétamol** est une molécule aux propriétés antipyrétiques et antidouleurs, dénuée de propriétés anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action reste encore incertain à l'heure actuelle, mais c'est un des médicaments les plus utilisés dans le monde. Il possède une fenêtre thérapeutique très large, ce qui fait de lui un médicament relativement sûr. En outre, c'est le médicament utilisé en première intention pour le traitement des douleurs légères à modérées. Il peut être utilisé aussi bien chez les enfants que chez les femmes enceintes/allaitantes, ou encore chez les personnes âgées, moyennant une bonne hydratation (*Paracétamol - Analgésiques non-opioïdes*, 2021).

Dans le cadre de la migraine, quand il est utilisé seul, le paracétamol (**Dafalgan®**) est plus efficace que le placebo pour soulager et supprimer la douleur après 2h. Quand il est mis en association avec de l'acide acétylsalicylique (250mg) et de la caféine (65mg) (**Excedryn®**), il l'est encore plus et diminue les nausées et vomissements. En association à la codéine (**Dafalgan Codéine®**), la migraine est également soulagée, moyennant une hausse du risque d'effets indésirables due à la présence de la codéine. En effet, il y a un risque d'effet rebond de la migraine et un phénomène de dépendance peut s'installer (CBIP, 2012).

Posologies

1. Paracétamol seul (Dafalgan®) :

→ Pour un adulte : *Per os* : 500mg à 1g jusqu'à 4x/j.

→ Pour un enfant : *Per os* : 15mg/kg jusqu'à 4x/j.

2. Paracétamol (250mg) + Aspirine (250mg) + Caféine (65mg) (Excedryn®):

→ Pour un adulte : *Per os* : 2 comprimés dès l'apparition des symptômes. Respecter un intervalle de 4 à 6h entre la prise de 2 nouveaux comprimés. Ne pas dépasser 6 comprimés sur 24h, ainsi qu'une durée maximale de 3 jours de prise.

→ Pour un enfant : Non recommandé

3. Paracétamol (500mg) + Codéine (30mg) (Dafalgan Codéine®) :

→ Pour un adulte : *Per os* : 1 à 2 comprimés par prise selon la sévérité de la douleur. Jusqu'à 3 prises par jour. Respecter un délais de 6h entre les prises.

→ Pour un enfant : Ne doit pas être utilisé chez les enfants de – de 12 ans. Chez les plus de 12 ans, *per os*, la posologie est de 1 comprimé jusqu'à 4x/j . Respecter un délais de 6h entre les prises.

Contre-indications (CBIP, 2021b)

Le paracétamol est un médicament relativement sûr quand il est bien utilisé. Toutefois, il est contre-indiqué chez les personnes souffrant des pathologies suivantes :

- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatique sévère

Les AINS

Parmi les **AINS**, on peut par exemple citer l'**acide acétylsalicylique**, l'**ibuprofène**, le **naproxène** et le **diclofénac**. Ils ont, comme leur nom l'indique, des propriétés anti-inflammatoires. Ils sont également des antidouleurs et des antipyrétiques efficaces. Cependant, au vu de leurs effets secondaires gastro-intestinaux et rénaux, ils sont utilisés en seconde intention. Les AINS bloquent la production de prostaglandines par l'inhibition des cyclo-oxygénases (COX) de type 1 et 2. La COX-1 produit des prostaglandines utiles pour la protection de la muqueuse gastrique, si celle-ci est inhibée on peut s'attendre à des dyspepsies qui sont un des effets secondaires célèbres des AINS. La COX-2 produit, elle, des prostaglandines dites pro-inflammatoires qu'il est utile de supprimer pour éviter l'emballement de l'inflammation (CBIP, 2021a).

L'acide acétylsalicylique seul n'a qu'une place limitée dans le traitement de la douleur. Dans le traitement de la migraine, il n'est plus utilisé qu'en association avec la caféine. Chez les enfants de moins de 12 ans souffrant de crises migraineuses aiguës, on évitera de donner de l'acide acétylsalicylique car il peut être associé à une augmentation du risque de développer un

syndrome de Reye lors d'infection virale (maladie grave dont les symptômes sont de la confusion mentale, un gonflement du cerveau et des lésions hépatiques).

Dans le cadre de la migraine, l'ibuprofène (400 à 1200mg), le naproxène (750 à 1250mg) et le diclofénac (50 à 100mg) sont significativement plus efficaces que le placebo, et ce pour tous les critères étudiés (suppression/diminution de la douleur après 2h, soulagement maintenu pendant 24h). En Belgique, seuls le diclofénac et le naproxène ont une indication pour la migraine mentionnée dans leur Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (CBIP, 2012).

Posologies

1. Acide acétylsalicylique (650mg) + Caféine (65mg) (Aspirine Caféine®) :

→ Pour un adulte : *Per os* : 1 comprimé toutes les 4 à 8h.

→ Pour un enfant : Ne peut être administré en dessous de 12 ans.

2. Ibuprofène (Brufen®) :

→ Pour un adulte : *Per os* : 600mg maximum 3x/j. Respecter 4 à 6h entre deux prises.

→ Pour un enfant : Ne peut être administré en dessous de 12 ans.

3. Naproxène (Aleve®) :

→ Pour un adulte : *Per os* : 1 comprimé toutes les 8 à 12h, tant que les symptômes persistent.

→ Pour un enfant : Ne peut être administré en dessous de 12 ans.

4. Diclofénac (Cataflam®) :

→ Pour un adulte : *Per os* : 100 à 150mg par jour, soit 2 à 3 comprimés à répartir en 2 ou 3 prises.

→ Pour un enfant : Ne peut être utilisé chez l'enfant de moins de 14 ans.

→ Pour un adolescent de plus de 14 ans : *Per os* : 75 à 100mg par jour en 2 ou 3 prises.

Contre-indications (Bien utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), 2021)

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens ne sont pas dénués de toxicité. En effet, ils sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- Asthme
- Insuffisance hépatique et rénale sévères et insuffisance cardiaque
- (Antécédents) d'ulcère gastro-duodéal
- Grossesse (à partir du 6^{ème} mois)

- Hypertension artérielle
- Hémorragie active ou risque accru d'hémorragie (acide acétylsalicylique)

4.1.1.2. *Triptans*

Les **triptans** sont des médicaments utilisés lors de crises migraineuses modérées ou sévères. Ils peuvent être prescrits lors de l'échec des analgésiques mineurs tels que le paracétamol ou les AINS.

Ils ont prouvé une certaine efficacité sur la céphalée migraineuse ainsi que sur les nausées, vomissements et photophobies associées aux migraines. En revanche, ils n'ont pas montré d'effets significatifs sur l'aura (CBIP, 2012). Ils agissent comme agonistes des récepteurs à la sérotonine 5-HT_{1B} et 1D. De ce fait, ils vasoconstrictent les vaisseaux intracrâniens et empêchent la libération de cytokines inflammatoires (*Triptans*, 2021).

Les triptans disponibles en Belgique sont les suivants : almotriptan, élétriptan, frovatriptan, **naratriptan**, rizatriptan, **sumatriptan** et **zolmitriptan**. L'efficacité des triptans est similaire pour chaque molécule. Il existe tout de même certaines différences au niveau de la durée d'action et de la pharmacocinétique. Étant donné les nausées et vomissements pouvant être provoqués par la migraine, il est important d'avoir plusieurs voies d'administrations ainsi que des formes galéniques différentes. Par conséquent, il existe des lyophilisats fait pour fondre sous la langue, des solutions pour instillation nasale avec une résorption systémique, des solutions à injections sous-cutanées et des comprimés classiques à avaler. La voie rectale n'est plus disponible en Belgique à l'heure actuelle (CBIP, 2021c).

Les effets thérapeutiques et secondaires des triptans sont « dose-dépendants », c'est-à-dire qu'ils dépendent de la quantité de produit administrée. Il est recommandé d'administrer le triptan au début de la crise de migraine pour en assurer l'efficacité car c'est à ce moment qu'il est le plus efficace.

Posologies

En ce qui concerne la posologie, nous allons nous intéresser aux médicaments les plus donnés en Belgique :

1. Sumatriptan (Imitrex®) :

→ Pour un adulte : *Per os* : 50 à 100mg, maximum 300mg/24h.

→ Pour un adulte : *nasal* : 10 à 20mg dans une seule narine, maximum 40mg/24h.

→ Pour un adulte : *sous cutané* : 6mg, maximum 12mg/24h.

2. Naratriptan (Naramig®) :

→ Pour un adulte : *Per os* : 2,5mg, maximum 5mg/24h.

3. Zolmitriptan (Zomig®) :

→ Pour un adulte : *Per os* : 2,5 à 5mg, maximum 10mg/24h.

Contre-indications (EG - Eurogenerics, 2020)

Les triptans sont contre-indiqués chez les personnes :

- Ayant eu un infarctus du myocarde ou un évènement ischémique
- Souffrant d'une insuffisance hépatique grave
- Souffrant d'hypertension légère incontrôlée ou modérée à grave
- Déjà traitées par du tartrate d'ergotamine, leur utilisation concomitante est interdite
- Déjà traitées par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), et même jusqu'à 2 semaines après l'arrêt d'IMAO

4.1.1.3. Opioides

Les **opioïdes** n'ont qu'une place limitée dans le traitement des migraines. Ils ne sont utilisés que pour traiter des douleurs modérées à sévères. En effet, la **codéine** peut être utilisée en association avec le paracétamol (Dafalgan Codéine®) pour augmenter l'action antidouleur, mais les effets indésirables sont majorés. Le **tramadol** seul (Contramal®) et en association avec le paracétamol (Zaldiar®) peuvent également être employés. Les opioïdes sont connus pour générer de l'accoutumance. En outre, si le traitement est arrêté trop brusquement, des symptômes de manque peuvent survenir et provoquer un syndrome de sevrage. Ils provoquent aussi de la somnolence, de la constipation et des nausées, même utilisés à faible dose. Cette classe de médicament n'est employée qu'après échec des autres traitements de crises (Canadian Headache Society, 2015).

Posologies

La posologie du Dafalgan Codéine® est renseignée dans la section 4.1.1.1.

1. Tramadol (Contramal®) :

→ Pour un adulte : *Per os* : Comprimés à lib. normale : 50 -100mg toutes les 4 à 6h.

Comprimés à lib. prolongée : 50 – 200mg 2x/j

MAX 400mg/j.

→ Pour un adulte : *i.m.* : 50 – 100mg toutes les 4 à 6h.

2. Tramadol (37,5mg) + paracétamol (325mg) (Zaldiar®) :

→ Pour un adulte : *Per os* : 2 comprimés/j, espacés de 6h.

Maximum 8 comprimés/j.

Contre-indications (Grünenthal, 2021)

Le tramadol est contre-indiqué chez les personnes :

- En sevrage narcotique
- Épileptiques mal contrôlées
- Traitées par inhibiteurs de la monoamine oxydase endéans 14 jours
- En intoxication aiguë à l'alcool, aux hypnotiques, aux analgésiques...

4.1.2. Traitements prophylactiques

Les traitements prophylactiques de la migraine ont pour but de diminuer la fréquence d'apparition des crises, leur durée, et leur intensité. Ce genre de traitement est instauré lorsque les crises migraineuses surviennent plus de 2 fois par mois, quand les traitements aigus ne suffisent plus ou encore lorsque les crises sont anormalement longues et intenses (CBIP, 2012). Parmi ces traitements, on peut retrouver les β -bloquants (propranolol, métoprolol), la toxine botulique, des anticorps monoclonaux (érénumab, galcanézumab, frémanézumab), des antiépileptiques (acide valproïque et topiramate), la flunarizine ou encore l'amitriptyline. Ils ne seront pas abordés dans ce mémoire car ils ne concernent pas le traitement de la crise de migraine en première intention.

4.2. Méthodes non-pharmacologiques

Dans les méthodes non-pharmacologiques, on peut prodiguer plusieurs conseils :

- **Du repos** dans une pièce calme et sombre.
- L'application **d'huile essentielle de menthe poivrée** sur les tempes : son effet est difficile à démontrer dans les études. Cependant, une étude à petite échelle a mis en évidence un effet positif de l'huile essentielle de menthe poivrée sur la disparition de la douleur et sa diminution après 2h et 24h. Concernant les effets indésirables, on peut citer l'irritation et le larmoiement des yeux.

- **L'acupuncture** : peu d'études ont été faites à son sujet. La plupart relevait un effet minime mais significatif en faveur de l'acupuncture. En outre, elle réduirait tout de même la douleur des crises de migraines après 2h. Cette pratique n'a pas montré d'effets indésirables graves, elle peut donc être conseillée aux patients migraineux.
- **L'oxygène hyperbare** : c'est une solution coûteuse, qui n'aurait un effet que sur l'amélioration ou l'interruption de la crise de migraine mais pas sur les nausées et vomissements, selon une revue Cochrane. Elle ne fera donc pas vraiment partie des techniques non médicamenteuses utilisées pour traiter le patient au vu de son prix, de sa faible disponibilité et de sa maigre efficacité.
- **L'impulsion magnétique transcrânienne** : elle s'avère être plus efficace que la pseudo-stimulation dans le traitement de la crise migraineuse avec aura. Il n'y a, par contre, pas d'incidence au niveau des nausées et vomissements.
- L'application de **glace sur le front ou sur les tempes** pour induire une vasoconstriction.

In fine, on peut donc conseiller à un patient qui se présenterait à la pharmacie avec une crise de migraine de bien se reposer dans une pièce silencieuse et dans le noir, d'appliquer de l'huile de menthe poivrée sur ses tempes et de réaliser des séances d'acupuncture avec un professionnel. Il est également important de conseiller aux patients de consulter un neurologue (CBIP, 2012).

5. Le lasmiditan

5.1. Caractéristiques du médicament

5.1.1. Intérêt de son développement

Le lasmiditan a été développé par la firme Eli Lilly à partir d'un clone humain du récepteur 5-HT_{1F} découvert par Lund-Beck Research USA. C'est un agoniste hautement sélectif du récepteur 5-HT_{1F} qui n'agirait pas sur d'autres récepteurs. Le K_i du lasmiditan enregistré était de 2,21 nM pour le récepteur 5-HT_{1F}, contre 1043 et 1357 nM respectivement pour les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}. Le K_i représente la constante de liaison d'un ligand à son récepteur. Plus cette valeur est petite, plus la liaison entre les deux est forte. Quant au rapport de sélectivité, il était supérieur à 470. Cela signifie que le lasmiditan se lie préférentiellement à 5-HT_{1F} plutôt qu'aux autres récepteurs. Son indication thérapeutique serait le traitement aigu par voie orale de la crise migraineuse, avec ou sans aura (Lamb, 2019).

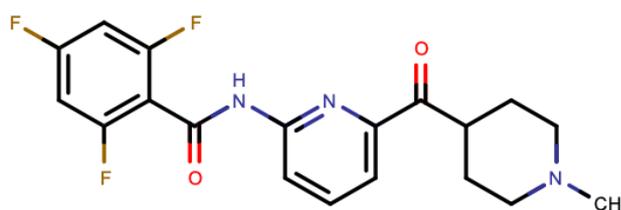
Usuellement, les triptans sont les plus utilisés pour traiter les crises migraineuses, après échec des antidouleurs et anti-inflammatoires. En effet, cette classe de médicament assure un soulagement rapide et durable de la douleur de la crise migraineuse, en plus d'être relativement sûre. Cependant, ils ont une efficacité limitée et ne sont pas adaptés aux personnes ayant des problèmes cardiovasculaires car ils agissent notamment sur le récepteur 5-HT_{1B} qui est pourvu d'une action vasoconstrictrice. A contrario, le lasmiditan n'induit pas cette vasoconstriction, comme il n'agit pas sur ce récepteur (CBIP, 2012).

Au cours des dernières années, plusieurs médicaments de la classe des ditans ont été testés. Deux composés sont sortis du lot des études cliniques en montrant une bonne efficacité : le lasmiditan et le LY334370. Ce dernier a dû quitter la suite des essais cliniques car il a été démontré qu'il était hépatotoxique. C'est dans ce cadre que le lasmiditan a été mis en étude. En effet, s'il était plus, ou aussi efficace, que les triptans en ayant moins d'effets indésirables sur le plan cardiovasculaire, cela pourrait permettre une meilleure prise en charge de la maladie et des patients. Il est donc le seul composé à avoir passé toutes les phases en prouvant qu'il n'était pas dangereux pour l'Homme (Vila-Puyeo, 2018).

Une nouvelle classe de médicament a donc été créée, il s'agit des « Neurally-Acting Anti-Migraine Medications (NAAMAs) », autrement dit des « Médicaments Anti-Migraineux à Action Neuronale ».

5.1.2. Propriétés physico-chimiques

Figure 3 : Structure du lasmiditan (Drugbank, 2021)



Propriétés physico chimiques	
Formule chimique	C ₁₉ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂
Masse moléculaire	377,4 g/mol

pKa	12,33 et 7,99
logP	2,8
Polar Surface Area (PSA)	62,3 Å ²
Demi-vie (T _{1/2})	5,7 heures

Tableau 5 : Propriétés physico-chimiques du lasmiditan (Pubchem, 2021)

Le lasmiditan est une molécule plutôt simple dans sa structure. Elle diffère de celle des triptans par le remplacement d'une fonction indole, identique à celle de la sérotonine, par un noyau pyridinoyl-pipéridine (Vila-Puyeo, 2018).

Elle a un caractère plutôt lipophile avec un logP qui est de 2,8 et une PSA de 62,3 Å². Elle est donc apte à traverser la barrière hémato-encéphalique. En effet, plus les valeurs de logP et de la PSA sont basses, plus la molécule est susceptible de traverser cette barrière. Le lasmiditan a, par contre, une demi-vie assez courte.

5.1.3. Pharmacocinétique

– Absorption

L'absorption orale du lasmiditan est plutôt rapide. La concentration plasmatique maximale est atteinte en moyenne après 1,8h. En outre, l'absorption de cette molécule n'est pas modifiée si le patient est en crise ou en période interictale. Selon Y. Lamb (2019), il semblerait que l'administration concomitante d'un repas riche en graisse et du médicament ne change pas l'absorption du médicament. Il peut donc être pris pendant, ou en dehors des repas. La biodisponibilité orale du lasmiditan est estimée à 40% (Lamb, 2019).

– Distribution

Le lasmiditan est une molécule relativement lipophile et il a été démontré qu'elle traverse la barrière hémato-encéphalique. De ce fait, des effets indésirables centraux peuvent se produire suite à sa prise tels que de la somnolence ou des vertiges. Cependant, il ne s'accumule pas dans les tissus même après une prise quotidienne. La liaison aux protéines plasmatiques est estimée à 55-60% et s'avère être indépendante de la concentration. (Lamb, 2019).

– Métabolisation

Étant donné que le lasmiditan est un médicament relativement récent, les informations sur sa métabolisation ne sont pas complètement élucidées. Certaines études faites sur le sujet ont

permis de mettre en lumière certaines voies de métabolisations qui ne sont pas utilisées par le lasmiditan. Ainsi, on sait que les cytochromes P₄₅₀ réductases, la monoamine oxydase, l'aldéhyde déshydrogénase et la xanthine oxydase ne sont, par exemple, pas concernés. Il a été mis en évidence que le métabolisme hépatique et extra-hépatique du lasmiditan est opéré par des enzymes non-CYP et que la réduction des cétones serait la principale voie de métabolisation. Le lasmiditan possède trois métabolites qui sont considérés comme pharmacologiquement inactifs : M7, M8 et M18 (Lamb, 2019).

– **Élimination**

L'élimination du lasmiditan n'a que peu de place car il subit une forte métabolisation. En effet, peu de principe actif se retrouve dans les urines. Il a une demi-vie moyenne d'environ 5,7h. Dans une étude pharmacocinétique réalisée (Lamb, 2019), il en ressort que 66% de la petite partie du principe actif retrouvée dans les urines correspond au métabolite S-M8. La fraction de lasmiditan retrouvée sous forme inchangée dans les urines n'est plus que de 3%. On peut donc facilement déduire que le métabolisme du lasmiditan est plus important que son élimination (Lamb, 2019).

5.2. Mécanisme d'action

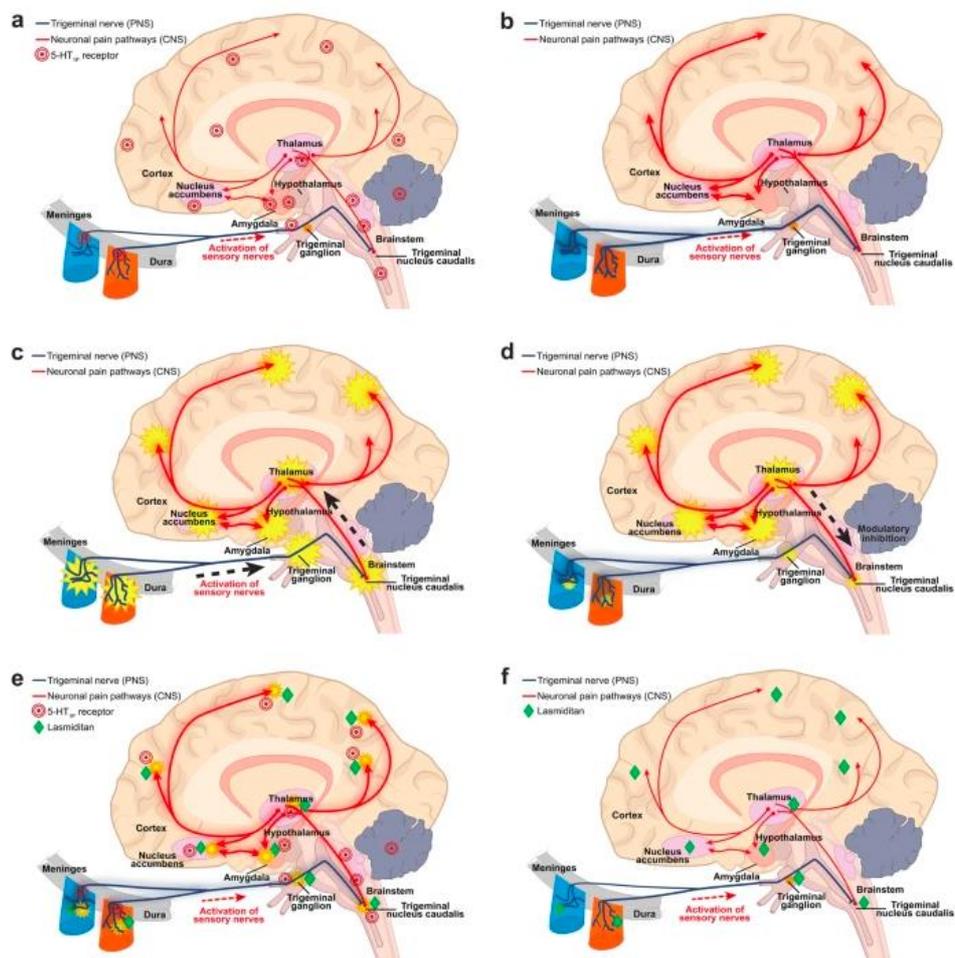
Contrairement aux triptans qui agissent sur la vasoconstriction des artères cérébrales via le récepteur 5-HT_{1B}, le lasmiditan n'a aucune activité vasomotrice et s'occupe **d'inhiber la décharge neuronale en ciblant le récepteur 5-HT_{1F}** dont il est agoniste. Il est également hautement sélectif de ce récepteur et n'a donc pas d'action vasoconstrictrice (Clemow et al., 2020).

Le récepteur 5-HT_{1F} fait partie de la famille des récepteurs à la sérotonine, et plus particulièrement de la première sous-famille : 5-HT₁. Ce sont des récepteurs couplés à la protéine G (RCPGs). Ils sont exprimés dans différents endroits du système trijumeau à savoir en périphérie dans le ganglion trijumeau et de manière centrale dans le noyau caudal. L'activation de ces récepteurs provoque une hyperpolarisation des terminaisons nerveuses, et inhibe ainsi les influx des nerfs trijumeaux.

Actuellement, il est considéré que le principal mécanisme responsable des symptômes de la migraine est l'activation excessive des neurones trigéminaux de second ordre situés dans le noyau caudal. Leur inactivation pourrait être la clé pour empêcher la migraine.

Pour illustrer le mécanisme d'action du lasmiditan d'une manière plus visuelle, voici ce schéma :

Figure 4 : Mécanisme d'action du lasmiditan (Clemow et al., 2020)



- a. Dans le système périphérique, il y a la voie de signalisation du nerf trijumeau (bleu). Dans le système central, il y a la voie de signalisation de la douleur (rouge). Un peu partout dans le cerveau, on observe les récepteurs à la sérotonine 5-HT_{1F}.

- b. Lors d'une crise de migraine, les voies de signalisation de la douleur s'activent de manière soutenue ou répétée, entraînant avec elles, dans le tronc cérébral, une augmentation de la sensibilité des neurones trijumeaux.
- c. L'activation des nerfs provoque une libération de différentes substances, à savoir des neuropeptides vasodilatateurs (CGRP, substance P, neurokinine A), des neurotransmetteurs et du glutamate. Ils ont pour action d'exacerber l'inflammation neurogène et d'augmenter la signalisation de la voie de la douleur par les nocicepteurs. Les neurones peuvent être hyper-excités et renforcer la sensibilité des neurones ainsi que la douleur.
- d. En réponse aux voies de signalisation de la douleur, de la sérotonine est produite et va se placer sur ses récepteurs 5-HT. Ensemble, ils ont pour effet d'inhiber la libération de neurotransmetteurs et de neuropeptides, empêchant la transmission nerveuse en aval. Ces mécanismes régulateurs peuvent être perturbés chez les patients migraineux, les prédisposant à déclencher une crise.
- e. Le lasmiditan (**losange vert**), est une molécule lipophile qui traverse la barrière hémato-encéphalique et qui vient à la fois agir sur le SNC et le SNP pour activer les récepteurs 5-HT_{1F}. Les crises migraineuses sont ainsi stoppées par l'inhibition de la libération de glutamate, neurotransmetteurs comme le CGRP et les neuropeptides.
- f. Selon les dernières études, le lasmiditan inhiberait donc les voies de signalisation de la douleur (SNC) ainsi que celles du nerf trijumeau (SNP).

Le lasmiditan agirait également sur la CGRP, mais de manière plus modérée. En effet, il a pour effet d'inhiber sa libération à partir du ganglion trigéminal et du noyau caudal du trijumeau (Clemow et al., 2020).

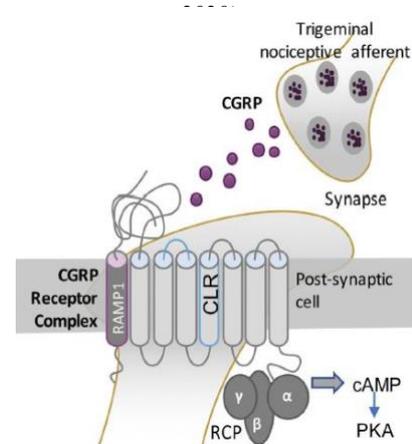
La CGRP est un peptide algogène et vasodilatateur qui existe sous deux isoformes à savoir l' α -CGRP et le β -CGRP. Celui qui va nous intéresser est l' α -CGRP puisqu'il est exprimé au niveau du SNC et du SNP, et notamment dans le territoire du ganglion trigéminal. Quant au β -CGRP, il est exprimé dans le système nerveux entérique (Shu-Ting & Jr-Wei, 2020). Des études ont

montré que la concentration de CGRP augmente significativement en cas de migraine, et diminue lors de l'administration de médicaments comme les triptans (Clemow et al., 2020).

Le récepteur de la CGRP est en fait un RCPG composé de deux sous-unités à savoir le receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1) et le calcitonin receptor-like receptor (CLR). Un troisième composant est nécessaire pour la transduction du signal, il s'agit du receptor component protein (RCP). La liaison de la CGRP à son récepteur va provoquer l'activation de l'adénylate cyclase qui va aider la transformation de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPc) (Lennerz et al., 2008).

Une protéine kinase A va s'activer, suite à la hausse de concentration en AMPc, et phosphoryler différents éléments dont des canaux potassiques ATP-dépendants. Cela va avoir pour effet, dans le cas de la migraine, d'engendrer une inflammation neurogène, une vasodilatation et un dysfonctionnement du système trigémino-vasculaire suite à une hypersensibilisation nerveuse dans le centre et la périphérie (Chung, 2021).

Figure 5 : Activation du récepteur à la CGRP et conséquences (Schoenen et al.,



5.3. Effets secondaires, contre-indications et interactions connues

1. Effets secondaires (Cunha, 2021)

Les effets secondaires du lasmiditan ont surtout pu être identifiés grâce à l'étude clinique américaine ainsi qu'à la pharmacovigilance.

Il en ressort que les principaux effets indésirables sont :

- Des vertiges (9-17%)
- De la fatigue (4-6%)
- De la sédation (6-7%)
- Des nausées et vomissements (3-4%)
- Paresthésie (3-9%)
- ...

Ces effets sont principalement liés au fait que le lasmiditan est une substance lipophile qui passe rapidement la barrière hémato-encéphalique et vient déprimer le SNC. Il a été, d'ailleurs, dans

les études cliniques, déconseillé de prendre le volant ou d'effectuer des activités nécessitant d'être vigilant endéans 8h après la prise de ce médicament. Par ailleurs, il est probable que cette restriction soit relative et non absolue en Europe.

Un risque de dépendance est également associé au lasmiditan. La prudence est donc de mise avec les patients ayant tendance aux addictions.

2. Contre-indications (*Reyvow (lasmiditan) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, 2019*)

Il n'y a, à l'heure actuelle, encore aucune contre-indications pour la prise de lasmiditan. Cependant, les études cliniques qui ont conduit le lasmiditan à sa mise sur le marché américains n'incluaient pas de femmes enceintes ou allaitantes. Il n'y a donc pas de données attestant de l'innocuité de ce médicament pour ces populations. Les études en âge pédiatrique sont actuellement en cours, y compris en Belgique.

3. Interactions (Cunha, 2021)

Etant donné que le lasmiditan est un médicament relativement récent sur le marché, il est possible de découvrir de nouvelles interactions que ce soit sur des médicaments, des cytochromes ou encore des aliments.

Pour l'heure, il a déjà été démontré que le lasmiditan interagit avec :

Nom de la cible	Action	Fonction
CYP2D6	Inhibition (faible)	Métabolisme des médicaments
P-GP ₁	Substrat et inhibition	Pompe à efflux pour diminuer la concentration de médicament dans la cellule
ABC _{G2}	Inhibition	Excrétion
SLC _{22 /1}	Inhibition	Excrétion
Ciclosporine	↑	Concentration en ciclosporine majorée
Octreotide	↑	Activité bradycardique de l'octreotide majorée
Tryptophane	↑	Augmentation du risque de syndrome sérotoninergique
Acide folique	↑	Concentration de l'acide folique majorée

Pravastatine	↑	Concentration de la pravastatine majorée
Benzodiazépines	↑	Effets secondaires majorés en cas de prise concomitante (double dépression du SNC)
Alcool	↑	Effets secondaires majorés en cas de prise concomitante (double dépression du SNC)

Tableau 6 : Liste non-exhaustive des interactions médicamenteuses du lasmiditan (Pubchem, 2021)

Cette liste des interactions est non-exhaustive. En effet, il y a encore bien d'autres médicaments ou cibles qui interagissent avec le lasmiditan.

Cependant, il faut particulièrement faire attention aux antidépresseurs/anxiolytiques tels que les benzodiazépines, le tramadol, ou encore d'autres substances telles que l'alcool et certaines drogues quant au risque d'apparition d'effets indésirables plus sévères suite à la forte dépression du SNC. Le risque de syndrome sérotoninergique est également majoré avec certains des médicaments cités ci-dessus.

5.4. Efficacité et sécurité

Différentes études concernant l'efficacité et la sécurité du lasmiditan ont déjà été complétées, notamment aux États-Unis où le médicament est d'ores et déjà commercialisé.

5.4.1. Efficacité

Figure 6 : Récapitulatif des études menées sur le lasmiditan jusque 2019 (Lamb, 2019)

Key clinical trials of lasmiditan (sponsored by Eli Lilly and Company)					
Drug(s)	Indication	Phase	Status	Location(s)	Identifier
Lasmiditan, placebo	Acute treatment of migraine	III	Completed	USA	NCT02439320; SAMURAI
Lasmiditan, placebo	Acute treatment of migraine	III	Completed	Multinational	NCT02605174; SPARTAN; 2015-005689-40
Lasmiditan	Acute treatment of migraine	III	Active, not recruiting	Multinational	NCT02565186; GLADIATOR; 2015-005674-37
Lasmiditan, placebo	Acute treatment of migraine	III	Recruiting	Multinational	NCT03670810; 2018-001661-17
Lasmiditan, placebo	Acute treatment of migraine	II	Completed	Multinational	NCT00883051; 2008-005010-43
Lasmiditan	Acute treatment of migraine	II	Completed	Multinational	NCT00384774; 2006-003903-38
Lasmiditan, placebo	Acute treatment of migraine	II	Recruiting	Japan	NCT03962738; MONONOFU
Lasmiditan	Migraine in pediatric patients aged 6–17 years	I	Recruiting	Multinational	NCT03988088

Deux études majeures ont montré l'efficacité du lasmiditan, il s'agit de l'étude SPARTAN et de l'étude SAMURAI. Ensemble, elles ont réuni 750 personnes dans le groupe lasmiditan 50mg, 1498 pour 100mg, 1495 pour 200mg et 1493 autres personnes ont reçu le placebo. Elles

étaient toutes deux réalisées en double aveugle, randomisées, contrôlées par un placebo et multicentriques. Une analyse groupée de ces 2 études a été réalisée et conclut que le lasmiditan fournit une efficacité plus durable et plus rapide que le placebo (Lamb, 2019).

Des doses de lasmiditan de 100mg et 200mg ont montré une disparition significative de la migraine après 1h, un soulagement de la douleur et une absence des symptômes les plus gênants après 30 minutes, avec une p-valeur $<0,017$ pour tous. Pour que l'évènement observé soit probablement dû à autre chose qu'au seul fait du hasard, il faut que la p-valeur soit inférieure à 0,05. Pour la dose de 50mg, les bénéfices par rapport au placebo en termes de soulagement de la douleur ne sont apparus qu'après 1 à 2h, avec une p-valeur $<0,023$. En revanche, pour l'absence de douleurs après 24 à 48h, la différence entre les groupes traités et le placebo est statistiquement significative, cependant la p-valeur se trouve à la limite ($<0,05$) (Lamb, 2019).

L'analyse groupée des deux études s'est aussi penchée sur l'efficacité du lasmiditan en cas de traitement concomitant avec des antimigraineux. Sur 3981 patients, 698 étaient sous traitement prophylactique de la migraine. La proportion de personnes sans douleurs et sans symptômes les plus gênants après 2h était plus grande dans le groupe traité que dans le groupe placebo. Cependant, la p-valeur se trouve une nouvelle fois à la limite ($<0,05$), il faut donc être prudent quant à ce résultat (Lamb, 2019).

Une analyse post hoc a été réalisée pour les études SPARTAN et SAMURAI et n'a décelé aucun manque d'efficacité chez les personnes traitées par le lasmiditan qui avaient des facteurs de risque cardiovasculaires. En effet, ces personnes ainsi que les personnes âgées ont été incluses dans le design des études, ajoutant ainsi du poids à la validité externe. Pour rappel, la validité externe désigne la possibilité de transposer l'étude dans la vie réelle. Plus la population choisie dans l'étude ressemblera à la population réelle, plus la validité externe sera augmentée (Lamb, 2019).

5.4.2. Sécurité

La sécurité du lasmiditan à différents dosages a également été étudiée. Dans la population de sécurité des études SPARTAN et SAMURAI, il y avait 654 personnes sous lasmiditan 50mg, 1265 personnes sous 100mg, 1258 sous 200mg et 1262 personnes recevaient un placebo. Parmi ces groupes, il s'est avéré que des effets indésirables inhérents au traitement étaient apparus chez 25,4% des patients avec 50mg, 36,2% avec 100mg et 40,5% avec 200mg. Ce pourcentage

était de 13,8 chez les personnes recevant le placebo. Durant ces études, il n'y a pas eu de mort, ni d'évènement ischémique (Lamb, 2019).

Le pourcentage d'effets indésirables graves inhérents au traitement était de l'ordre de 0,1 à 0,2% dans chaque groupe, y compris dans celui du placebo. Il n'y a donc pas d'effet indésirable grave relevant mis en lumière dans ces études avec le lasmiditan. Concernant les effets indésirables plus fréquents (apparaissant chez plus de 2% des patients) et qui ont une incidence significativement plus élevée que chez le placebo, on peut citer les vertiges, des paresthésies, de la fatigue, des nausées... Le temps mis pour développer ces effets indésirables était plutôt court (<1h), et ils persistaient en moyenne 4,8h (Lamb, 2019).

Des données de sécurité à long terme sont disponibles grâce à l'analyse intermédiaire de l'étude GLADIATOR. En effet, 19 000 crises de migraines ont été traitées avec le lasmiditan durant 288 jours. Il en ressort que les effets indésirables étaient similaires à ceux précités, seulement ils ont conduit à l'arrêt du traitement chez 11,2% des 1978 patients traités. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé chez plus d'un patient, et aucun décès n'est survenu (Lamb, 2019).

Les études démontrent que le lasmiditan avait un faible impact sur les signes vitaux tels que la fréquence cardiaque ou la tension artérielle. En effet, la fréquence cardiaque est diminuée en moyenne de 5 à 10 battements par minute (bpm) avec le traitement contre 2 à 5 bpm pour le placebo. Quant à la pression artérielle, une légère hausse a été notée chez des volontaires sains recevant le médicament. Cependant, il n'y avait pas de différence avec le placebo après 2h (Lamb, 2019).

6. Étude clinique SPARTAN

En mai 2016, un essai clinique de phase 3 nommé SPARTAN, comprenant un échantillon de 3005 patients souffrant de migraines avec ou sans aura, a débuté afin d'en savoir plus sur l'efficacité du lasmiditan. Il s'agit d'une étude interventionnelle en double aveugle, stratifiée et randomisée. Fin juin 2017, les résultats ont été publiés et revus en septembre 2019 (Goadsby et al., 2019). Le but de cette étude était de confirmer la sécurité et l'efficacité du lasmiditan à différents dosages (50, 100 et 200mg), en comparaison à un placebo. Il ne s'agit donc pas de la

première étude faite sur le sujet, mais bien d'une étude ayant pour but la confirmation de résultats découverts par le passé.

6.1. Design de l'étude

L'étude est **multicentrique** et a été réalisée dans 125 centres de céphalées provenant des États-Unis, d'Allemagne, du Royaume-Uni et de la Belgique. Il s'agit d'une étude **prospective** ou les patients sont **randomisés** dans différents groupes à savoir i) **lasmiditan** (50-100-200mg) ou ii) **placebo**. L'étude est en **double aveugle**, ni les patients, ni les enquêteurs ne savent ce qu'ils reçoivent ou ce qu'ils analysent. Une **stratification** des patients a été réalisée en fonction de la médication préventive qu'ils prenaient pour soigner leurs migraines.

L'étude s'est déroulée en 3 temps :

- 1) Confirmation de l'éligibilité par une visite de dépistage de la migraine
- 2) Traitement (jusqu'à 8 semaines)
- 3) Visite de fin d'étude

En tout, l'étude pouvait durer jusqu'à maximum 11 semaines.

Dans les 8 semaines qui suivaient l'inscription des patients à l'étude, il leur était demandé de traiter leur crise de migraine d'intensité modérée à sévère avec le médicament qui leur avait été attribué. Si la migraine récidivait ou ne diminuait pas, il leur était autorisé de prendre une seconde dose entre 2 et 24h suivant la prise de la première dose. Les patients qui n'ont pas eu de crise de migraine endéans les 8 semaines de l'étude et qui n'ont donc pas pris de médicament n'ont pas été pris en compte dans les données d'efficacité et de sécurité.

Outcomes

Les **outcomes primaires** avaient pour but d'évaluer l'efficacité de chaque dose de lasmiditan (50-100-200mg) après 2h comparée au placebo, et sur la proportion de personnes chez qui la douleur avait totalement disparu, ainsi que les symptômes les plus courants (nausées, phonophobie, photophobie). Si une deuxième dose du médicament donné était prise, alors le patient était considéré comme non-répondant à la 1^{ère} dose.

Les **outcomes secondaires** ont plus attrait au soulagement de la douleur, l'absence de symptômes courants et la diminution de l'invalidité liée à la crise migraineuse. Sont également

étudiés la proportion de patients n'ayant plus eu de douleurs pendant 24 à 48h par rapport au placebo, la comparaison entre les différentes doses du lasmiditan versus le placebo et la proportion de patients ayant eu recours à la 2^{ème} dose.

Patients

Trois pays ont été choisis pour le recrutement de patients atteints de migraine avec ou sans aura.

Les critères d'inclusion	Les critères d'exclusion
Homme ou Femme de + de 18 ans ayant au moins 1 an d'antécédents de migraine invalidante avec ou sans aura	Antécédents de migraine chronique ou d'autres formes de céphalées primaires ou secondaires (hémicrânie continue, céphalées de surconsommation de médicaments)
Un score MIDAS (Migraine DisabilityAssessment) \geq 11	Fréquence \geq 15 jours de céphalées par mois au cours des 12 mois précédents
Apparition avant l'âge de 50 ans	Accident vasculaire cérébral hémorragique
3 à 8 crises de migraine par mois	Épilepsie ou risque accru de convulsions
	Vertiges, étourdissements récurrents
	Diabète sucré avec complications
	Hypotension orthostatique
	Insuffisance rénale ou hépatique significative
	Abus de médicaments ou d'alcool au cours des 3 dernières années
	Risque imminent de suicide
	Patient qui utilise plus de 3 doses par mois d'opioïdes/barbituriques ou tout autre médicament pour essayer de réduire la fréquence des crises migraineuses

Tableau 7 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude

Contrairement à la première étude de phase 3 faite à ce sujet, les patients avec des problèmes cardiovasculaires n'ont pas été exclus. En effet, le lasmiditan ne représenterait pas un problème pour eux au vu de sa sélectivité pour le récepteur 5-HT_{1F} et non pour le 5-HT_{1B} qui induit de la

vasoconstriction. Ces patients-là ont simplement été identifiés selon les facteurs les plus à risque de déclencher un évènement cardiovasculaire.

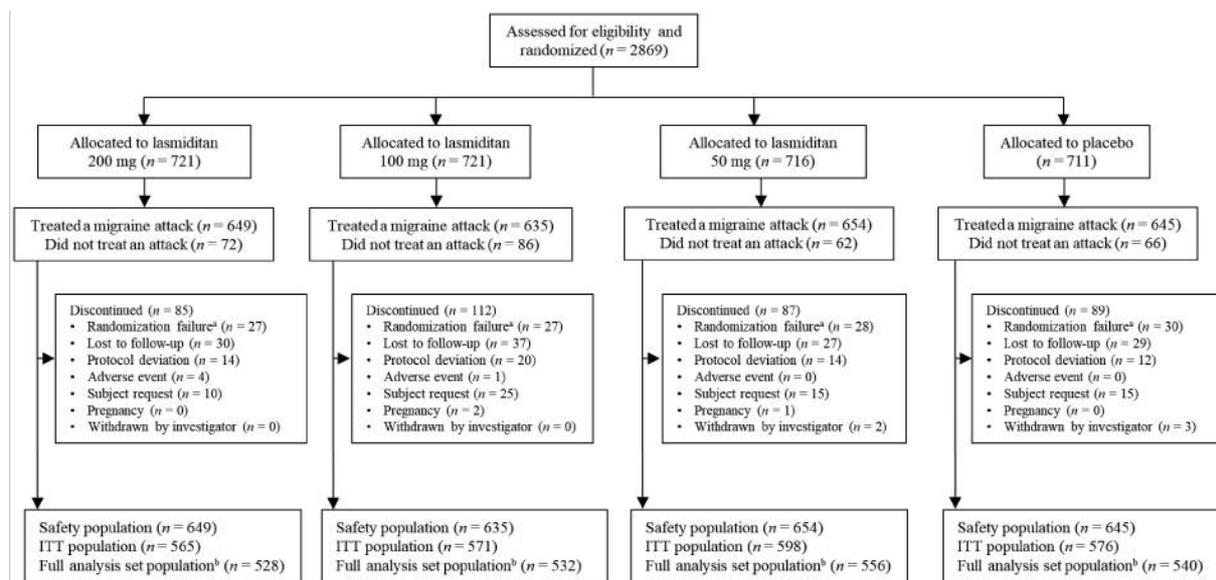
Randomisation

Les patients ont été divisés aléatoirement par groupes de 1^{ère} prise, à savoir :

- Groupe 1 : Placebo (pour la 1^{ère} et la 2^{ème} dose éventuelle)
- Groupe 2 : Lasmiditan 50mg
- Groupe 3 : Lasmiditan 100mg
- Groupe 4 : Lasmiditan 200mg

Pour les groupes 2, 3 et 4, si les patients devaient reprendre un médicament entre 2 et 24h, un nouveau médicament leur était aléatoirement attribué.

Figure 7 : Répartition des patients (Goadsby et al., 2019)



Instructions

Durant les 8 semaines après l’inscription, les patients élus devaient traiter leur crise de migraine dans les 4h à condition que celle-ci soit d’intensité modérée à sévère, et que la douleur persiste. Toute autre médication usuellement utilisée pour traiter les crises était interdite pendant 24h après la prise du médicament test. Le patient devait tenir un journal électronique, dans lequel il devait mentionner l’heure de début des symptômes de la crise, l’intensité de celle-ci et les éventuelles nausées, vomissements... qui lui étaient liées. Après la prise de la 1^{ère} dose, les patients devaient évaluer, à l’aide d’une échelle allant de 0 à 3, l’évolution de l’intensité de la

crise après différents laps de temps, et ce pour 48h. L'incapacité du patient était également mesurée avec une échelle en 4 points en évaluant le degré d'interférence avec les activités de la vie normale. Niveau sécurité, le patient était aussi tenu de mentionner tous les effets indésirables qu'il pouvait ressentir suite à la prise du médicament. Le protocole était le même pour les patients qui ont eu recours à la 2^{ème} dose possible. L'observance du patient était évaluée sur base du journal électronique.

Les analyses primaires et secondaires d'efficacité ont été réalisées en Intention To Treat (ITT), c'est-à-dire que tous les patients, même les moins compliants, ont été analysés. Pour les analyses de sécurité et de tolérance, seuls les patients ayant pris le médicament donné ont été pris en compte. En effet, il serait difficile d'étudier la sécurité d'un médicament chez un patient qui ne l'a pas pris.

6.2. Résultats

L'étude avait commencé avec 3005 patients, dont 2869 éligibles. Il y a eu 373 abandons de l'étude pour cause de perte de suivi et d'échec de randomisation.

Niveau efficacité, il y avait, dans chaque groupe recevant une dose de lasmiditan, une proportion significativement plus grande de patients qui ne ressentaient plus de douleurs migraineuses ni de symptômes liés après 2h.

En effet, c'est dans le groupe du lasmiditan dosé à 200mg que les résultats sont les plus flagrants : 38,8% de patients ayant pris cette dose ne ressentait plus de douleur après 2h, contre 21,3% avec le placebo. Les résultats sont également significatifs avec les doses de 50 (28,6%) et 100mg (31,4%).

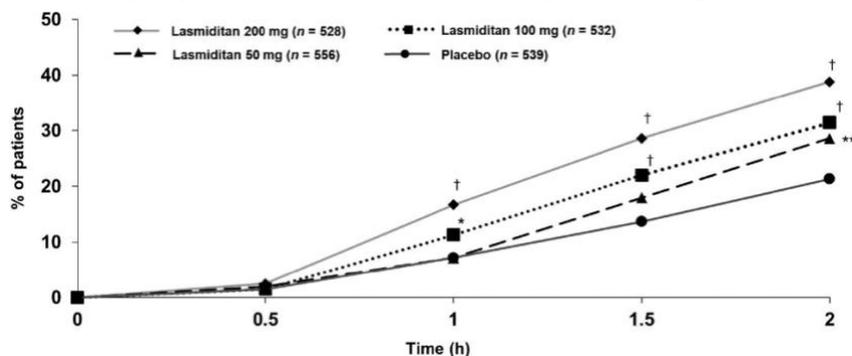
Pour qu'un effet soit considéré comme tel, il faut que la p-valeur (probabilité que l'effet soit dû au hasard) soit inférieure à 0,05. Dans ce cas, l'effet est considéré comme statistiquement significatif. Sur le tableau ci-dessous, on peut remarquer que les p-valeurs des doses de 200mg et de 100mg sont toutes les deux inférieures à 0,001. Quant à la dose de 50mg, sa p-valeur est équivalente à 0,003. Elles sont donc toutes bien inférieures à 0,05.

Primary and secondary efficacy end-points after single dose by treatment group				
	Lasmiditan 200 mg	Lasmiditan 100 mg	Lasmiditan 50 mg	Placebo
Primary efficacy outcomes (full analysis set)	<i>n</i> = 528	<i>n</i> = 532	<i>n</i> = 556	<i>n</i> = 540
Headache pain-free ^b				
% of patients pain-free ^b at 2 h	205 (38.8)	167 (31.4)	159 (28.6)	115 (21.3)
Odds ratio (95% CI) ^a	2.3 (1.8, 3.1)	1.7 (1.3, 2.2)	1.5 (1.1, 1.9)	
<i>P</i> -value [*]	<0.001	<0.001	0.003	
MBS-free ^c	(<i>n</i> = 483)	(<i>n</i> = 500)	(<i>n</i> = 512)	(<i>n</i> = 514)
% of patients MBS-free at 2 h	235 (48.7)	221 (44.2)	209 (40.8)	172 (33.5)
Odds ratio (95% CI) ^a	1.9 (1.4, 2.4)	1.6 (1.2, 2.0)	1.4 (1.1, 1.8)	
<i>P</i> -value [*]	<0.001	<0.001	0.009	
Secondary efficacy outcomes (ITT population)	<i>n</i> = 565	<i>n</i> = 571	<i>n</i> = 598	<i>n</i> = 576
Sustained pain freedom ^d				
24 h, <i>n</i> (%)	128 (22.7)	102 (17.9)	103 (17.2)	77 (13.4)
Odds ratio (95% CI) ^a	1.9 (1.4, 2.6)	1.4 (1.0, 1.9)	1.3 (1.0, 1.9)	
<i>P</i> -value [*]	<0.001	0.021	0.036	
48 h, <i>n</i> (%)	111 (19.6)	86 (15.1)	89 (14.9)	68 (11.8)
Odds ratio (95% CI) ^a	1.8 (1.3, 2.5)	1.3 (0.9, 1.9)	1.3 (0.9, 1.8)	
<i>P</i> -value [*]	<0.001	0.058	0.065	
Headache pain relief ^e at 2 h, <i>n</i> (%)	367 (65.0)	370 (64.8)	353 (59.0)	274

Tableau 8 : Critères d'évaluation primaires et secondaires d'efficacité après dose unique par groupe de traitement (Goadsby et al., 2019)

On peut remarquer, sur le graphe ci-dessous, que des doses plus élevées de lasmiditan se démarquent après une heure, comparativement au placebo. Pour le lasmiditan dosé à 50mg, il faudra attendre une demi-heure de plus pour voir une plus grande proportion de patients soulagés de leurs maux de tête.

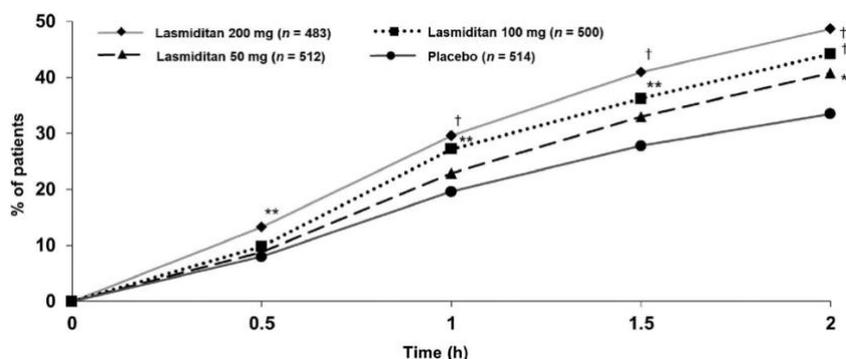
Figure 8 : Pourcentage de patients sans douleur migraineuse en fonction du temps (Goadsby et al., 2019)



Concernant les effets gênants les plus fréquemment rencontrés, on peut remarquer dans le tableau 8 ci-dessus qu'ils étaient le plus bas dans le groupe où la dose était de 200mg avec 48,7% de patients soulagés contre 33,5% pour le placebo (p-valeur <0,001). En outre, les chiffres étaient également significatifs pour les deux autres doses de lasmiditan avec 44,2% pour la dose de 100mg (p-valeur<0,001) et 40,8% pour 50mg (p-valeur<0,009).

Cependant, on remarque sur le graphique ci-contre qu'il ne faut qu'une demi-heure à la dose de 200mg de lasmiditan pour soulager plus de 10% des patients. Les autres dosages ne dépassent ce seuil qu'après 1h.

Figure 9 : Pourcentage de patients soulagés des principaux effets gênants des migraines (photo/phonophobie, nausées/vomissements) en fonction du temps (Goadsby et al., 2019)



Concernant les outcomes secondaires, certains sont atteints car l'effet est considéré comme statistiquement significatifs, alors que d'autres ne le sont pas. On peut constater sur le tableau ci-dessous que pour le soulagement de la douleur après 2h, l'absence de photo- et de phonophobie, la p-valeur est systématiquement inférieure à 0,05 pour toutes les doses.

Par contre, les effets du lasmiditan sur les nausées et vomissements associés à la migraine après 2h ne sont pas statistiquement significatifs. En effet, leur p-valeur excède largement le seuil défini pour toutes les doses. A propos de l'absence durable de douleur pendant 24 ou 48h, les résultats ne sont pas univoques. En effet, si les effets du lasmiditan sont statistiquement significatifs sur l'absence de douleur pendant 24h, ils ne le sont que pour la dose de 200mg sur 48h.

Secondary efficacy outcomes (ITT population)	n = 565	n = 571	n = 598	n = 576
Sustained pain freedom ^d				
24 h, n (%)	128 (22.7)	102 (17.9)	103 (17.2)	77 (13.4)
Odd ratio (95% CI) [*]	1.9 (1.4, 2.6)	1.4 (1.0, 1.9)	1.3 (1.0, 1.9)	
P-value [*]	<0.001	0.021	0.036	
48 h, n (%)	111 (19.6)	86 (15.1)	89 (14.9)	68 (11.8)
Odd ratio (95% CI) [*]	1.8 (1.3, 2.5)	1.3 (0.9, 1.9)	1.3 (0.9, 1.8)	
P-value [*]	<0.001	0.058	0.065	
Headache pain relief ^e at 2 h, n (%)	367 (65.0)	370 (64.8)	353 (59.0)	274 (47.7)
Odd ratio (95% CI)	2.4 (1.8, 3.1)	2.3 (1.7, 2.9)	1.7 (1.3, 2.2)	
P-value [*]	<0.001	<0.001	<0.001	
Phonophobia-free at 2 h, n (%)	431 (76.3)	428 (75.0)	428 (71.6)	368 (63.9)
Odd ratio (95% CI)	1.8 (1.4, 2.4)	1.7 (1.3, 2.2)	1.4 (1.1, 1.9)	
P-value [*]	<0.001	<0.001	0.004	
Photophobia-free at 2 h, n (%)	391 (69.2)	380 (66.5)	368 (61.5)	309 (53.6)
Odd ratio (95% CI)	2.0 (1.5, 2.6)	1.8 (1.4, 2.3)	1.4 (1.1, 1.8)	
P-value [*]	<0.001	<0.001	0.005	
Nausea-free at 2 h, n (%)	460 (81.4)	468 (82.0)	473 (79.1)	465 (80.7)
Odd ratio (95% CI)	1.0 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.5)	0.9 (0.7, 1.2)	
P-value [*]	0.834	0.629	0.443	
Vomiting-free at 2 h, n (%)	557 (98.6)	567 (99.3)	588 (98.3)	571 (99.1)
Odd ratio (95% CI)	0.6 (0.2, 1.8)	1.2 (0.3, 4.6)	0.5 (0.2, 1.5)	
P-value [*]	0.373	0.749	0.229	

Tableau 9 : Critères d'évaluation primaires et secondaires d'efficacité après dose unique par groupe de traitement (Goadsby et al., 2019)

Dans le tableau 10 ci-dessous, on peut remarquer que la proportion de personnes trouvant que prendre le médicament a changé leur état en « vraiment beaucoup mieux » ou « beaucoup mieux » est significativement plus importante chez les personnes faisant partie du groupe lasmiditan, indépendamment de la dose. En effet, il y a entre 14,5 et 11% de patients chez qui la douleur est totalement partie, contre seulement 8% dans le groupe placebo.

Il est également flagrant que le niveau d'invalidité perçu par les patients tend à arriver vers « plus du tout d'invalidité ». Ce phénomène peut surtout se voir chez le groupe lasmiditan 200mg où 37% des patients ne ressentent plus du tout d'inconfort après 2h.

Il semblerait aussi que l'administration du lasmiditan diminue les chances que le patient reprenne un 2^{ème} médicament pour soulager la douleur ou pour la réapparition de celle-ci. Cela voudrait dire que dans la plupart des cas, il serait efficace dès la première prise. Du côté des chiffres, il y a tout de même 39,5% des patients du groupe placebo qui ont eu recours à une deuxième dose, contre 34,4% dans le groupe lasmiditan 50mg, 26,3% avec 100mg de principe actif et seulement 21,2% avec 200mg.

Global impression of change and disability level after single dose by treatment group (ITT population)				
	Lasmiditan 200 mg (n = 565)	Lasmiditan 100 mg (n = 571)	Lasmiditan 50 mg (n = 598)	Placebo (n = 576)
Global impression of change at 2 h, n (%)				
Very much better	82 (14.5)	74 (13.0)	66 (11.0)	46 (8.0)
Much better	158 (28.0)	161 (28.2)	153 (25.6)	115 (20.0)
A little better	155 (27.4)	163 (28.5)	175 (29.3)	162 (28.1)
No change	70 (12.4)	75 (13.1)	98 (16.4)	152 (26.4)
A little worse	20 (3.5)	27 (4.7)	29 (4.8)	25 (4.3)
Much worse	13 (2.3)	10 (1.8)	11 (1.8)	15 (2.6)
Very much worse	5 (0.9)	3 (0.5)	4 (0.7)	1 (0.2)
P-value versus placebo	<0.001	<0.001	<0.001	
Disability level at 2 h, n (%)				
Not at all (0)	209 (37.0)	193 (33.8)	187 (31.3)	143 (24.8)
Mild interference (1)	145 (25.7)	177 (31.0)	165 (27.6)	161 (28.0)
Marked interference (2)	92 (16.3)	91 (15.9)	108 (18.1)	139 (24.1)
Completely, needs bed rest (3)	57 (10.1)	52 (9.1)	76 (12.7)	73 (12.7)
P-value versus placebo	<0.001	<0.001	0.019	

ITT = intent-to-treat.

Tableau 10 : Impression globale de changement et niveau d'invalidité après une dose de traitement (Goadsby et al., 2019)

Les raisons pour lesquelles les patients ont eu recours à une deuxième administration sont pour la majorité liées au fait que la douleur était toujours présente.

A propos des effets secondaires rapportés par les patients, il y en a davantage lors de la première prise, et ils concernent essentiellement le lasmiditan. Ils sont également dose-dépendants. En

effet, 39% des patients ont déclaré avoir ressenti un effet secondaire avec une dose de 200mg de principe actif, 36,1% avec 100mg et 25,4% avec 50mg.

La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée. Ils concernent en général des troubles liés au SNC tels que des vertiges, de la somnolence et de la paresthésie.

Il y a eu 5 évènements indésirables graves qui se sont produits, et seuls 2 ont pu être attribué à la prise du traitement. Il s'agit d'une réaction dystonique suite à la prise de 100mg de principe actif et d'une présyncope lors de la prise d'une dose de 200mg.

Most commonly reported treatment-emergent adverse events after single dose by treatment group (safety population)

Preferred term	Lasmiditan 200 mg (n = 649)	Lasmiditan 100 mg (n = 635)	Lasmiditan 50 mg (n = 654)	Placebo (n = 645)
Subjects with at least one first-dose TEAE, n (%)	253 (39.0)	229 (36.1)	166 (25.4)	75 (11.6)
Dizziness	117 (18.0)	115 (18.1)	56 (8.6)	16 (2.5)
Somnolence	42 (6.5)	29 (4.6)	35 (5.4)	13 (2.0)
Paresthesia	43 (6.6)	37 (5.8)	16 (2.4)	6 (0.9)
Fatigue	31 (4.8)	26 (4.1)	18 (2.8)	6 (0.9)
Nausea	17 (2.6)	21 (3.3)	18 (2.8)	8 (1.2)
Lethargy	14 (2.2)	8 (1.3)	8 (1.2)	1 (0.2)
Incidence of cardiac disorder TEAEs, n (%)				
Palpitations	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)
Tachycardia	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	0

TEAEs were events that occurred or worsened 0–48 h after taking study drug. TEAEs listed here are those that occurred $\geq 2\%$ in any treatment group and occurred more often than in the placebo group, except for cardiac disorder events. During this phase 3 study, patients were asked if they felt anything unusual since taking the study medication that they had not felt with a migraine attack before, and if so, a follow-up phone call from the site was made. If the symptom was new or different, or was a usual symptom but worsened in severity, it was recorded as a TEAE.

Tableau 11 : Effets secondaires les plus souvent rapportés après une prise de lasmiditan (Goadsby et al., 2019)

6.3. Discussion

Après analyse des résultats, on peut dire que les outcomes primaires, qui reprenaient la disparition de la douleur endéans 2h ainsi que le soulagement des symptômes les plus gênants après 2h, peuvent être considérés comme atteints après l'administration d'une dose unique de lasmiditan. Pour les outcomes secondaires, ils ont été en partie confirmés. Les résultats obtenus soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'activation des récepteurs 5-HT_{1F} réduiraient les douleurs et les symptômes associés à la crise de migraine. Le lasmiditan serait donc efficace dans cette indication.

Dans le design de cette étude, les patients ont été randomisés selon un ratio 1:3 entre le placebo et le médicament. De ce fait, les chercheurs ont privilégié la détermination de la posologie au détriment d'un effet placebo moindre. Cependant, une réponse dose-effet a pu être mise en lumière et c'est le lasmiditan dosé à 200mg qui semble être le plus efficace, moyennant des effets indésirables un peu plus marqués. L'effet du placebo n'a donc pas masqué celui du

traitement puisque toutes les doses ont montré une augmentation significative du nombre de patients sans céphalées ni symptômes gênants associés après 2h.

Cette étude comporte tout de même certaines limitations. Certes, en plus de la randomisation favorisant l'effet placebo, les patients de l'étude étaient majoritairement des femmes blanches d'âge moyen et peu souffraient de maladies cardiovasculaires. Cela entache la validité externe de l'étude qui vise à extrapoler l'étude dans la population réelle. D'autres données sont donc nécessaires pour évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament chez des populations différentes. En outre, l'étude se focalisait seulement sur une administration unique du médicament. Or, il pourrait être intéressant de connaître le profil de tolérance et d'efficacité du lasmiditan lorsqu'il est administré en continu. De plus, les paramètres concernant cette sécurité et cette tolérance n'ont pas été recueillis dans un laps de temps proche de l'administration du médicament. Cela peut donc créer un biais et avoir une pertinence clinique limitée (Goadsby et al., 2019).

6.4. Conclusion

Pour conclure, l'objectif principal de l'étude a été atteint puisque le lasmiditan a été efficace et relativement bien toléré à tous les dosages (50, 100 et 200mg) dans le traitement d'une crise migraineuse aiguë unique. Cependant, le profil de tolérance et de sécurité du médicament devra être précisé davantage avec une autre étude sur le sujet. D'autres essais cliniques sont également nécessaires afin d'affirmer l'efficacité du lasmiditan dans une population plus représentative de la réalité.

7. Place sur le marché belge

7.1. Coût des autres traitements

Le lasmiditan est utilisé dans la **crise** de migraine, c'est donc un traitement aigu. Il n'est, à l'heure actuelle, que commercialisé aux États-Unis.

Les prix des médicaments détaillés ci-dessous correspondent au système belge et au remboursement accordés par l'INAMI selon la catégorie de médicament en 2021 :

Médicament	Prix plein	Catégorie de remboursement	Ticket modérateur rég.
Dafalgan® 50x1gcomp.	12,33€	Pas pour la migraine	-
Excedryn® 32comp.	10,20€	-	-
Aspirine Caféine® 30comp.	7,97€	-	-
Brufen® 60x600mgcomp.	7,92€	B	1,12€
SumatriptanMylan® 48x50mgcomp.	47,14€	B	12,07€
Imitrex® 2xinj.	32,82€	B	8,68€
Imitrex® 6x10mg Spray nasal	44,80€	-	-
Naratriptan Sandoz® 12x2,5mg comp.	22,20€	B	6,02€
Zolmitriptan Sandoz® 24x2,5mg comp.	34,20€	B	9,01€
Cafegot® 100x1mg comp.	17,71€	-	-
Cafegot® 30x2mg suppos.	16,65€	-	-

Tableau 12 : Comparaison des prix et remboursements des médicaments utilisés dans la crise migraineuse (CBIP, 2019)

Le lasmiditan est commercialisé par la firme Eli Lilly sous le nom de Reyvow®. Il existe 3 dosages différents à savoir 50, 100 et 200mg. Aux États-Unis, le prix qu'un patient va payer pour un médicament dépend de sa couverture d'assurance et du remboursement accordé spécialement pour le médicament en question. En effet, si on regarde le prix catalogue du Reyvow, il est de 672\$ pour 8 comprimés. Cela représente actuellement un prix de 569,93€ en Belgique (*Reyvow Cost / With or Without Insurance |Reyvow® (lasmiditan)*, 2019). Il n'est donc pas possible de comparer sur une même base les médicaments du système belge et ceux du système américain. Néanmoins, le prix du lasmiditan sous son nom commercial est largement supérieur à ce qu'on trouve sur le marché belge pour les triptans.

7.2. Remboursement potentiel

Les informations quant à un possible remboursement sont encore indisponibles à la rédaction de ces lignes. Pour qu'un médicament soit remboursable, il doit figurer dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursées par l'INAMI, être prescrit par un médecin (principalement par un neurologue), délivré par le pharmacien et remplir les conditions de remboursement. Au préalable, le médicament doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur

le marché (AMM) et la firme pharmaceutique qui le commercialise doit proposer un prix maximal au ministre de l'économie. Elle doit également soumettre un dossier de demande de remboursement auprès de la Commission de Remboursement des Médicaments (CRM). L'INAMI examine la demande uniquement si le dossier est traité par la CRM et si ce dernier émet un avis. Les aspects qui sont étudiés sont l'efficacité du médicament, sa plus-value par rapport aux autres traitements sur le marché, l'impact budgétaire, le rapport entre les bénéfices pour le patient, le coût pour l'assurance soins de santé et les effets secondaires. Si le candidat médicament répond à tous ces critères, il peut prétendre à un remboursement (INAMI, 2022).

En ce qui concerne le remboursement, il est possible de rapprocher le lasmiditan à la classe des triptans. Les spécialités pharmaceutiques avec un nom commercial ont tendance à ne pas être remboursées pour la majorité, alors que les génériques le sont. Cela peut s'expliquer par le coût du médicament proposé par la firme qui est plus élevé lorsque le médicament est encore protégé par son brevet. Il est probable que le lasmiditan suive le même parcours. Etant donné que le médicament est nouveau, il est peu envisageable qu'il soit remboursé dès sa commercialisation. En effet, rembourser un médicament qui vient d'être mis sur le marché comporte de grands risques financiers si, une fois introduit dans la population, il démontre plus d'effets secondaires ou un manque d'efficacité.

Si le lasmiditan venait à être commercialisé en Belgique, il est probable qu'il soit seulement sur la liste des médicaments remboursables une fois qu'il tombera dans le domaine public et que la commercialisation de génériques sera possible.

8. Conclusion

La migraine avec et sans aura est une maladie connue depuis longtemps et qui peut se traiter de différentes façons et avec un panel de médicaments assez important. Parmi ces traitements se trouvent les triptans. Ils sont efficaces en aigu et soulagent généralement bien la douleur migraineuse. Cependant, ils sont déconseillés chez les personnes avec des facteurs de risque cardiovasculaires au vu de la vasoconstriction des vaisseaux sanguins cérébraux qu'ils entraînent. Il y a donc une carte à jouer sur le marché du médicament pour le lasmiditan qui est présenté comme sûr chez les populations avec des facteurs de risques cardiovasculaires, tout en conservant une bonne efficacité clinique.

La question principale de ce mémoire était de savoir **quelle pourrait être la place du lasmiditan sur le marché belge, à l'heure actuelle ?** Après avoir analysé les études SPARTAN (Goadsby et al., 2019) et SAMURAI (Kuca et al., 2018), on peut affirmer qu'elles s'accordent toutes les deux pour dire que le lasmiditan est un médicament efficace par rapport au placebo, sûr et utile pour la population de l'étude.

Cependant, aucune de ces études ne compare le lasmiditan à un traitement de référence, les triptans par exemple. Il pourrait être intéressant qu'une étude clinique soit réalisée à ce sujet afin de démontrer une possible équivalence d'efficacité entre le lasmiditan et le traitement de référence, tout en prouvant qu'il possède des effets secondaires cardiovasculaires moins importants.

Une étude clinique conduite en Belgique comparant le lasmiditan à un placebo vient d'être clôturée en octobre 2021. Seulement, à la rédaction de ces lignes, aucune publication n'a encore été partagée. L'inclure avec les études déjà réalisées permettrait de se positionner face à la mise sur le marché de ce médicament.

D'une part, selon une enquête de santé sur le dépistage des maladies cardiovasculaires réalisée par Sciensano en 2018, il y aurait 27,7% de décès chaque année qui leur seraient dû. Force est de constater qu'une grande partie de la population belge est donc sujette à développer ce type de maladie et possède donc un ou des facteur(s) de risque cardiovasculaire (tabagisme, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète...). D'autre part, une partie de ces personnes souffre de migraines. Le lasmiditan représente donc une réponse appropriée pour traiter cette partie de la population.

En conclusion, il y a beaucoup de facteurs en faveur de la mise sur le marché du lasmiditan tels que la demande de médicaments pour les populations migraineuses avec des maladies cardiovasculaires (mais pas seulement), son efficacité sur la disparition de la douleur et des symptômes les plus gênants après 2h, ainsi que sa capacité à soulager la photo- et la phonophobie associée à la migraine. Par ailleurs, il subsiste quelques zones d'ombre sur le lasmiditan comme sur le prix qui lui sera accordé, sur l'impact budgétaire qu'il aura s'il est remboursé et sur sa sécurité à long terme. Après analyse de ces aspects, il est probable que le lasmiditan rejoigne notre marché dans les prochaines années.

9. Méthodologie

L'idée de traiter le sujet des stratégies thérapeutiques dans le traitement de la crise migraineuse, et en particulier du lasmiditan, m'est venue en me baladant sur *PubMed*. J'y ai trouvé un article intitulé « *Evaluation of 2-Hour Post-Dose Efficacy of Lasmiditan for the Acute Treatment of Difficult-to-Treat Migraine Attacks* » de Tepper et al. De là est née mon envie d'en savoir plus sur ce médicament et de découvrir une pathologie encore compliquée à gérer en officine.

J'ai commencé mes recherches en décortiquant les traitements disponibles à l'heure actuelle pour les crises migraineuses. Le *CBIP* m'a donc été utile, et particulièrement la Fiche de Transparence rédigée en 2012 sur le sujet.

Concernant les parties plus techniques comme la physiopathologie de la maladie, ainsi que le mécanisme d'action du lasmiditan, j'ai utilisé les thèses envoyées par ma promotrice, le Docteur Sava. De plus, j'ai étendu mes sources en utilisant les Medical Subject Headings (MeSH) en incluant « migraine » et « pathophysiology » comme mots-clés. J'ai pu trouver des articles pointus sur le sujet, j'ai décidé de prendre les articles les plus récents étant donné que des découvertes sur les mécanismes d'apparition de la migraine ont été faites ces dernières années.

A propos du lasmiditan, différents articles m'ont été envoyés par ma promotrice. En outre, en utilisant l'outil des filtres sur *PubMed* j'ai pu accéder à certaines études cliniques et documents de premières approbations du médicament. Une demande d'information a également été introduite auprès de la firme Eli Lilly et des articles scientifiques pertinents m'ont été transmis.

Pour la suite de mes recherches, j'ai utilisé des ressources telles que le site internet de *l'INAMI*, *Drugbank*, *Pubchem*... L'ensemble de mes cours de baccalauréat et de master m'ont également été utiles.

10. Bibliographie

- Abrin, A. (2018). Place des thérapeutiques non médicamenteuses dans la prise en charge globale de la migraine. Rôle du pharmacien d'officine. *Undefined*.
<https://www.semanticscholar.org/paper/Physiopathologie-de-la-migraine-G%C3%A9raud/aa605fe53e2cf77e7cd1b36a813d45681e618f99>
- Bien utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*. (2021). VIDAL.
<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains.html>
- Binet, A. (2012, août 31). *Nouvel indice pour le casse-tête de la migraine*. Réflexions ULiège.
https://www.reflexions.uliege.be/cms/c_338462/fr/nouvel-indice-pour-le-casse-tete-de-la-migraine?part=2
- Canadian Headache Society. (2015). *Choisir avec soin—Traitement des migraines*.
migrainecanada.org
- CBIP. (2012). *Fiche de transparence : Antimigraineux*.
https://www.cbip.be/tf/FR/TF_MIG_Srt.pdf
- CBIP. (2019). 10.9 Antimigraineux. In *Répertoire commenté des médicaments*.
- CBIP. (2021a). *CBIP / AINS à usage systémique*.
<https://www.cbip.be/fr/chapters/10?frag=6775&matches=AINS%7Ccertain%7C1%E2%80%99AINS>
- CBIP. (2021b). *Paracétamol—Contre-indications*. CBIP. <https://www.cbip.be/fr/start>
- CBIP. (2021c). *Triptans*. <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=9225>
- Clemow, D. B., Johnson, K. W., Hochstetler, H. M., Ossipov, M. H., Hake, A. M., & Blumenfeld, A. M. (2020). Lasmiditan mechanism of action – review of a selective 5-HT_{1F} agonist. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01132-3>
- Cunha, J. P. (2021, juin 18). *Side Effects of Reyvow (Lasmiditan Tablets), Warnings, Uses*. RxList. <https://www.rxlist.com/reyvow-side-effects-drug-center.htm>
- Drugbank. (2021, août 13). *Lasmiditan*. Drugbank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11732>
- EG - Eurogenerics. (2020). *RCP - Sumatriptan EG*.
- Géraud, G. (2010). Physiopathologie de la migraine. *Douleur et Analgésie*, 23(3), 126-132.
<https://doi.org/10.1007/s11724-010-0203-y>
- Goadsby, P. J., Wietecha, L. A., Dennehy, E. B., Kuca, B., Case, M. G., Aurora, S. K., & Gaul, C. (2019). Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute

treatment of migraine. *Brain*, 142(7), 1894-1904. <https://doi.org/10.1093/brain/awz134>

Gobel, H. (2021). 1.2.1 Migraine with typical aura. ICHD-3. <https://ichd-3.org/1-migraine/1-2-migraine-with-aura/1-2-1-migraine-with-typical-aura/>

Grünenthal. (2021). *RCP - Contramal*.

INAMI. (2022, janvier 3). *Liste des spécialités pharmaceutiques remboursables : Procédure d'inscription et de modification—INAMI*. <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/specialites/procedure/Pages/default.aspx>

Kuca, B., Silberstein, S. D., Wietecha, L., Berg, P. H., Dozier, G., Lipton, R. B., & Group, on behalf of the C. M.-301 S. (2018). Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine : A phase 3 randomized study. *Neurology*, 91(24), e2222-e2232. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006641>

Lamb, Y. N. (2019). Lasmiditan : First Approval. *Drugs*, 79(18), 1989-1996. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01225-7>

Lennerz, J. K., Rühle, V., Ceppa, E. P., Neuhuber, W. L., Bunnett, N. W., Grady, E. F., & Messlinger, K. (2008). Calcitonin receptor-like receptor (CLR), receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1), and calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactivity in the rat trigeminovascular system : Differences between peripheral and central CGRP receptor distribution. *The Journal of Comparative Neurology*, 507(3), 1277-1299. <https://doi.org/10.1002/cne.21607>

Leroux, E. (2011, décembre 21). Quels sont les déclencheurs des crises de migraine? *Migraine Québec*. <https://migrainequebec.org/quels-sont-les-declencheurs-des-crisis-de-migraine/>

Migraine.fr. (2021). La migraine : Généralités. *Migraine*. <https://www.migraine.fr/migraine/generalites/>

Olesen. (2018). *ICHD-3 : Classification Internationale des céphalées. Paracétamol—Analgésiques non-opioïdes*. (2021). CBIP. <https://www.cbip.be/fr/start>

Pubchem. (2021, août 14). *Lasmiditan—Compound summary*. Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11610526>

Reyvow Cost | With or Without Insurance |Reyvow® (lasmiditan). (2019). <https://www.lillypricinginfo.com/www.lillypricinginfo.com/reyvow>

Reyvow (lasmiditan) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. (2019). <https://reference.medscape.com/drug/reyvow-lasmiditan-1000310#5>

Shu-Ting, C., & Jr-Wei, W. (2020). Beta Calcitonin Gene Related Peptide—An overview | ScienceDirect Topics. *Progress in Brain Research*.

<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/beta-calcitonin-gene-related-peptide>

Simona Liliana Sava. (2016). *Interrelations between the cerebral cortex and the trigeminal system : Studies in healthy subjects and in migraine patients; therapeutic perspectives*. Université de Liège (ULg).

Tepper, S., Raghavendra, V., Krege, J., Rathmann, S., Doty, E., Vargas, B., Magis, D., & Komori, M. (2020). Evaluation of 2-Hour Post-Dose Efficacy of Lasmiditan for the Acute Treatment of Difficult-to-Treat Migraine Attacks. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60. <https://doi.org/10.1111/head.13897>

Triptans. (2021). <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/triptans>

Vila-Puyeo, M. (2018). *Targeted 5-HT_{1F} Therapies for Migraine*. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0615-6>

La migraine est une pathologie neurologique qui affecte environ 20% de la population. De multiples médicaments, de paliers différents, sont disponibles pour essayer de supprimer ces crises. A l'heure actuelle, un nouveau médicament est à l'étude en Belgique, il s'agit du lasmiditan. Par ailleurs, il est commercialisé par la firme Eli Lilly aux USA depuis 2019 sous le nom de Reyvow®. Le lasmiditan est un agoniste hautement sélectif des récepteurs cérébraux à la sérotonine 5-HT_{1F} situés dans le système trijumeau. Il fait partie d'une nouvelle classe de médicaments, les « Neurally-Acting Anti-Migraine Medications » (NAAMAS). Contrairement aux triptans, il n'entraîne pas de vasoconstriction et est donc autorisé chez les personnes ayant des problèmes cardiovasculaires.

L'objectif de ce mémoire est de voir quelle pourrait être la place de ce médicament dans notre marché belge. A cette fin, les aspects généraux sur la migraine seront rappelés, et les différents traitements de la crise seront énumérés. Un focus sera fait sur le lasmiditan en détaillant notamment son mécanisme d'action, son efficacité et sa sécurité. En outre, une étude clinique sera analysée et un coup d'œil sur la pharmaco-économie sera réalisé. Tous ces éléments permettront de voir si, en 2022, le lasmiditan a un intérêt à rentrer dans notre marché belge.

Migraine is a neurological condition that affects about 20% of the population. There are a number of different medications available to try to suppress these attacks. At present, a new drug is being studied in Belgium, lasmiditan. It is also marketed by Eli Lilly in the USA since 2019 under the name Reyvow®. Lasmiditan is a highly selective agonist of the brain's serotonin 5-HT_{1F} receptors located in the trigeminal system. It is part of a new class of drugs called Neurally-Acting Anti-Migraine Medications (NAAMAS). Unlike triptans, it does not cause vasoconstriction and is therefore approved for people with cardiovascular problems.

The objective of this thesis is to see what the place of this drug could be in our Belgian market. To this end, the general aspects of migraine will be recalled, and the various treatments for the crisis will be listed. A focus will be made on lasmiditan by detailing its mechanism of action, its efficacy and its safety. In addition, a clinical study will be analysed and a look at the pharmaco-economics will be taken. All these elements will make it possible to see whether, in 2022, lasmiditan has an interest in entering our Belgian market.