



HAL
open science

Erenumab : l'immunothérapie comme nouvelle stratégie thérapeutique dans le traitement de la migraine

Coline Mathieu

► **To cite this version:**

Coline Mathieu. Erenumab : l'immunothérapie comme nouvelle stratégie thérapeutique dans le traitement de la migraine. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298157

HAL Id: hal-03298157

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298157v1>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

2020

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 septembre 2020 sur le sujet suivant :

**ERENUMAB : L'IMMUNOTHERAPIE COMME NOUVELLE STRATEGIE
THERAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA MIGRAINE**

Pour obtenir le Diplôme d'État de

Docteur en Pharmacie

Par **Coline MATHIEU**

Née le 9 Novembre 1992 à Épinal (88)

Membres du Jury

Président :	Pr Béatrice FAIVRE	Professeur des universités
Directeur :	Dr Mihayl VARBANOV	Pharmacien enseignant
Juges :	Dr Marie Madeleine FERRY	Médecin généraliste
	Dr Gloria MEIBODY-TABAR	Pharmacien d'officine

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020**

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
 Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

*Section
 CNU **

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)Section
CNU *

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER ^H	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET ^H	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET 86 Pharmacie clinique

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD 11 Anglais

^H *Maître de conférences titulaire HDR*

* Disciplines du Conseil National des

Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR »

REMERCIEMENTS

A mon Président de Thèse

Pr Béatrice FAIVRE

Professeur des Universités, à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Pour votre bienveillance, votre soutien et vos conseils, que ce soit lors de vos cours lors de ma formation initiale ou en même dehors, je tenais à vous remercier. Je suis ravie que vous m'ayez fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

Recevez ici le témoignage de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A mon Directeur de Thèse

M. Mihayl VARBANOV

Pharmacien et enseignant, à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Pour votre grande sympathie, pour le temps accordé, pour vos conseils, pour vos nombreuses connaissances scientifiques et pour votre disponibilité, je vous remercie d'avoir accepté de me suivre dans ce travail. Il est très plaisant de rencontrer un professeur comme vous.

A Mme Marie Madeleine FERRY

Médecin généraliste

Pour avoir accepté tout de suite de faire partie de mon jury, pour ta disponibilité, ton enthousiasme et ta confiance je te remercie très sincèrement. Ça me tenait à cœur que tu fasses parti de cette aventure.

A Mme Gloria MEIBODY-TABAR

Pharmacien d'officine

Pour ta réactivité, ton investissement personnel et tes précieux conseils, je te remercie et je suis ravie que tu aies rejoint mon jury.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES	7
INTRODUCTION	10
1. LA MIGRAINE	12
1.1. DEFINITION DE LA MIGRAINE	12
1.2. EPIDEMIOLOGIE ET IMPACT ECONOMIQUE	13
1.2.1. Epidémiologie	13
1.2.2. Impact socio-économique	14
1.3. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MIGRAINE	15
1.3.1. Mécanisme d'action	15
1.3.1.1. Hyperexcitabilité corticale	16
1.3.1.2. Dysfonctionnement du tronc cérébral	18
1.3.2. Facteurs déclenchants.....	18
1.4. CARACTERISTIQUES CLINIQUES.....	20
1.4.1. Migraine sans aura	20
1.4.2. Migraine avec aura	22
1.4.3. Migraine chez l'enfant	25
1.4.4. Examens complémentaires.....	25
1.5. LES DIFFERENTS TRAITEMENTS DE LA MIGRAINE.....	26
1.5.1. Les traitements pharmacologiques de la migraine.....	26
1.5.1.1. Les traitements de la crise de migraine	26
1.5.1.2. Les traitements de fond de la migraine.....	29
1.5.1.3. Prise en charge pédiatrique.....	32
1.5.2. Les traitements non pharmacologiques de la migraine : phytothérapie et thérapies douces.....	33
.....	33
1.5.2.1. Le Botox®.....	33

1.5.2.2. La stimulation magnétique transcrânienne	34
1.5.2.3. Phytothérapie	34
1.5.2.4. Acupuncture	35
1.5.2.5. Hypnose et sophrologie	35
1.5.2.6. La massothérapie	35
1.5.2.7. L'activité physique	36
2. RAPPELS SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE	37
2.1. DEFINITION	37
2.2. LES ORGANES DU SYSTEME IMMUNITAIRE	37
2.2.1. Les organes lymphoïdes primaires	38
2.2.2. Les organes lymphoïdes secondaires.....	38
2.3. LES TYPES DE REPONSES IMMUNITAIRES	39
2.3.1. La réponse innée	40
2.3.1.1. Phagocytose et opsonisation.....	40
2.3.1.2. La réaction inflammatoire	42
2.4. LA REPOSE ADAPTATIVE	43
2.4.1.1. Les lymphocytes B.....	43
2.4.1.2. Les lymphocytes T.....	49
3. IMMUNOTHERAPIE	51
3.1. PRINCIPE DE L'IMMUNOTHERAPIE.....	51
3.2. DIFFERENTS TYPES D'IMMUNOTHERAPIE	52
3.2.1. Immunothérapie active.....	53
3.2.2. Immunothérapie passive.....	53
3.3. THERAPIES CIBLEES	54
3.3.1. Inhibiteurs enzymatiques	55
3.3.2. Anticorps monoclonaux.....	57
4. NOUVELLE THERAPEUTIQUE DU TRAITEMENT DE LA MIGRAINE :	
ERENUMAB (AIMOVIG®)	66
4.1. COMMERCIALISATION D'AIMOVIG®.....	67
4.1.1. Le parcours du médicament.....	67
4.1.2. Dossier d'AMM.....	68

4.1.3.	Après l'obtention de l'AMM	68
4.1.4.	Caducité des AMM et des enregistrements	69
4.1.5.	AIMOVIG®.....	69
4.2.	CARACTERISTIQUES DU PRODUIT.....	69
4.2.1.	Composition et forme pharmaceutique	69
4.2.2.	Informations cliniques	72
4.2.3.	Données cliniques en faveur d'AIMOVIG®.....	79
4.3.	ACTUALITES CONCERNANT L'AIMOVIG®.....	83
4.3.1.	Rappels sur le remboursement d'une spécialité	83
4.3.2.	Remboursement d'AIMOVIG®.....	86
4.3.2.1.	Aux Etats-Unis.....	86
4.3.2.2.	En France et en Suisse	87
CONCLUSION		88
BIBLIOGRAPHIE		90

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : REPRESENTATION DES DIFFERENTS TYPES DE CEPHALEES EN FONCTION DE LEUR LOCALISATION	13
FIGURE 2 : SCHEMA REPRESENTANT LA POPULATION MIGRAINEUSE EN FRANCE SELON LE GENRE ET L'AGE	14
FIGURE 3 : LE NERF TRIJUMEAU	15
FIGURE 4 : LES MENINGES	16
FIGURE 5 : SCHEMA RECAPITULATIF DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MIGRIANE	17
FIGURE 6 : PHYSIOPATHOLOGIE D'UNE CRISE MIGRAINEUSE AVEC AURA	18
FIGURE 7 : MECANISME D'ACTION DES TRIPTANS, ANTAGONISTES DES RECEPTEURS 5HT1B/D DE LA SEROTONINE.....	27
FIGURE 8 : TRAITEMENT DE LA CRISE MIGRAINEUSE SOUS FORME D'ARBRE DECISIONNEL ..	28
FIGURE 9 : TRAITEMENT DE FOND DE LA MIGRAINE SOUS FORME D'ARBRE DECISIONNEL	32
FIGURE 10 : ORGANES LYMPHOIDES PRIMAIRES ET SECONDAIRES.....	37
FIGURE 11 : LES ETAPES DE LA PHAGOCYTOSE	41
FIGURE 12 : LA DIAPEDESE	43
FIGURE 13 : SCHEMA D'UN ANTICORPS	45
FIGURE 14 : DIFFERENTES REGIONS D'UN ANTICORPS (FAB ET Fc) D'UNE IGD	45
FIGURE 15 : DIFFERENCIATION D'UN LYMPHOCYTES B	46
FIGURE 16 : REPONSE HUMORALE EXPRIMEE PAR TAUX D'ANTICORPS EN FONCTION DU TEMPS	47
FIGURE 17 : LES 5 DIFFERENTS ISOTYPES D'IMMUNOGLOBULINES	48
FIGURE 18 : MARQUEURS CD4 ET CD8	49
FIGURE 19 : INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES ACM COMMERCIALISES EN FRANCE (2016)	52

FIGURE 21 : TRANSLOCATION ENTRE LES CHROMOSOMES 9 ET 22.....	56
FIGURE 22 : MECANISME D’ACTION DE L’IMATINIB.....	57
FIGURE 23 : EVOLUTION DES ANTICORPS MONOCLONAUX AU COURS DES ANNEES	58
FIGURE 24 : METHODE DE PRODUCTION DES ANTICORPS PAR KOHLER ET MILSTEIN	59
FIGURE 25 : MECANISME D’ACTION DE L’INFLIXIMAB	61
FIGURE 26 : SCHEMA MONTRANT LES REGIONS HYPERVARIABLES D’UN ANTICORPS	62
FIGURE 27 : ACTION DU TRASTUZUMAB SUR LES CELLULES CANCEREUSES	63
FIGURE 28 : MECANISME D’ACTION DU PANITUMUMAB	65
FIGURE 29 : AIMOVIG®.....	66
FIGURE 30 : LES DIFFERENTES ETAPES PRECEDANT LA MISE SUR LE MARCHE D’UN MEDICAMENT.....	67
FIGURE 31 : SERINGUE PRE-REPLIE D’AIMOVIG®.....	70
FIGURE 32 : STYLO PRE-REPLI D’AIMOVIG®	71
FIGURE 33 : ZONES RECOMMANDEES POUR L’INJECTION D’AIMOVIG®.....	73
FIGURE 34 : METHODE POUR L’ETIREMENT PINCEMENT ET METHODE POUR LE PINCEMENT	74
FIGURE 35 : INJECTION SC A UN ANGLE DE 90°	74
FIGURE 36 : FENETRE JAUNE REPRESENTANT LA FIN DE L’INJECTION D’AIMOVIG®	75
FIGURE 37 : DASRI.....	75
FIGURE 38 : MECANISME D’ACTION DE L’ERENUMAB	78
FIGURE 39 : VARIATION DU NOMBRE DE JOURS DE MIGRAINE PAR MOIS EN FONCTION DU TEMPS DANS L’ETUDE 1	80
FIGURE 40 : VARIATION DU NOMBRE DE JOURS DE MIGRAINE PAR MOIS EN FONCTION DU TEMPS DANS L’ETUDE 2 (STRIVE)	82
FIGURE 41 : FIXATION DU TAUX DE REMBOURSEMENT D’UN MEDICAMENT.....	84
FIGURE 42 : REMBOURSEMENT D’UN MEDICAMENT EN FONCTION DU SMR.....	85

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : MIGRAINE SANS AURA.....	21
TABLEAU 2 : MIGRAINE AVEC AURA.....	23
TABLEAU 3 : IMMUNOTHERAPIE ACTIVE ET PASSIVE	52
TABLEAU 4 : EFFETS INDESIRABLES LES PLUS FREQUENTS D'AIMOVIG®.....	77

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

AcM	Anticorps Monoclonaux
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ADP	Adénosine-DiPhosphate
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AIT	Accident Ischémique Transitoire
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	Adénosine MonoPhosphate
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATP	Adénosine TriPhosphate
BCR	<i>B cell receptor</i>
BoNT	<i>Botulinic Neurotoxine</i>
CD	Cluster de Différenciation
CE	Communauté Européenne
CEESP	Commission Evaluation Economique et Santé Publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>
CGRPR	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor</i>
CHO	Cellules Ovariennes de Hamster
CLR	<i>Calcitonine receptor-Like Ror</i>
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
COX	Cyclo-Oxygénase
CRP	<i>C Reactive Protein</i>
CT	Commission de Transparence
DASRI	Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux
DCI	Dénomination Commune Internationale
EEG	Electroencéphalogramme
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
Fab	<i>Fragment antigen binding</i>
Fc	Fragment cristallisable
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAMA	<i>Human Anti Mouse Antibodies</i>

HAS	Haute Autorité de Santé
hDBS	Stimulation cérébrale profonde hypothalamique
HTA	Hypertension Artérielle
I-CAM	<i>InterCellular Adhesion Molecule</i>
ICHD	<i>International Classification of Headache Disorders</i>
Ig	Immunoglobuline
IMAO	Inhibiteurs de MonoAmine Oxydase
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITK	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
JMM	Jours de Migraine par Mois
KRAS	<i>Kirsten Rat Sacrome</i>
LAL	Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LB	Lymphocyte B
LFA	<i>Lymphocyte Function-Associated Antigen</i>
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
LT	Lymphocyte T
MAA	Migraine Avec Aura
MALT	<i>Mucosal Associated Lymphoid Tissue</i>
MEHF	Migraine Episodique à Haute Fréquence
MMR	<i>Macrophage Mannose Receptor</i>
MSA	Migraine Sans Aura
mTOR	<i>mechanistic Target Of Rapamycin</i>
NK	<i>Natural-Killer</i>
NO	Monoxyde d'Azote
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONS	Stimulation du grand nerf occipital
PAMP	<i>Pathogen Associated Molecular Pattern</i>
PARP	Poly-ADP Ribose Polymérase
PGR	Plan de Gestion des Risques
PRR	<i>Pattern Recognition Receptor</i>
RAMP	<i>Receptor Activity Modulalting Protein</i>
RCP	<i>CGRP-Receptor Component Protein</i>
SA	Semaine d'aménorrhée
SC	Sous Cutanée
SMR	Service Médical Rendu
SNC	Système Nerveux Central

SNS	Stimulation susorbitaire
SPGP	Stimulation du ganglion sphéno-palatinal
TCR	<i>T cell receptor</i>
TENS	<i>Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation</i>
TK	Tyrosine Kinase
TLR	<i>Toll-like receptors</i>
TMS	Stimulation magnétique transcrânienne
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
VNS	Stimulation du nerf vague

INTRODUCTION

D'après l'étude mondiale sur le fardeau des maladies du *Global Burden of Disease* 2016, la migraine arrive en deuxième position des maladies responsables d'années de vie avec handicap après le groupe des maladies mentales. Elle entraîne aussi un coût économique important : il est estimé qu'un patient migraineux entraîne une majoration des dépenses annuelles de santé directes de 16 % par patient et par an.

Cette pathologie d'allure bénigne a néanmoins de grosses répercussions sur la vie des patients qui en souffrent, comme en attestent les index de qualité de vie des patients migraineux que l'on peut utiliser en épidémiologie. La migraine affecte de nombreuses personnes depuis des décennies, et même sûrement des millénaires, mais sa physiopathologie reste tout de même très complexe, avec autant de pistes thérapeutiques que de zones d'ombres.

Dans l'exercice de notre profession, nous pouvons constater que le nombre de patients souffrant de migraine est important. En effet, la pathologie migraineuse fait partie intégrante du paysage de la pharmacie d'officine, bien qu'elle soit peut-être parfois un peu sous-estimée. Il est donc important que nous fassions de notre mieux pour accompagner le patient dans son ou ses traitements et que nous apportions tous les conseils nécessaires.

Il existe un très grand nombre de traitements antimigraineux, de plusieurs classes thérapeutiques différentes, de plusieurs mécanismes d'action différents, et de plusieurs fonctions différentes, qui doivent être adaptés au mieux à chaque personne. Les traitements non médicamenteux ont eux aussi trouvés leur place dans la prise en charge de la migraine en montrant des résultats satisfaisants. Malgré ces nombreux traitements existants, une partie de la population migraineuse ne parvient pas à y trouver son compte. Grâce aux progrès de la science et à une meilleure connaissance de cette pathologie, une nouvelle thérapeutique voit le jour. (1)

Le but de ce travail est de vous présenter un traitement d'avenir dans la prise en charge des migraines : il s'agit de l'immunothérapie et plus précisément d'un traitement par anticorps monoclonal, l'érénumab (AIMOVIG®). Les immunothérapies se développent de plus en plus. Initialement très utilisées dans le cadre des maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires, elles commencent à être utilisées dans un cadre beaucoup plus large. Il s'agit d'un réel bon dans la prise en charge thérapeutique de nos jours. La question d'un recul suffisant vis à vis de ces traitements nouveaux est tout de même à se poser.

Dans un premier temps nous allons nous repencher sur les connaissances actuelles concernant la migraine, afin de préciser son cadre nosologique, puis de rappeler les généralités de cette maladie, notamment en termes de physiopathologie et de traitements. Ensuite, nous ferons un rappel sur le système immunitaire pour pouvoir introduire les nouvelles thérapeutiques par immunothérapies. Enfin, nous finirons par la présentation de la nouvelle thérapeutique en question, l'AIMOVIG®.

1. LA MIGRAINE

1.1. Définition de la migraine

La migraine est une affection neurologique fréquente, complexe, invalidante et présente depuis de longues années. En effet, elle a été évoquée pour la toute première fois dans un papyrus égyptien en 1500 ans avant J.C. La description était très précise, les égyptiens parlaient alors d'hémicrâne (un seul côté du crâne), et de maux de tête qui peuvent s'accompagner de malaises et de vomissements. Par la suite, le « père de la médecine » Hippocrate, différenciait divers types de migraines. Cette migraine reste encore mystérieuse et surtout mal comprise, motivant par exemple Honoré de Balzac à dire de la migraine, dans son essai de 1829 « la Physiologie du Mariage », qu' « Elle est à notre avis l'arme la plus terrible employée par les femmes contre leurs maris ». (6)

La migraine fait partie des céphalées primaires, de loin les plus fréquentes, qui sont liées à un mauvais fonctionnement du système nerveux central (SNC) avec notamment une activation pathologique des voies de la douleur sans raison véritable. La migraine est une céphalée primaire paroxystique (< 15 jours par mois) au même titre que l'algie vasculaire de la face et la céphalée de tension épisodique. Celles-ci sont à différencier des céphalées primaires continues (> 15 jours par mois) comme par exemple la migraine chronique. Les maux de tête peuvent être d'intensité variable, ils sont souvent unilatéraux et accompagnés de troubles digestifs ou neurologiques.

Il faut distinguer la migraine et la céphalée de tension comme on peut le voir sur la figure 1 ci-dessous. Celle-ci est plus diffuse que la migraine, elle n'est pas pulsatile, pas aggravée par l'effort, moins intense et sans signes digestifs. Cependant, on peut retrouver une photophobie et ou une phonophobie dans la migraine et dans la céphalée de tension. L'algie vasculaire de la face (ou la céphalée de Horton) et la sinusite peuvent provoquer aussi des maux de tête mais ils ne sont pas identiques à ceux provoqués par une migraine.

Dans 20 à 30 % des cas, la migraine est accompagnée d'une aura (dont nous verrons les caractéristiques plus tard). La durée de la crise ne dépasse pas 6 heures et peut être raccourcie grâce aux traitements pour 50 % de la population migraineuse. En revanche, pour 10 % des patients, la crise migraineuse dépasse 48 heures. (3)

Types de céphalées

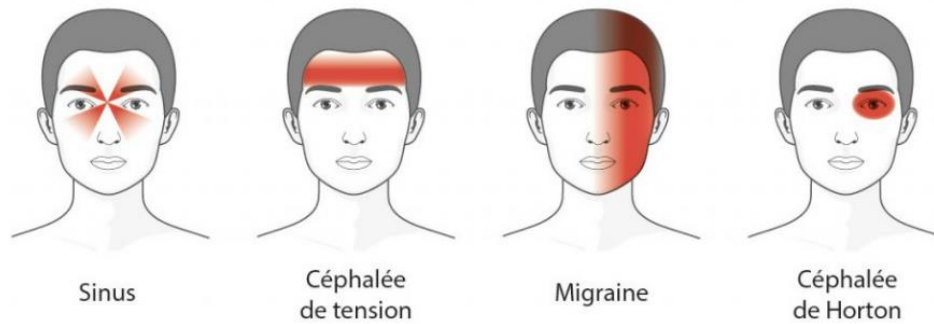


Figure 1 : Représentation des différents types de céphalées en fonction de leur localisation (4)

La migraine reste une maladie bénigne mais la qualité de vie des patients qui en souffrent est quand même altérée. (5)

1.2. Épidémiologie et impact économique

1.2.1. Epidémiologie

La migraine serait la deuxième maladie responsable d'années de vie avec handicap juste derrière les maladies mentales et psychiatriques d'après l'étude mondiale sur le fardeau des maladies, *Global Burden of Disease* 2016. Environ 1 français sur 5, âgé de 18 à 65 ans, souffrirait de migraine. A l'échelle mondiale, 15 % de la population est concerné par cette pathologie.

La migraine est le plus souvent une pathologie féminine : 15 à 18 % des femmes sont touchées contre 6 % des hommes et 5 % pour les enfants (filles et garçons confondus). Le plus souvent, ce sont les jeunes adultes, âgés de 30 à 40 ans, qui sont concernés et dans 90 % des cas, les crises débutent avant la quarantaine. Un schéma récapitulatif ci-dessous, figure 2, montre bien que la population féminine est plus touchée par ce fardeau. (7)

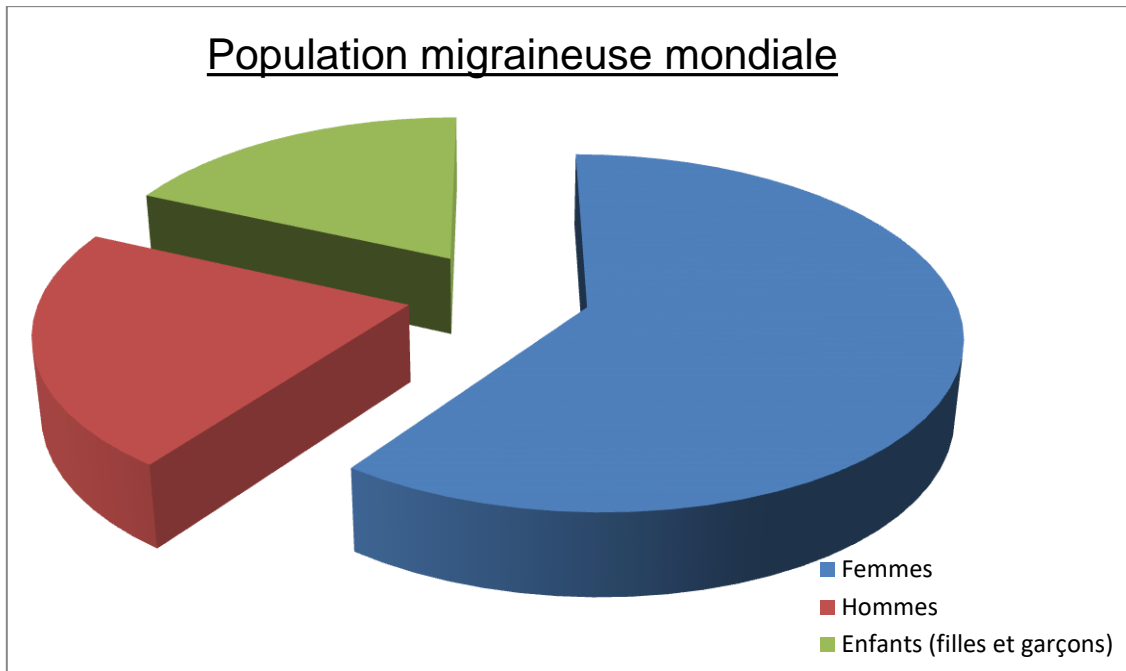


Figure 2 : Schéma représentant la population migraineuse en France selon le genre et l'âge (3)

1.2.2. Impact socio-économique

La migraine pose un problème quant à ses répercussions aussi bien sociales qu'économiques, mais aussi quant à la difficulté de la traiter, et ce, malgré les grands progrès qui ont pu être constatés ces dernières années.

Les patients souffrants de migraine voient leur vie sociale et professionnelle directement impactée. La moitié des patients migraineux affirme souffrir ou avoir souffert de dépression et d'anxiété.

Un impact économique est aussi constaté. En effet, les migraineux auraient plus recours aux consultations chez leur médecin généraliste (7,3 consultations par an pour les patients migraineux versus 5,4 pour les patients témoins). Les dépenses de santé annuelles, ambulatoires et hospitalières sont en moyenne de 349 euros de plus par an pour un patient migraineux que pour un patient témoin.

La surconsommation de médicaments des patients migraineux est aussi au centre des problématiques d'un point de vue économique. En effet, le patient migraineux avec surconsommation médicamenteuse entraîne un surcoût de 1 749 euros par an. Les patients en surconsommation de triptans, eux, représenteraient un surcoût direct de 55 millions d'euros de dépenses de santé. (8)

1.3. Physiopathologie de la migraine

1.3.1. Mécanisme d'action

La physiopathologie de la migraine n'est pas encore totalement connue car très complexe, mais grâce aux récentes techniques d'imagerie, de biochimie et de génétique, de nouvelles avancées deviennent possibles. On sait désormais que la migraine est une maladie d'origine polygénique et neuro-vasculaire, avec participation de ces deux contingents dans l'élaboration de la douleur.

La physiopathologie se composerait à la fois d'une dépolarisation corticale où la sérotonine aurait un rôle mal connu, de la mise en jeu du nerf trijumeau, et de la participation de substances algogènes et des voies sensibles descendantes de la douleur. (3)

Pour rappel :

Le nerf trijumeau (V), représenté sur la figure 3, est un nerf crânien, le plus volumineux d'entre eux Il est mixte, c'est-à-dire à la fois moteur et sensitif, pour la face et les méninges. Il donne naissance à trois nerfs : le nerf ophthalmique (V1), le nerf maxillaire (V2) et le nerf mandibulaire (V3). (9)

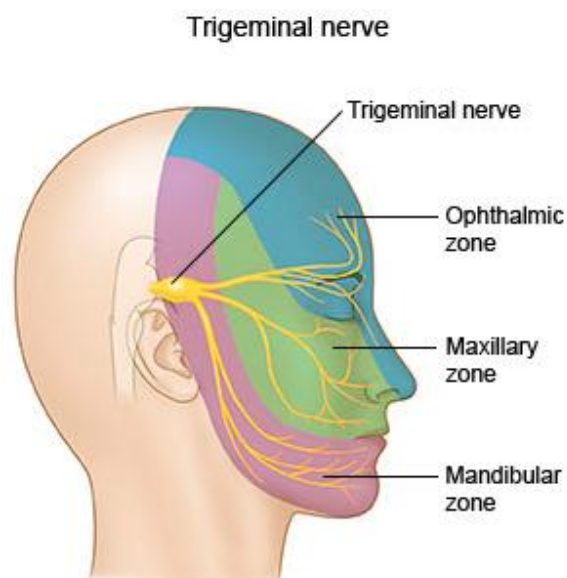


Figure 3 : Le nerf trijumeau (10)

Deux grandes théories subsistent. Ainsi, la migraine serait due à :

- Une hyperexcitabilité corticale ;
- Et/ou à un dysfonctionnement du tronc cérébral.

1.3.1.1. Hyperexcitabilité corticale

De part certains facteurs déclenchants, que nous allons développer plus loin, il se produit lors d'une migraine une modification au niveau du SNC, avec une hyperexcitabilité corticale et la propagation d'une onde de dépolarisation corticale. Cette dernière est responsable d'une libération de sérotonine au niveau des vaisseaux méningés qui possèdent des récepteurs 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C} sur leurs cellules endothéliales. S'en suit une libération de monoxyde d'azote (NO) et une vasodilatation de ces vaisseaux. Cette vasodilatation va par contiguïté aller stimuler les fibres distales du nerf trijumeau, ce qui va libérer des neuropeptides (*Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP), substance P, bradykinine, prostaglandines) et activer le système trigéminovasculaire. Ceci est à l'origine d'une inflammation et d'une **vasodilatation** des vaisseaux extracrâniens et de la dure-mère, l'enveloppe méningée la plus externe, comme le montre la figure 4. (11)

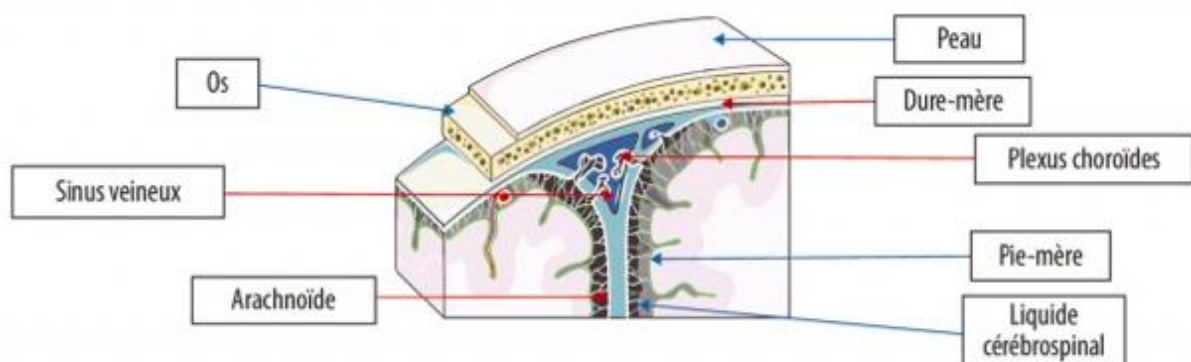


Figure 4 : Les méninges (12)

Ces réactions sont responsables de la douleur avec un relais par les voies descendantes nerveuses sensibles jusqu'au thalamus. C'est à ce moment du relais thalamique que la douleur est ressentie par les malades.

Le caractère héréditaire de la migraine, connu depuis le XIX^{ème} siècle, semble plus présent pour les migraines avec aura que celles sans aura. Les gènes de susceptibilité (plus d'une douzaine) peuvent aussi être à l'origine de l'hyperexcitabilité corticale. En effet, la mutation de certains gènes faciliterait la pression corticale envahissante, entraînant une possible

hyperexcitabilité corticale avec excès de transmission glutamatergique (la régulation du glutamate assurant la transmission des signaux nerveux).

Les gènes de susceptibilité, ainsi que l'environnement et les facteurs déclenchants, sont, comme le résume la figure 5, à la base des crises migraineuses. (3)

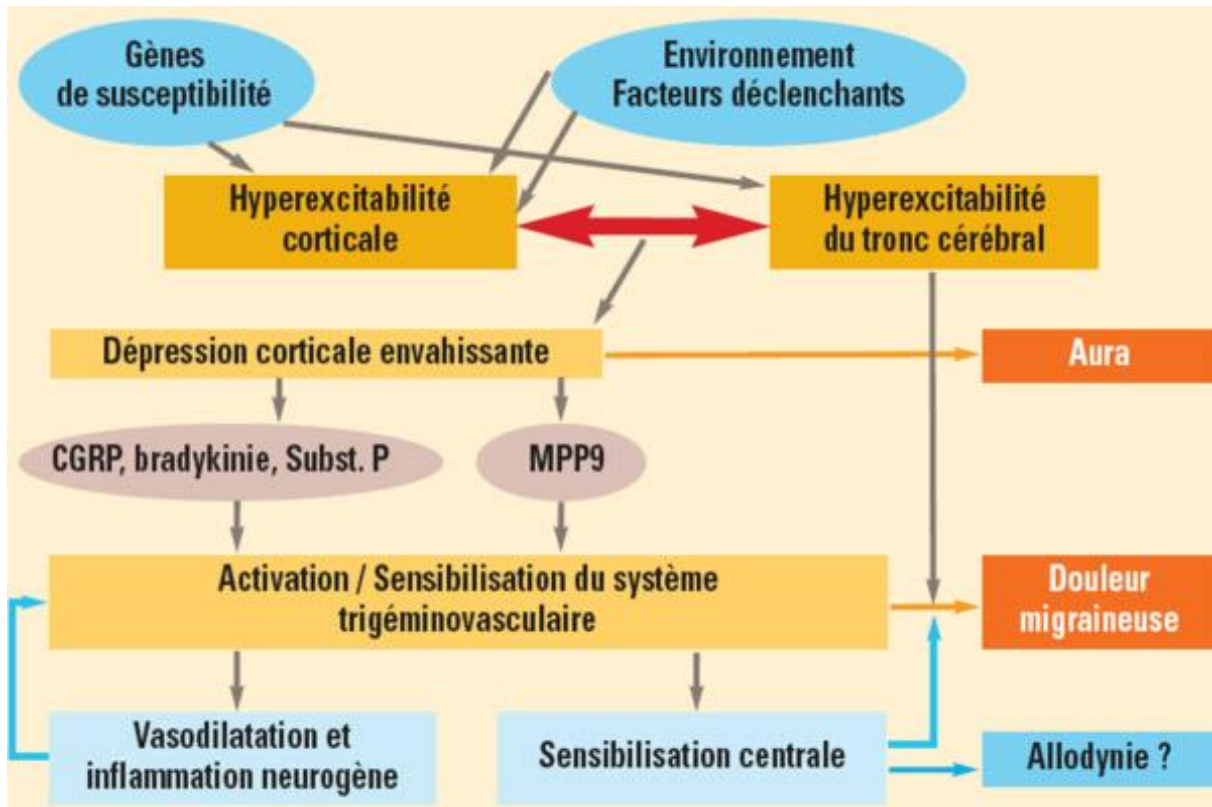


Figure 5 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de la migraine (13)

La physiopathologie de l'aura, quant à elle, serait due à une vasoconstriction intracrânienne cette fois, qui aurait pour conséquence une hypoxie corticale et qui serait donc responsable de la symptomatologie particulière de l'aura migraineuse.

Comme le montre la figure 6 qui représente une crise migraineuse avec aura, on peut voir dans un premier temps la dépolarisation corticale suite à l'exposition aux facteurs déclenchants. S'en suit une libération de sérotonine qui va provoquer une vasoconstriction intracrânienne responsable d'une hypoxie corticale et des symptômes de l'aura.

La phase de vasoconstriction est suivie d'une phase de vasodilatation et d'œdème vasculaire, qui vont eux exciter les fibres distales du nerf trijumeau responsable de la symptomatologie douloureuse. (14)

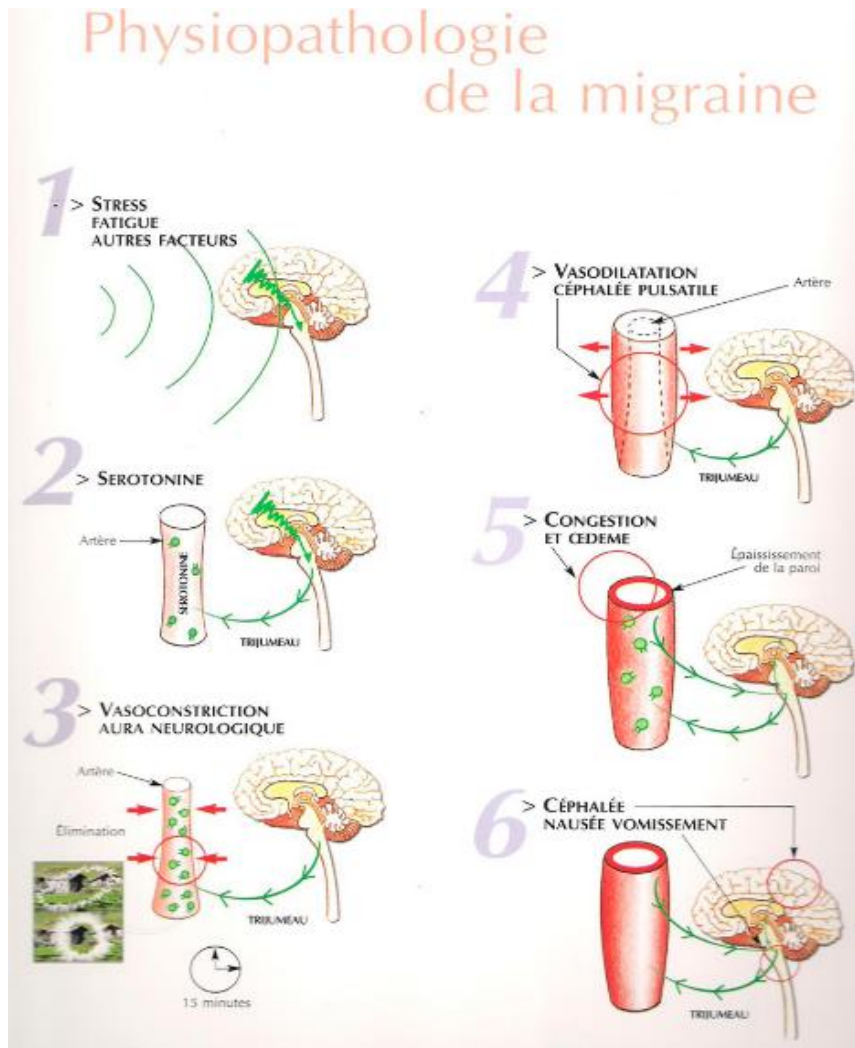


Figure 6 : Physiopathologie d'une crise migraineuse avec aura (15)

1.3.1.2. Dysfonctionnement du tronc cérébral

L'origine serait située, d'après les signes cliniques, dans l'hypothalamus et la partie supérieure du tronc. (16)

1.3.2. Facteurs déclenchants

Il existe de nombreux facteurs déclenchants des crises de migraine. Un changement extrinsèque ou intrinsèque est l'origine de ces facteurs déclenchants. Les facteurs peuvent aussi bien être :

- Psychologiques ;
- Hormonaux ;
- Sensoriels ;

- Climatiques ;
- Dus à une modification du mode de vie ;
- Dus à une modification de l'alimentation ou encore des habitudes alimentaires.

➤ Facteurs psychologiques

Les facteurs psychologiques sont connus pour être à l'origine de crises migraineuses mais aussi de bien d'autres pathologies. Le stress est un facteur déclenchant dans 50 à 80 % des cas selon une étude et notamment chez les enfants et les adolescents. (17)

D'autres facteurs psychologiques existent tels qu'une contrariété, de l'anxiété, une émotion forte qu'elle soit positive ou négative, un choc psychologique (un décès, un divorce, ...). (18)

➤ Facteurs hormonaux

Les facteurs hormonaux sont aussi impliqués dans les crises migraineuses, et d'autres pathologies tout comme les facteurs vus précédemment. La migraine est fréquente chez la femme, et elle est en effet liée au cycle menstruel. Un lien entre les fluctuations hormonales et les crises de migraine est maintenant reconnu.

L'incidence maximale de la crise migraineuse se situe au moment des règles (juste avant ou juste après). En effet, ceci s'explique par un taux d'œstrogène et de progestérone qui chute rapidement suite à la lutéolyse.

Ce sont les variations du taux d'œstrogène qui sont impliquées dans les modulations de l'excitabilité neuronale et de l'activité vasculaire cérébrale et ainsi à la sensibilité à la douleur des axes neuroendocrines. Les facteurs hormonaux sont donc :

- Les règles chez la femme ;
- La prise de contraceptifs ou un autre traitement hormonal. (19)

➤ Facteurs sensoriels

Les facteurs sensoriels sont la lumière, le bruit, les odeurs ou encore les vibrations. (8)

➤ Facteurs climatiques

Certains facteurs climatiques peuvent être considérés comme facteurs déclenchants dans une crise migraineuse. Il s'agit du vent, de la chaleur humide, des temps orageux, le froid, ... (8)

➤ Modification du mode de vie

Une modification du mode de vie peut être à l'origine d'une ou plusieurs crises migraineuses pour certains patients. Par exemple, un déménagement, un changement de travail, un surmenage « *burn out* », un voyage ou des vacances, peuvent engendrer une crise. (8)

➤ Modification de l'alimentation

Une modification de l'alimentation peut être incriminée dans le déclenchement d'une crise de migraine. En effet, la consommation d'alcool, les agrumes, un repas trop riche avec des graisses et/ou du fromage, peuvent être néfastes pour un patient migraineux. (8)

➤ Modification des habitudes alimentaires

En plus d'une modification de l'alimentation, une modification des habitudes alimentaires telle qu'un jeûne (court ou prolongé), des repas irréguliers ou sautés, un sevrage en caféine, peut engendrer une crise migraineuse. (8)

➤ Autres facteurs

D'autres facteurs comme un traumatisme crânien, le manque ou l'excès de sommeil, l'altitude, ou encore un effort physique inhabituel peuvent être considérés comme étant à l'origine d'une crise de migraine. (8)

1.4. Caractéristiques cliniques

Il existe deux grandes catégories de migraine :

- Les migraines sans aura (MSA), qui sont les plus fréquentes ;
- Les migraines avec aura (MAA).

Chez les enfants, il existe quelques différences cliniques que nous développerons brièvement par la suite. (21)

1.4.1. Migraine sans aura

La MSA est considérée comme étant la migraine commune. Elle est accompagnée de céphalées récurrentes avec des moments de répit. La crise migraineuse peut durer entre 4 et 72 heures. (17)

Une activité physique normale, c'est-à-dire les choses du quotidien, peut aggraver la situation. Des nausées et vomissements peuvent être symptomatiques, et aussi une gêne due :

- À la lumière (photophobie) ;
- Au bruit (phonophobie).

Nous allons voir les critères de diagnostic de *l'International Classification of Headache Disorders* (ICHD) (l'ICHD-3 en désigne la troisième édition), élaborés par *l'International Headache Society* (IHS), pour une MSA comme dans le tableau numéro 1 :

Tableau 1 : Migraine sans aura (9)

Migraine sans aura	
A	Au moins cinq crises répondant aux critères B à D
B	Crises de céphalées durant 4 à 72 heures (sans traitement)
C	Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ topographie unilatérale
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ type pulsatile
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ intensité modérée ou sévère
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ aggravée par ou entraînant l'évitement des efforts physiques de routine (marcher, monter les escaliers)
D	Durant la céphalée, au moins l'un des suivants :
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nausées et/ou vomissements
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ photophobie et phonophobie
E	N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3

Pour qu'il s'agisse d'une MSA, il faut que les 5 critères A, B, C, D et E soient présents. Autrement dit :

- La migraine doit faire l'objet d'au moins 5 crises ;
- Qui durent de 4 à 72 heures ;
- Qui sont soit unilatérales, pulsatiles, modérées ou sévères, aggravées par une activité physique de routine ;
- Le patient présente des nausées et ou des vomissements, ainsi qu'une photophobie et/ou une phonophobie ;
- Le patient doit présenter un examen clinique normal (ce qui prouverait que la crise migraineuse n'est pas due à une autre pathologie ou un traitement).

Si un des critères n'est pas rempli, il pourrait alors s'agir d'une MSA probable. (17)

Chez l'adulte, ainsi que chez l'enfant, on peut distinguer plusieurs facteurs déclenchants d'une crise migraineuse, tels que :

- L'activité physique ;
- Les transports ;
- Le jeûne ;
- Les repas décalés ;
- Les émotions (une très bonne ou une très mauvaise nouvelle) ;
- Le stress ;
- Le manque ou l'excès de sommeil. (18)

1.4.2. Migraine avec aura

Parfois, la migraine est accompagnée par des symptômes annonciateurs qu'on appelle « l'aura ». Il s'agit d'une manifestation neurologique transitoire survenant chez 10 à 15 % des migraineux. L'aura apparaît progressivement, dure entre 5 et 60 minutes pour disparaître par la suite.

Voici désormais les critères de diagnostics de l'ICHD-3, pour une MAA, comme le présente le tableau numéro 2.

Tableau 2 : Migraine avec aura (9)

Migraine avec aura typique	
A	Au moins deux crises répondant aux critères B et C
B	Aura comprenant des troubles visuels, sensitifs et/ou de la parole ou du langage, tous entièrement réversibles, mais pas de symptôme moteur, basilaire ou rétinien
C	Au moins deux des quatre caractéristiques suivantes :
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ au moins un symptôme de l'aura se développe progressivement en \geq 5 minutes et/ou les différents symptômes de l'aura surviennent successivement
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chaque symptôme de l'aura dure 5-60 minutes
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ au moins un symptôme de l'aura est unilatéral
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ l'aura est accompagnée, ou suivie dans les 60 minutes, par une céphalée
D	N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3 et un accident ischémique transitoire a été exclu

La MAA est caractérisée par des céphalées récurrentes (comme pour la MSA), mais avec un ou plusieurs symptômes neurologiques que l'on appelle « aura migraineuse ». Ceux-ci sont réversibles et peuvent se présenter juste avant ou pendant la crise migraineuse. (9)

Il en existe plusieurs sortes :

- **L'aura visuelle** : c'est la plus fréquente. Elle touche 99 % des sujets atteints de MAA. Certains phénomènes sont positifs, c'est-à-dire qu'ils persistent les yeux fermés, telles que des phosphènes (sensation de voir une lumière ou des tâches). D'autres sont négatifs : ils débutent à la périphérie ou au centre du champ visuel et gagnent petit à petit l'hémichamp visuel puis disparaissent. Les patients peuvent aussi présenter un scotome scintillant (c'est-à-dire une tache aveugle dans le champ visuel). La vision peut aussi être scintillante, trouble, colorée, déformée, double. (20)

- **L'aura sensitive** : elle concerne 30 % des patients atteints d'une MAA, même si elle ne se déclare pas forcément à chaque crise. Les caractéristiques sont une paresthésie, c'est-à-dire un trouble de la sensibilité tactile, dont les symptômes (fourmillements, engourdissements, picotements, ...) sont désagréables mais non douloureux. Ces paresthésies peuvent toucher les mains, les pieds, ou encore le visage. (20)

- **L'aura auditive** : les caractéristiques sont des sifflements, des bruits, des voix. (20)

- **L'aura aphasique** : environ 20 % des patients sont concernés. Il s'agit de troubles du langage avec manque de mots, soit partiel, soit total. Ces troubles se manifestent après les troubles visuels et/ou sensitifs. (20)

- **L'aura du tronc cérébral** : 10 % des patients seront touchés par une aura du tronc cérébral (aussi appelée aura « basilaire »). Ceci est dû à une propagation de la dépression qui envahit le tronc cérébral. La symptomatologie concerne donc potentiellement les deux hémisphères. Ces symptômes sont de types visuels bilatéraux ou de types sensitifs bilatéraux (ataxie, vertige, somnolence). (20)

- **L'aura motrice** : c'est la a moins fréquente. Elle touche 6 % des migraineux avec aura. Les symptômes sont un déficit moteur (membres inférieurs, membres supérieurs et visage) qui concerne un ou deux hémicorps. Son installation est progressive. Elle est toujours associée aux autres symptômes de l'aura cités au-dessus. (20)

En général, l'aura dure 5 à 20 minutes et ne dépasse pas les 60 minutes.

Une migraine commune, sans aura, suit généralement la MAA. (20)

1.4.3. Migraine chez l'enfant

Chez l'enfant, la migraine peut se distinguer de celle de l'adulte par différents critères. En effet, les crises sont en général plus courtes. Elles durent de 2 à 48 heures chez les enfants âgés de moins de 15 ans.

Une localisation bilatérale est plus fréquente que chez les adultes. Les troubles digestifs sont souvent mis en avant. De plus, une pâleur inaugurale est couramment remarquée.

Chez l'enfant, comme chez l'adulte, le diagnostic est uniquement clinique. (21)

1.4.4. Examens complémentaires

Le diagnostic positif de la migraine ne repose pas nécessairement sur des examens complémentaires, l'imagerie cérébrale (scanner ou Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)) étant dans la majorité des cas normale. Seuls les critères de l'ICHD-3 doivent être satisfaits. Cependant une imagerie cérébrale peut être indiquée pour éliminer une céphalée organique (hémorragie cérébrale, tumeur, processus infectieux, ...) dans des situations précises comme un âge de début supérieur à 50 ans, une anomalie à l'examen neurologique ou une modification récente de la céphalée.

Dans une MAA, une imagerie est systématiquement réalisée devant une aura atypique (basilaire ou hémiplégique), à début brutal, prolongée au-delà d'une heure, survenant toujours du même côté, et/ou sans symptômes visuels, ou en cas d'anomalie à l'examen clinique. L'imagerie reposera alors sur un scanner ou une IRM cérébrale avec injection de gadolinium (DOTAREM®).

La ponction lombaire et l'électroencéphalogramme (EEG) n'ont pas leur place dans le diagnostic positif de la migraine.

Chez l'enfant, une IRM cérébrale avec injection sera réalisée devant une MAA non typique et devant une migraine (avec ou sans aura), chez un enfant de moins de trois ans. (21)

1.5. Les différents traitements de la migraine

1.5.1. Les traitements pharmacologiques de la migraine

1.5.1.1. Les traitements de la crise de migraine

➤ Aspirine et anti-inflammatoires

Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) sont tous des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX). Il y a les AINS classiques qui inhibent la COX1 et la COX2, et les AINS sélectifs qui sont inhibiteurs de la COX2. (22)

Dans cette catégorie, nous retrouvons l'acide acétylsalicylique 900 mg + métoclopramide 10 mg (MIGPRIV®), l'ibuprofène (ADVIL®), le kétoprofène (BI PROFENID®). D'autres AINS tels que le naproxène (APRANAX®), le flurbiprofène (STREFEN®), l'acide méfénamique (PONSTYL®), le diclofénac (VOLTARENE®), le fénopropène (NALGESIC®), l'indométacine (INDOCID®) sont efficaces mais n'ont pas d'AMM dans la migraine.

Les effets indésirables les plus courants dans ces traitements sont des troubles digestifs (ulcères gastriques, duodénaux) ou encore des hémorragies.

Les principales contre-indications de ces traitements sont les allergies déclenchées par l'aspirine ou les AINS, des ulcères gastroduodénaux, une grossesse > 24 semaines d'aménorrhée (SA).

➤ Dérivés de l'ergotamine

Les dérivés de l'ergotamine ont une activité agoniste partielle vis à vis :

- Des récepteurs α -adrénergiques ;
- Des récepteurs 5-HT1B et 5-HT1D de la sérotonine, identique à celle des « triptans » que nous verrons juste après ;
- Des récepteurs dopaminergiques.

Parmi les spécialités disponibles sur le marché, nous retrouvons le tartrate d'ergotamine (GYNERGENE CAFEINE® 1 mg) et le dihydroergotamine spray nasal (DIERGOSPRAY®).

Les effets indésirables les plus rencontrés pour ces traitements sont des paresthésies, des troubles circulatoires périphériques, des nausées et vomissements.

Les principales contre-indications avec ces traitements sont les coronaropathies, l'Hypertension Artérielle (HTA) non contrôlée, l'artérite des membres inférieurs, l'accident vasculaire cérébral (AVC), les insuffisances rénale ou hépatique, l'association aux triptans (risque d'ergotisme). Ces traitements ne sont donc pas facilement recommandés. (23)

➤ Triptans

Les triptans sont les agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}. Ils sont souvent utilisés comme traitement de crise dans la migraine. Deux mécanismes principaux interviennent lors de la prise de triptans :

- Une vasoconstriction de vaisseaux intracrâniens ;
- Une inhibition de la libération de substances algogènes et inflammatoires vues précédemment.

Le schéma de la figure 9 ci-dessous représente l'activation des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} lors de la vasodilatation des vaisseaux méningés. (24)

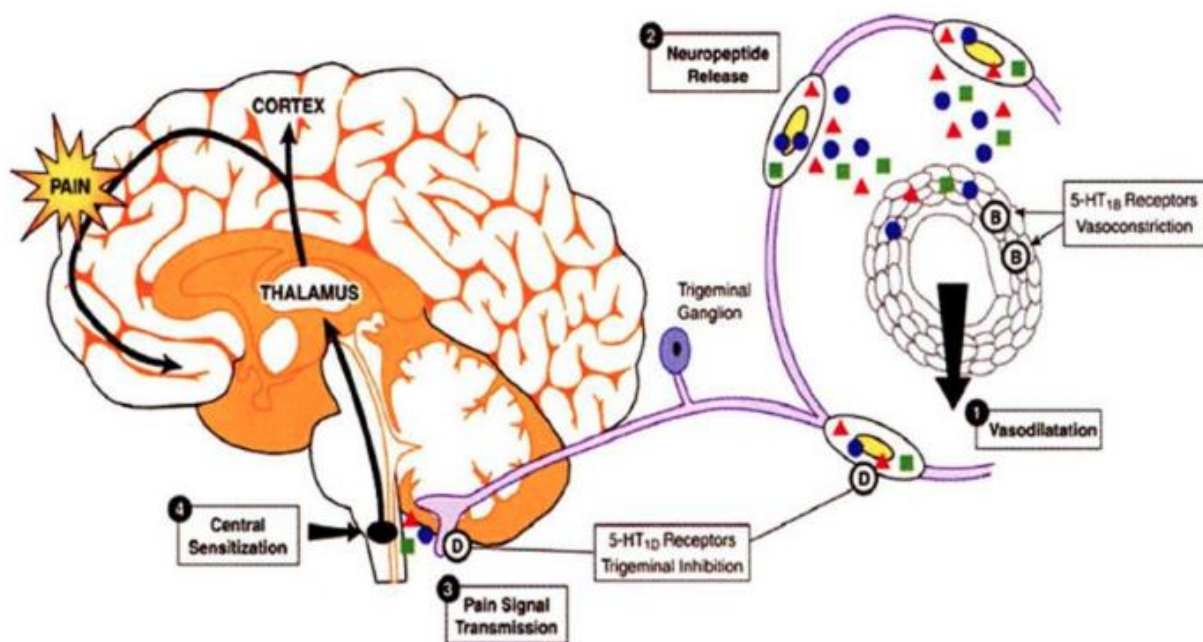


Figure 7 : Mécanisme d'action des triptans, agonistes des récepteurs 5HT_{1B/D} de la sérotonine (25)

Il existe l'almotriptan (ALMOGRAN® 12,5 mg), l'eletriptan (RELPAX® 20 mg ou 40 mg), le frovatriptan (TIGREAT® 2,5 mg), le naratriptan (NARAMIG® 2,5 mg), le rizatriptan (MAXALT® 5 mg ou 10 mg), le sumatriptan (IMIGRANE® 50 mg), le zolmitriptan (ZOMIG® 2,5 mg).

Les effets indésirables de cette classe médicamenteuse sont des nausées, des vertiges, une somnolence, ou une lourdeur, une douleur ou une pression thoracique au niveau du cou ou des membres, une palpitation, une tachycardie.

Les principales contre-indications sont les coronaropathies (il existe aussi des récepteurs aux 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} au niveau coronaire), les pathologies artérielles ischémiques, l'HTA non contrôlée, l'AVC, l'association aux dérivés ergotés (risque d'ergotisme comme vu précédemment), aux Inhibiteurs de MonoAmine Oxydase (IMAO), l'association aux macrolides, aux antiprotéases, une hypersensibilité. (26)

Les triptans sont déconseillés chez les patients de plus de 65 ans.

Sur le schéma suivant, figure 8, nous pouvons voir les différents traitements de crise selon leur ordre d'instauration.

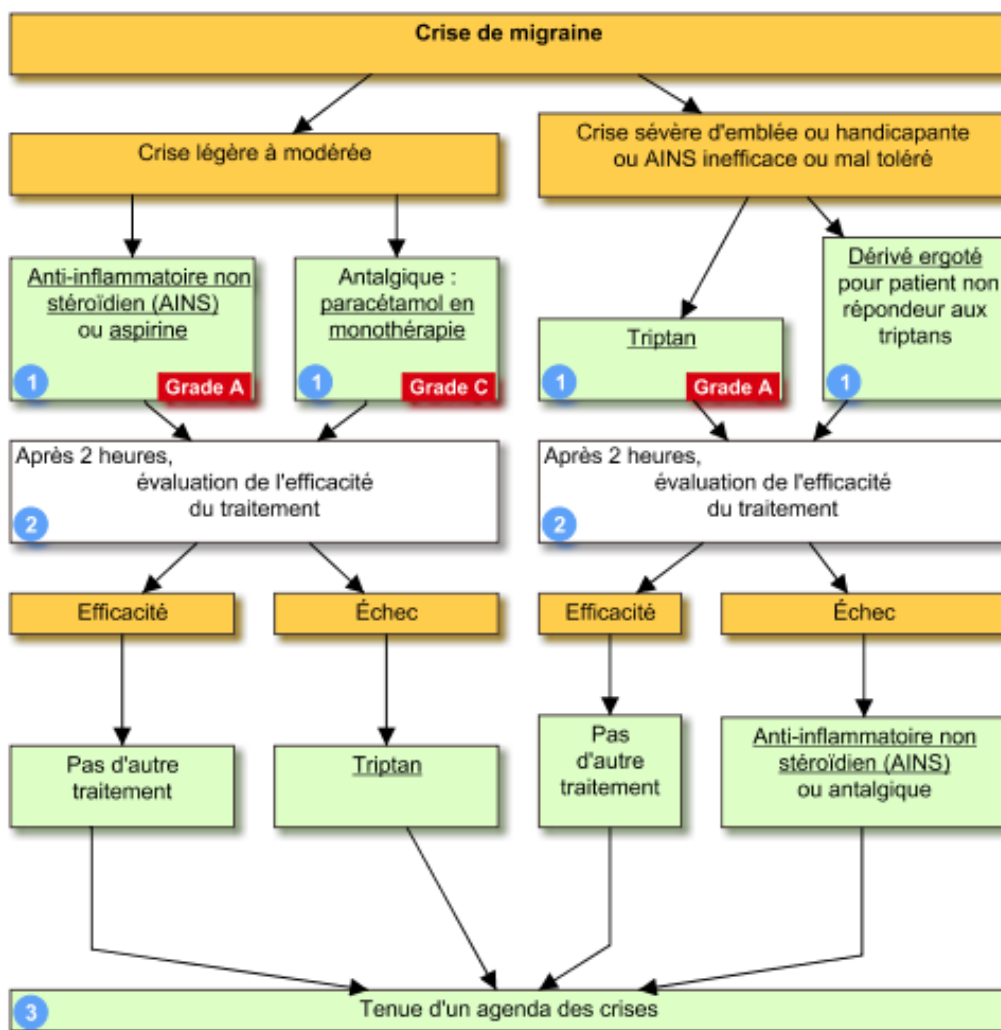


Figure 8 : Traitement de la crise migraineuse sous forme d'arbre décisionnel (27)

Si les traitements de crise pour la migraine ne sont pas assez efficaces, si le nombre de crises par mois reste trop élevé, le patient devra passer au traitement de fond.

A éviter :

Les opioïdes, c'est-à-dire la codéine, le tramadol, la morphine, etc., peuvent causer des abus médicamenteux, et même parfois des comportements addictifs. Il est donc conseillé d'éviter ces traitements, seuls ou en association. (11)

1.5.1.2. Les traitements de fond de la migraine

La prescription des traitements de fond de la migraine n'est pas systématique et doit être réservée aux patients ayant un nombre suffisant de crise (plus de 2 à 3 par mois) ou pour ceux chez qui le traitement de la crise ne se révèle pas assez efficace.

Leur mécanisme d'action en temps qu'antimigraineux est encore mystérieux, mais il semblerait qu'une interaction avec les processus régulant le tonus vasculaire existerait. De plus, certaines molécules auraient un effet antagoniste sur les effets de la sérotonine et en particulier sur ses récepteurs 5-HT₂. (28)

➤ Bêtabloquants

Les bêtabloquants utilisés en traitement de fond des migraines sont le propranolol (AVLOCARDYL®) et le métoprolol (SELOKEN®). La sélectivité pour les récepteurs β_1 ou β_2 -adrénergiques n'a pas d'importance.

Les principaux effets secondaires rencontrés avec ces molécules sont une asthénie, une intolérance à l'effort, une hypotension orthostatique. Plus rarement, le propranolol et le métoprolol peuvent provoquer des insomnies, des cauchemars, une dépression, des troubles de la libido et de l'érection.

Les contre-indications de cette classe sont un asthme sévère, une insuffisance cardiaque aiguë, un bloc atrio-ventriculaire de haut degré, une bradycardie. (29)

➤ Antisérotoninergiques

Les antisérotoninergiques utilisés en traitement de fond de la migraine sont des antagonistes des récepteurs 5-HT₂.

Dans les antisérotoninergiques, on peut compter l'oxétorone (NOCERTONE®) et le pizotifène (SANMIGRAN®).

Les principaux effets secondaires sont une somnolence, une prise de poids, et plus rarement des diarrhées et une hyperprolactinémie.

Les principales contre-indications pour le SANMIGRAN® sont un glaucome à angle fermé, des troubles urétroprostatiques. (29)

➤ Antidépresseurs

Les antidépresseurs utilisés dans le traitement de fond des migraines sont l'amitriptyline (LAROXYL®) et la venlafaxine (EFFEXOR®) (hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour ce dernier).

Les principaux effets secondaires de ces antidépresseurs sont :

- Pour l'amitriptyline : une somnolence, une prise de poids, une xérostomie, des troubles de la libido et de l'érection ;
- Pour la venlafaxine, on retrouve la somnolence, la xérostomie, et les troubles de la libido et de l'érection, mais on peut en plus rencontrer des troubles tels que des nausées et des vertiges, une hypersudation et une certaine nervosité.

Pour ce qui est de l'amitriptyline, les deux principales contre-indications ou précautions d'emploi sont le glaucome et l'adénome prostatique.

Pour la venlafaxine, l'hypersensibilité au Principe Actif (PA), l'association aux IMAO non sélectifs, la galactosémie congénitale et l'allaitement sont les principales contre-indications. (29)

➤ Anticalciques

Le seul anticalcique utilisé comme traitement de fond de la migraine est la flunarizine (SIBELIUM®), avec un arrêt au bout de six mois.

Les effets secondaires sont une somnolence, une prise de poids, et plus rarement une dépression, un syndrome parkinsonien.

Les principales contre-indications sont un syndrome dépressif et un syndrome extrapyramidal. (29)

➤ Antiépileptiques

Deux antiépileptiques peuvent être utilisés : il s'agit du topiramate (EPITOMAX®) et du valproate de sodium (DEPAKINE®) (qui est utilisé hors AMM).

Pour l'EPITOMAX®, des paresthésies, des troubles cognitifs, une irritabilité, une dépression, une perte de poids sont retrouvés. Plus rarement, on retrouve des calculs rénaux, une myopie aiguë, un syndrome psychotique.

Pour la DEPAKINE®, les nausées, la prise de poids, la somnolence, les tremblements, une alopecie, une hépatite sont des effets secondaires. De plus, ce médicament est considéré comme étant tératogène.

Ce médicament est contre-indiqué en cas de pathologies hépatiques. De plus, il faut un arrêt de tout projet de grossesse, avoir un moyen de contraception et un suivi de par sa tératogénéicité. (29)

➤ Autres

Un autre médicament peut aussi être prescrit (hors AMM) pour le traitement de fond de la migraine : le candésartan (ATACAND®) à raison de 8 à 16 mg par jour.

Les effets indésirables sont une hypotension orthostatique, des vertiges, des risques de fausse couche, ce qui entraîne donc un arrêt avant tout projet de grossesse.

Les principales contre-indications sont une hypersensibilité, une insuffisance hépatique et rénale sévère, et les deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse.

Le choix des médicaments utilisés en traitement de fond de la migraine va dépendre du terrain et des traitements que le patient aura déjà reçus.

En première intention, on retrouve la plupart du temps, les bêtabloquants, l'oxétorone et l'amitriptyline. (29)

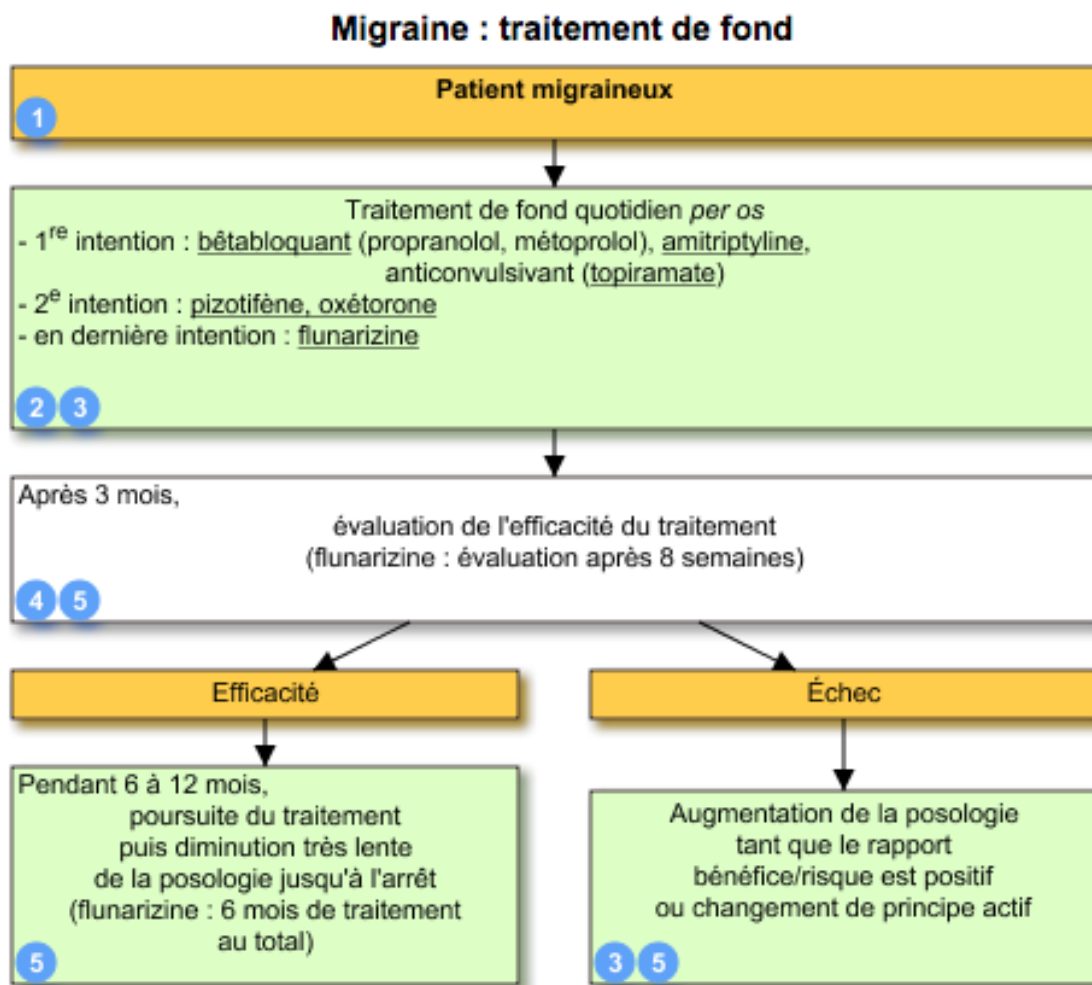


Figure 9 : Traitement de fond de la migraine sous forme d'arbre décisionnel (27)

1.5.1.3. Prise en charge pédiatrique

Le traitement de la crise migraineuse chez l'enfant repose sur le paracétamol per os, l'ibuprofène per os ou le sumatriptan (IMIGRANE®) en spray nasal à partir de 12 ans.

Le traitement de fond de la migraine chez l'enfant repose en grande partie sur des mesures d'hygiène de vie telles qu'une activité physique régulière, une bonne hygiène de sommeil, une alimentation équilibrée ainsi qu'une bonne gestion des facteurs déclenchants vus précédemment.

Un traitement préventif peut être proposé lorsque les crises sont nombreuses (3 à 4 par mois), et repose en première intention sur la thérapie cognitivo-comportementale (relaxation, ...) mais malheureusement, peu disponible en France.

Si échec des traitements précédents, un traitement préventif médicamenteux peut être administré, comme par exemple, l'amitriptyline (LAROXYL®), le propranolol (AVLOCARDYL®), le topiramate (EPITOMAX®), la flunarizine (SIBELIUM®) ou encore le pizotifène (SANMIGRAN®).

1.5.2. Les traitements non pharmacologiques de la migraine : phytothérapie et thérapies douces

Il existe des traitements alternatifs non médicamenteux pour traiter les migraines. En effet, les traitements médicamenteux font encore preuve d'une efficacité incomplète, le recours à d'autres traitements non pharmacologiques peut être très intéressant pour certains patients. (30)

1.5.2.1. Le Botox®

La toxine botulique (*Botulinic Neurotoxine* - BoNT) est une neurotoxine sécrétée par la bactérie *Clostridium botulinum*.

Il y a huit sérotypes distincts : A, B, C1, C2, D, E, F et G. Seuls les types BoNT-A et BoNT-B sont utilisés en thérapeutique.

La BoNT est utilisée chez les patients très touchés par une migraine chronique, c'est-à-dire entraînant plus de quinze jours de céphalées par mois, durant au moins trois mois successifs, et qui ne sont pas soulagés par des traitements de fond habituels.

Il existe quatre préparations de BoNT approuvées par la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis : onabotulinumtoxinA (onaBoNT-A), abobotulinumtoxinA (aboBoNT-A), incobotulinumtoxinA (incoBoNT-A) et la rimabotulinumtoxinB (rimaBoN). (31)

Celle qui nous intéresse dans le traitement des migraines est l'onaBoNT-A, autrement appelée avec son nom commercial le BOTOX®, du laboratoire Allergan Inc. Ses indications sont le blépharospasme, la spasticité des membres supérieurs chez l'adulte, la spasticité des membres inférieurs chez l'adulte et la migraine chronique. (32)

Ce traitement par toxine botulique a prouvé son efficacité dans deux essais thérapeutiques. Il consiste en plusieurs injections dans différents muscles du crâne et de la face, qui doivent être renouvelées tous les trois mois. (32)

1.5.2.2. La stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS), également appelée la stimulation du grand nerf occipital (ONS), a montré ses preuves chez certains patients avec des douleurs réfractaires. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, la neurostimulation électrique était déjà utilisée dans l'Antiquité avec l'utilisation de raie électrique, la *Torpedo marmorata* (raie marbrée), un poisson électrique, au niveau de la zone douloureuse.

La neurostimulation est, de nos jours, de plus en plus utilisée et il existe d'ailleurs plusieurs méthodes de neurostimulation indiquées dans la migraine :

- L'ONS ;
- La stimulation cérébrale profonde hypothalamique (hDBS) ;
- La stimulation du ganglion sphéno-palatin (SPGS) ;
- La stimulation électrique transcutanée (TENS - *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*) ;
- La stimulation susorbitaire (SNS) ;
- La stimulation du nerf vague (VNS). (33)

1.5.2.3. Phytothérapie

Sous la forme d'huile essentielle, la menthe poivrée (*Mentha piperita*) est efficace et très utilisée chez les patients souffrants de migraine. Cet usage est d'ailleurs reconnu par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : elle s'utilise en appliquant quelques gouttes d'huile essentielle pure ou diluée dans une huile végétale (comme par exemple l'huile d'amande douce) sur les tempes, le front et/ou la nuque. On peut ensuite renouveler toutes les 20 minutes. Attention de ne pas en mettre dans les yeux, et à ne pas diffuser cette huile qui est irritante pour la cornée.

Les plantes utilisées en tisane ou en gélule, telles que l'aubépine (*Crataegus laevigata*), la passiflore (*Passiflora incarnata*), la valériane (*Valeriana officinalis*) ont les bienfaits d'être calmantes.

La camomille romaine (*Chamaemelum nobile*) peut être intéressante pour ses propriétés calmantes et anti-inflammatoires. Sous forme d'huile essentielle, elle doit être diluée dans une huile végétale et appliquée directement sur la zone douloureuse. (34)

En Inde, la noix de bétel (*Areca Catechu Linn*), qui se trouve sur un palmier élancé, serait un bon remède dans le traitement des migraines. En effet, une étude a été menée sur l'extrait hydroalcoolique de cette noix et les résultats qui en découlent permettent de fournir une

preuve solide de l'activité antimigraineuse de la noix de bétel. Ce traitement est donc tout à fait validé en tant que remède populaire.

Une étude, faite dans une faculté de médecine en Iran, a mis en évidence que l'inhalation de l'huile essentielle de lavande vraie (*Lavandula angustifolia*) serait une modalité de traitement pour la prise en charge des crises de migraine. (35)

Les effets de certains antioxydants tels que l'extrait d'écorce de Pin de Monterey (*Pinus radiata*) et la vitamine C pourraient réduire la fréquence et la gravité des céphalées. (36)

1.5.2.4. Acupuncture

L'acupuncture est un autre traitement non pharmacologique qui peut être utilisé pour soulager une migraine. Cette pratique nous vient de la médecine traditionnelle chinoise. Les flux d'énergie sont au centre de ce traitement. Il a pu être montré une libération de NO proche des points d'acupuncture à courts termes, mais cela reste assez flou. Certains thérapeutes la préconisent, mais à ce jour, les résultats obtenus ne sont pas assez significatifs pour faire l'unanimité. (30)

1.5.2.5. Hypnose et sophrologie

L'hypnose et la sophrologie peuvent être des techniques utilisées pour soulager les migraines chez certains patients. En effet, la relaxation peut être bénéfique pour certains patients migraineux, notamment ceux dont les crises de migraines s'amplifient avec le stress et l'anxiété. L'hypnose thérapeutique utilise l'état de conscience modifié, autrement dit l'état hypnotique. Il semblerait que, dans cet état, on observerait une diminution de l'activation des voies nociceptives et une réduction de la douleur.

Plusieurs essais randomisés sont disponibles mais ne sont pas forcément fiables à cause de certaines faiblesses méthodologiques. (30)

1.5.2.6. La massothérapie

Cette pratique consiste en un massage du crâne, notamment sur certains points réflexes. Tout d'abord, il s'agirait d'un massage des cervicales puis des frictions à la base de l'occiput, et enfin un massage du cuir chevelu. Pour finir, cette pratique se termine par des frictions douces de la loge temporale et de la région frontale. (30)

1.5.2.7. L'activité physique

Chez certain patient migraineux, l'activité physique est un des facteurs déclenchants, mais pour d'autre, il semblerait que la pratique d'une activité physique régulière aurait un effet positif sur la fréquence des crises. (37)

2. RAPPELS SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE

2.1. Définition

Le système immunitaire d'une personne ou d'un organisme permet de reconnaître le « soi » du « non soi » par plusieurs éléments qui se coordonnent biologiquement.

Nous en héritons dès la naissance mais ensuite, ce système immunitaire devient autonome et fait preuve d'une grande plasticité en évoluant selon des contacts avec certains microbes. Le système immunitaire permet au corps de se défendre contre les agents pathogènes tels que les virus, les bactéries, les parasites ainsi que les cellules tumorales. Pour cela, il engage plusieurs organes, cellules et autres substances. (38)

2.2. Les organes du système immunitaire

Dans les organes jouant un rôle dans le système immunitaire, on peut distinguer, comme le montre la figure 10, les organes lymphoïdes primaires et les organes lymphoïdes secondaires.

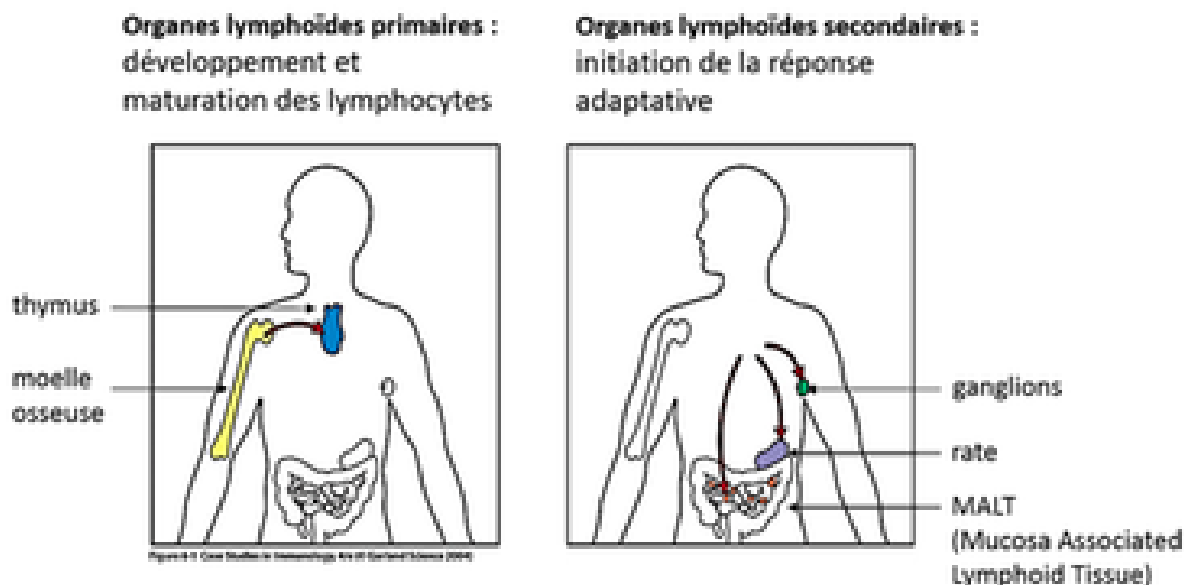


Figure 10 : Organes lymphoïdes primaires et secondaires (39)

2.2.1. Les organes lymphoïdes primaires

Parmi les organes lymphoïdes primaires, on retrouve la moelle osseuse et le thymus, comme représenté dans la figure 10 ci-dessus. Ces deux organes produisent les cellules immunitaires que l'on appelle les lymphocytes.

➤ La moelle osseuse

La moelle osseuse se trouve dans les os plats et les épiphyses. Elle est composée de moelle rouge et de cellules adipeuses. Les cellules pro génitrices des lymphocytes T (LT) et lymphocytes B (LB) dérivent des cellules souches hématopoïétiques totipotentes de la moelle rouge. Par ailleurs les autres cellules sanguines telles que les hématies, les plaquettes, les monocytes et les macrophages dérivent aussi des cellules pro génitrices.

La maturation des LB se passe dans la moelle osseuse alors que les LT eux, vont quitter la moelle osseuse pour finir leur maturation dans le thymus.

➤ Le thymus

Le thymus est un organe lympho-épithélial, constitué de deux lobes séparés par une cloison et qui sont englobés par une capsule. Les lobes sont ensuite divisés en lobules. C'est dans la zone périphérique du lobule, appelée le cortex, que l'on retrouve la majorité des thymocytes corticaux qui viennent de la multiplication des prothymocytes ayant quittés la moelle osseuse. Le thymus n'est pas un organe de production lymphocytaire à proprement dit, mais un organe où les LT vont devenir matures, notamment pendant l'enfance où son rôle est prépondérant.

Les LT et LB générés et/ou maturés dans les organes lymphoïdes primaires vont ensuite migrer dans les organes lymphoïdes secondaires via le sang. Une fois ces cellules immunitaires installées dans les organes lymphoïdes secondaires, la cascade de l'immunité adaptative et notamment la rencontre entre lymphocytes et cellules présentatrices d'antigène (CPA) pourra se faire. (39)

2.2.2. Les organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires regroupent les ganglions lymphatiques, la rate et le tissu lymphoïde annexé aux muqueuses, comme le montre la figure 10. Ce sont dans ces organes secondaires que se produit l'activation de la réponse immunitaire adaptative que nous verrons par la suite.

➤ Les ganglions lymphatiques

Ce sont des organes qui se situent tout au long des vaisseaux lymphatiques.

Ils ont deux fonctions :

- Eliminer les micro-organismes pathogènes par phagocytose des macrophages ;
- Développer des réponses immunitaires spécifiques. (40)

➤ La rate

La rate est un organe qui est en dérivation de la circulation sanguine, elle n'est donc pas reliée au réseau lymphatique comme les autres organes lymphoïdes.

La rate est séparée en deux compartiments :

- La pulpe rouge : elle consiste à la fois en la destruction des hématies sénescents et des plaquettes, mais elle constitue aussi un réservoir de plaquettes et d'érythrocytes ;
- La pulpe blanche : elle est riche en LT et LB, dont le rôle est de capturer les antigènes présents dans la circulation sanguine.

La pulpe blanche est donc considérée comme étant l'organe de la réponse alors que la pulpe rouge va filtrer les antigènes. (40)

➤ Le tissu lymphoïde annexé aux muqueuses

Le *Mucosal Associated Lymphoid Tissue* (MALT) va assurer la protection des muqueuses ayant un contact avec l'environnement, telles que :

- La muqueuse oculaire ;
- La muqueuse respiratoire ;
- La muqueuse digestive ;
- La muqueuse urogénitale.

Les amygdales font aussi parties des MALT, ainsi que les plaques de Peyer qui sont dans la partie basse de l'intestin. (41)

2.3. Les types de réponses immunitaires

Maintenant que nous avons vu les différents organes de l'immunité, nous allons voir les différentes réponses. En effet, lorsqu'un agent pathogène est présent au sein de notre corps, une activation de deux réponses immunitaires se met alors en place :

- Une réponse immunitaire innée, ou réponse immunitaire naturelle, qui intervient dans les premiers jours ;
- Une réponse immunitaire adaptative, ou réponse immunitaire spécifique, qui intervient plus tardivement. (42)

2.3.1. La réponse innée

La réponse immunitaire innée est la première ligne de défense face à un agent pathogène. Elle est déjà présente avant la rencontre avec l'agent pathogène, c'est donc pour cela qu'elle est immédiate. Elle est fonctionnelle environ 4 jours (96 heures). Son mode d'action, la phagocytose, reste le même quel que soit l'agent infectieux (bactérie, virus, champignon, toxine, parasite). Sa spécificité reste limitée et elle n'a pas de « mémoire » contrairement à la réponse adaptative que nous verrons par la suite. Elle reste pourtant indispensable à l'activation de l'immunité spécifique.

Dans l'immunité innée, il y a plusieurs modules de défense. Dans un premier temps, une barrière naturelle que l'on appelle aussi module constitutif et ensuite d'autres modules, qui eux sont induits.

Les modules constitutifs de l'immunité innée regroupent la peau et les muqueuses. La peau est une barrière mécanique, chimique et biologique. Les muqueuses ont un épithélium uni ou multi stratifié non kératinisé et peuvent être plus sensibles aux attaques infectieuses. Leur moyen de défense supplémentaire va donc être le mucus qui est une véritable barrière mécanique et qui contient des agents antimicrobiens.

Les modules induits vont prendre le relais quand l'agent infectieux rentre dans l'organisme et ce malgré les différentes barrières naturelles. Dès qu'il y a reconnaissance de l'agent pathogène avec l'interaction PRR-PAMP (*Pattern Recognition Receptor - Pathogen Associated Molecular Pattern*), cet agent pourra être phagocyté ce qui engendrera un signal de danger, qui lui, va activer la réaction inflammatoire grâce à des cytokines. (43)

2.3.1.1. Phagocytose et opsonisation

Les cellules phagocytaires vont jouer le rôle « d'éboueurs » de l'organisme et vont endocyter des agents pathogènes (bactéries, virus, ...). On parlera alors de phagocytose. Cette phagocytose sera soit sans opsonisation, soit avec opsonisation :

- Sans opsonisation, l'interaction entre le récepteur et l'antigène se fera directement grâce aux PRR se trouvant à la surface des macrophages et grâce aux *Macrophage Mannose Receptor* (MMR) se trouvant à la surface des agents pathogènes ;
- Avec opsonisation, une molécule intermédiaire devra intervenir : l'opsonine. L'opsonine est une substance, que ce soit un fragment d'anticorps ou un fragment du complément, qui fait le liant entre les macrophages et l'antigène de surface de l'agent pathogène. (43)

Les différentes étapes de la phagocytose sont :

- L'opsonisation (ou non) ;
- Le chimiotactisme : les macrophages sont attirés vers les bactéries opsonisées grâce aux chimiokines ;
- La phase d'adhérence : les opsonines sont spécifiquement reconnues à la surface des bactéries par les récepteurs des macrophages. La phagocytose démarre ;
- La phase rhéologique : des prolongements cytoplasmiques appelés pseudopodes vont envelopper la bactérie. Une vacuole est alors créée : c'est le phagosome ;
- La phase de destruction : cette phase correspond à la digestion grâce à la fusion du phagosome et des lysosomes : le phago-lysosome. Cette digestion est réalisée par plusieurs mécanismes tels que l'acidification, l'hydrolytation par des enzymes, la production de dérivés toxiques, de dérivés nitrés. (44)

Le schéma de la figure 11 explique la phagocytose de l'adhésion à l'expulsion.

Les cellules effectrices de l'immunité innée comportent les cellules phagocytaires (macrophages, cellules dendritiques, granulocytes), les cellules *Natural-Killer* (ou cellules NK), et les mastocytes.

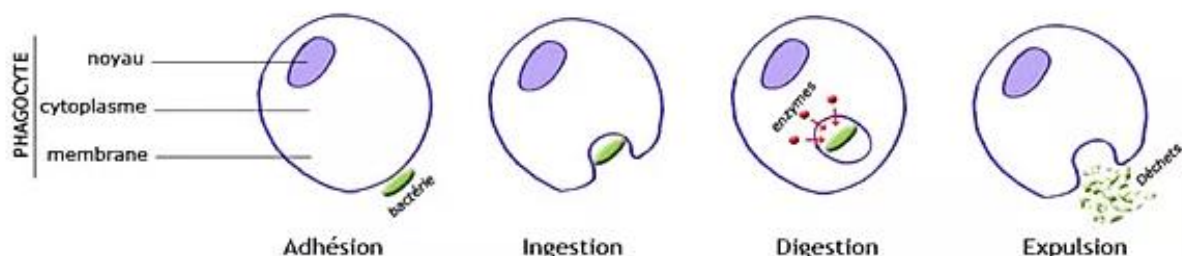


Figure 11 : Les étapes de la phagocytose (44)

2.3.1.2. La réaction inflammatoire

➤ Libération des cytokines

Comme vu précédemment, les interactions PRR-PAMP engendrent un signal de danger. C'est alors que la libération des cytokines se fait. La réponse inflammatoire commence désormais et la sécrétion de facteurs solubles tels que les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α (*Tumor Necrosis Factor*), chimiokines, interleukines), les substances vasodilatatrices (le NO), et les cytokines anti-inflammatoires.

La libération des cytokines pro-inflammatoires permettent :

- De libérer du NO qui lui-même entraîne une vasodilatation ;
 - L'expression de molécules d'adhésion telles que les sélectines et les immunoglobulines (Ig) sur les cellules endothéliales ;
 - Une coagulation favorisée par l'augmentation de molécules comme le TNF- α qui va empêcher la propagation sanguine des agents infectieux ;
 - Une réponse aiguë de l'inflammation avec des répercussions sur plusieurs organes et notamment au niveau du foie avec la synthèse de protéines telles que la *C Reactive Protein* (CRP) ;
 - La synthèse de fibrinogène et de facteurs du complément ;
 - Le recrutement par chimiotactisme de cellules phagocytaires grâce aux chimiokines.
- (45)

➤ La diapédèse

La diapédèse est le passage par plusieurs phases des cellules immunitaires (les LT, les LB, les cellules phagocytaires) dans le sang vers les différents tissus ciblés. Le schéma de la figure 12 récapitule les différentes phases que nous allons détailler ci-dessous :

- La phase de capture : c'est le rapprochement de la cellule vers l'endothélium ;
- La phase d'adhésion et de roulement (*rolling*) : les sélectines des cellules immunitaires se lient à des mucines, protéines présentes à la surface de l'endothélium ;
- La phase d'adhésion forte : les roulements sont alors bloqués, des interactions se font entre les intégrines (*Lymphocyte Function-Associated Antigen-1* (LFA-1)), qui sont à la surface des cellules phagocytaires ou des lymphocytes, et des Ig (*InterCellular Adhesion Molecule* (I-CAM)) qui sont à la surface de l'endothélium. Les

chimiokines présentes dans la membrane de l'endothélium permettent d'activer les intégrines qui sont généralement sous forme inactive ;

- La phase de transmigration : cette phase est le passage de la cellule immunitaire entre deux cellules endothéliales. (46)

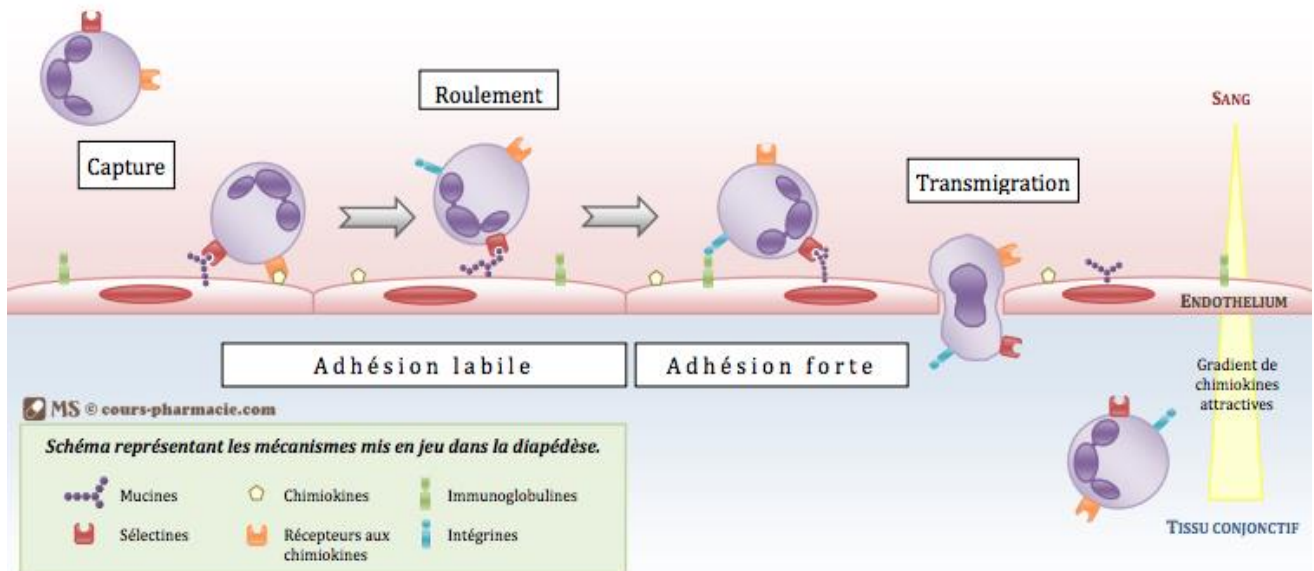


Figure 12 : La diapédèse (46)

2.4. La réponse adaptative

La réponse adaptative est plus lente mais plus spécifique et efficace. Elle nécessite la reconnaissance d'une cible. Elle est donc la seconde ligne de défense contre les agents pathogènes après la réponse innée. La mise en place de la réponse acquise va débuter 4 jours après l'infection. Elle fait intervenir les lymphocytes qui auront un rôle majeur. Nous allons voir les deux sortes de lymphocytes :

- Les LB avec un récepteur *B cell receptor* (BCR), issus de la moelle osseuse ;
- Les LT avec un récepteur *T cell receptor* (TCR), issus du thymus.

Les LT vont être responsables de la réponse cellulaire alors que les LB seront eux responsables de la réponse humorale. (47)

2.4.1.1. Les lymphocytes B

Les LB arrivent à maturité chez l'Homme, dans la moelle osseuse comme vu précédemment. Ils vont être responsables de la réponse immunitaire humorale spécifique. En effet, ces LB

vont produire des anticorps et grâce à ceux-ci, ils pourront reconnaître spécifiquement le ou les agents pathogènes à détruire. De plus, ils vont jouer un rôle de CPA. (48)

➤ Différenciation

Les LB se différencient soit en plasmocytes, qui vont sécréter les anticorps puis former des complexes immuns avec les antigènes pour ensuite être phagocytés, soit en LB mémoires. (48)

➤ Production d'anticorps

L'organisme va réagir à la présence d'agents étrangers en synthétisant des anticorps. Ils peuvent être considérés comme les armes moléculaires de la réponse adaptative. Les anticorps sont des Ig de nature glyco-protéinique. Plusieurs centaines de milliers de LB sont produits par le système immunitaire et ceux-ci ont des récepteurs B sur leur membrane plasmique. Ces récepteurs sont des anticorps membranaires. Il existe une sélection des anticorps qui permet d'éliminer ceux dirigés contre les antigènes du soi et ceux qui ont des chaînes défailantes. (49)

Structure d'un anticorps :

Les anticorps comportent deux chaînes polypeptidiques lourdes (50kDa) qui sont identiques, et deux chaînes polypeptidiques légères (25kDa) également identiques. Ces chaînes sont reliées par plusieurs liaisons (ponts disulfures) comme le montre le schéma de la figure 13. L'anticorps est en forme de Y avec une partie constante qui communique avec la cellule pour induire une réponse et une partie variable qui s'adapte à une cible spécifique, l'antigène.

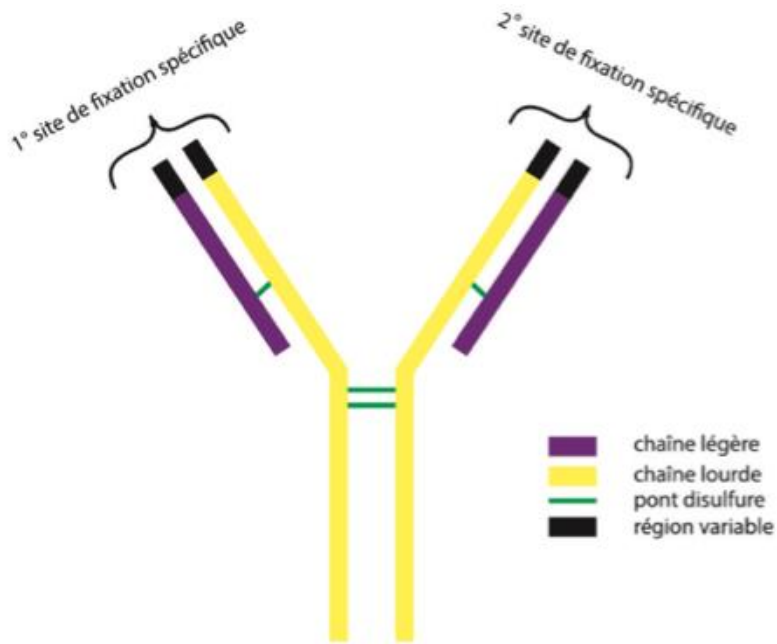


Figure 13 : Schéma d'un anticorps (49)

Ces anticorps sont donc bi-fonctionnels. En effet, ils ont la capacité de lier les antigènes en les fixant sur les régions « Fab » (*Fragment antigen binding*) mais aussi, la capacité d'activer les cellules du système immunitaire par fixation sur la région « Fc » (Fragment cristallisable). Sur la figure 14, nous pouvons voir la région « Fab » et les régions « Fc » d'un anticorps, et plus précisément d'une Ig D (IgD). (50)

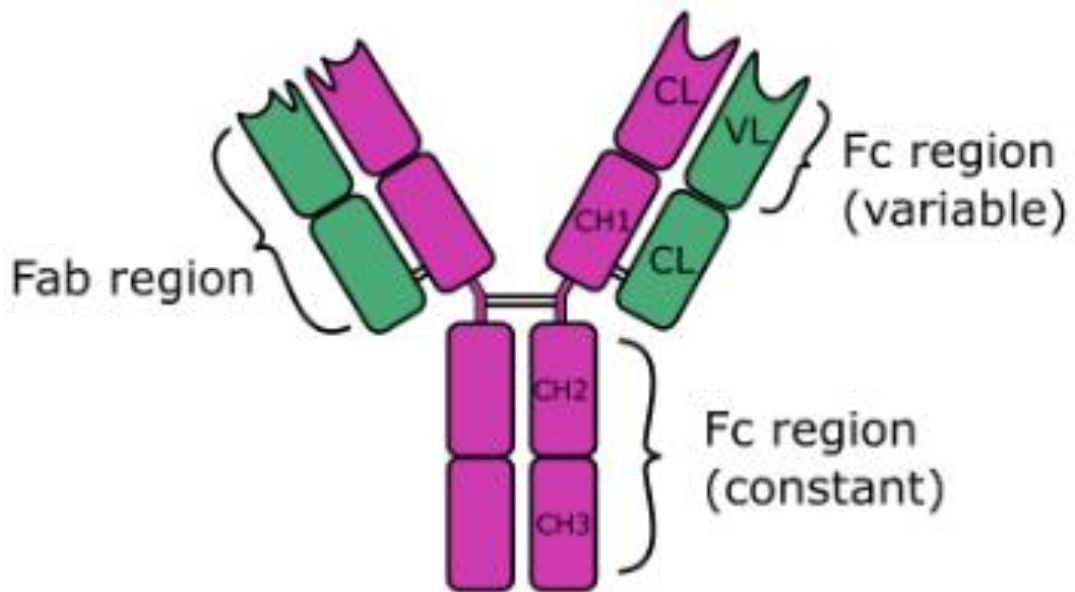


Figure 14 : Différentes régions d'un anticorps (Fab et Fc) d'une IgD (50)

Lorsque l'anticorps va se lier à un antigène, l'ensemble forme un complexe immun insoluble qui sera ensuite neutralisé puis éliminé.

D'autre part, lors de la liaison, le LB va être activé pour ensuite se multiplier par mitoses. Ensuite, il se différenciera en plasmocytes et en LB mémoires. Ces derniers sont des cellules capables de réagir rapidement à une nouvelle attaque par le même antigène. (47)

La figure 15 nous résume la différenciation d'un LB.

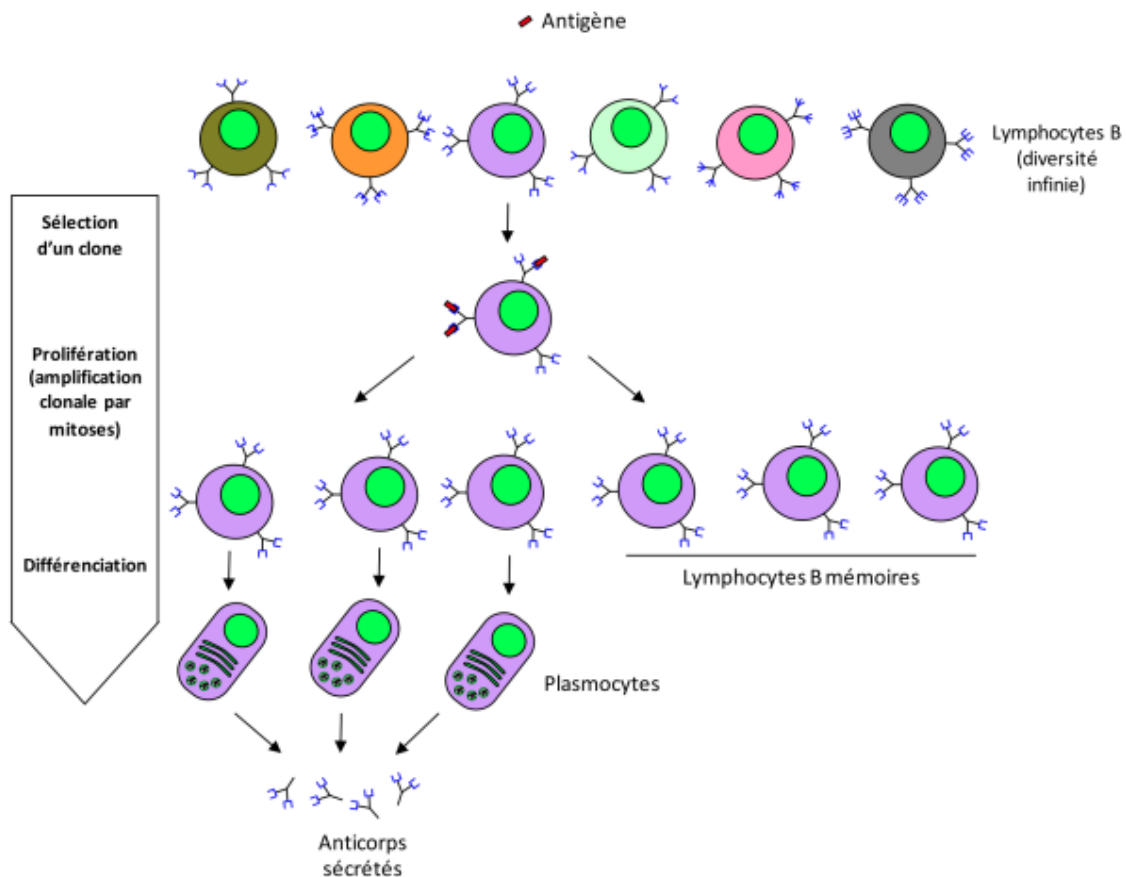


Figure 15 : Différenciation d'un lymphocytes B (47)

Différents isotypes d'anticorps :

Les différents isotypes vont permettre de caractériser les classes et les sous-classes pour les chaînes lourdes et les chaînes légères. Ces isotypes vont être différenciés grâce à la variabilité de leur partie constante, que ce soit pour les chaînes lourdes ou légères de l'Ig. Les isotypes sont présents chez tous les individus et vont être les mêmes chez tous les membres d'une espèce. En cas de déficits immunitaires, certains individus pourraient ne pas exprimer la totalité des isotypes.

Comme vu précédemment, lors du premier contact entre l'Ig et l'antigène, il y aura un temps de latence correspondant au temps que prendra la réponse adaptative pour se mettre en place.

Lors de cette phase, il y aura une production d'IgM, puis en fonction de ce taux, il y aura production d'IgG ou IgA. Lorsque l'antigène est éliminé, les IgM diminuent mais les IgG vont persister (ainsi que les IgA mais en plus petite quantité) : on parlera alors de mémoire immunologique.

Lors d'un deuxième contact, il y aura une réponse secondaire : les cellules mémoires vont s'activer et assureront une réponse amplifiée, plus rapide et plus affinée comme nous pouvons le voir sur la figure 16 ci-dessous. (51)

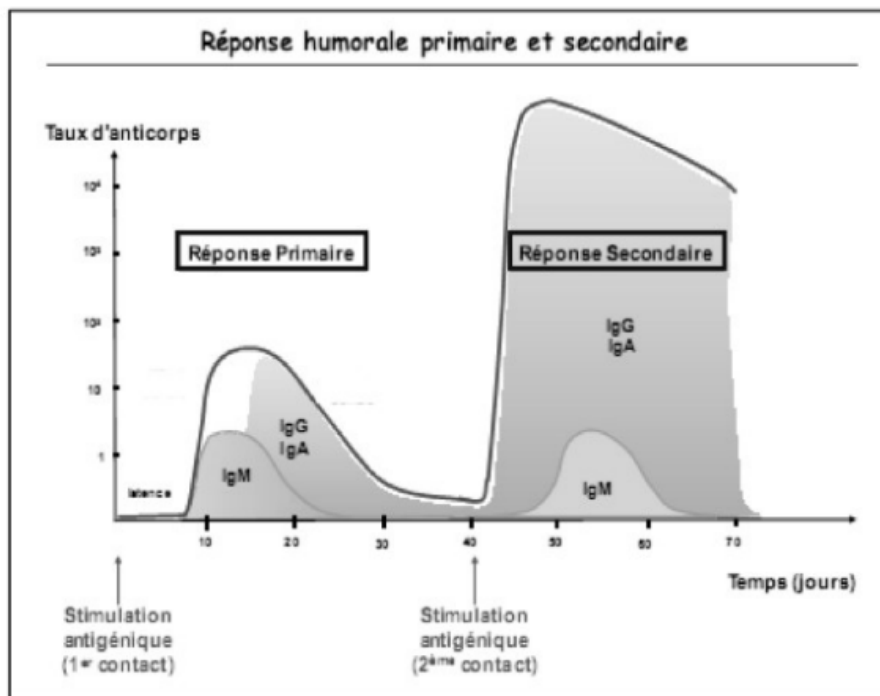


Figure 16 : Réponse humorale exprimée par taux d'anticorps en fonction du temps (51)

Il existe donc plusieurs isotopes d'Ig, selon les différentes conformations de la partie constante. Le schéma de la figure 17 montre les IgM qui ont une chaîne lourde μ , les IgA qui ont une chaîne lourde α , les IgG qui ont une chaîne lourde γ , les IgD qui ont une chaîne lourde δ et les IgE qui ont une chaîne lourde ϵ . (53)

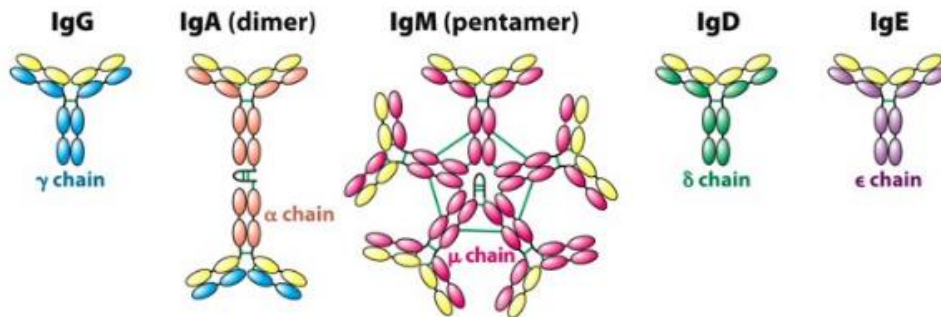


Figure 17 : Les 5 différents isotypes d'immunoglobulines (52)

- Les IgM sont en général intravasculaire (80-90 %). Ils sont sécrétés avant les IgG. Ces anticorps sont donc la première ligne de défense de l'organisme. Ils sont efficaces pour l'activation du complément. Ce sont les premiers anticorps produits par le nouveau-né.
- Les IgA sont présents dans le sérum (15 %). Ces anticorps constituent une classe importante dans les sécrétions mucosales telles que les muqueuses digestives, respiratoires, génito-urinaires, le colostrum, les larmes, la salive. Les IgA ont donc un rôle essentiel dans l'immunité muqueuse. Il existe deux sous-classes d'IgA : l'IgA1 et l'IgA2.
- Les IgG sont les plus abondants dans le sérum : ils constituent 80% de l'Ig sérique totale. Ils sont produits lors de la réponse immunitaire secondaire. De plus, cette Ig peut facilement traverser le placenta et joue donc un rôle fondamental dans l'immunité et la protection du fœtus. Il existe quatre sous-classes d'IgG : l'IgG1, l'IgG2, l'IgG3 et l'IgG4. Seuls les IgG3 ne sont pas utilisés en thérapeutique car leur demi-vie est très courte (seulement 8 jours), contrairement aux autres isotypes IgG1, IgG2 et IgG4 qui ont une demi-vie de 21 jours. (54)
- Les IgD sont présentes en très faible quantité (0,2 % de l'Ig sérique totale). Cette Ig va avoir un rôle dans la maturation et la prolifération des LB. Il existe deux sous-classes d'IgD : l'IgD1 et l'IgD2.
- Les IgE sont, tout comme les IgD, en faible quantité (0,3 % du total des Ig sériques). L'IgE agit surtout lors des allergies. En effet, elle provoque une réaction d'hypersensibilité directe avec des symptômes tels que de la fièvre, de l'asthme, des chocs anaphylactiques, ... Les propriétés structurales des isotypes joueront un rôle sur les propriétés effectrices de l'anticorps. Il est donc important de faire un choix d'isotypes lorsque l'on veut utiliser un anticorps monoclonal en thérapeutique. (53)

2.4.1.2. Les lymphocytes T

Pour les LT, on parle d'immunité cellulaire. Les organes du système immunitaire vont sécréter autant de LT que de LB. Comme vu précédemment, les LT sont produits dans la moelle osseuse et vont achever leur maturation dans le thymus. C'est dans le thymus qu'ils vont acquérir leurs marqueurs membranaires spécifiques mais aussi leurs récepteurs TCR. Ces récepteurs vont permettre aux LT de reconnaître directement un peptide présenté dans une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

On peut distinguer deux principales populations de LT en fonction de leurs marqueurs : les LT CD8 (Cluster de différenciation 8) qui possèdent des marqueurs CD8 et les LT CD4 qui possèdent des marqueurs CD4. Le schéma de la figure 18 montre les marqueurs des LT CD4 et LT CD8. (47)

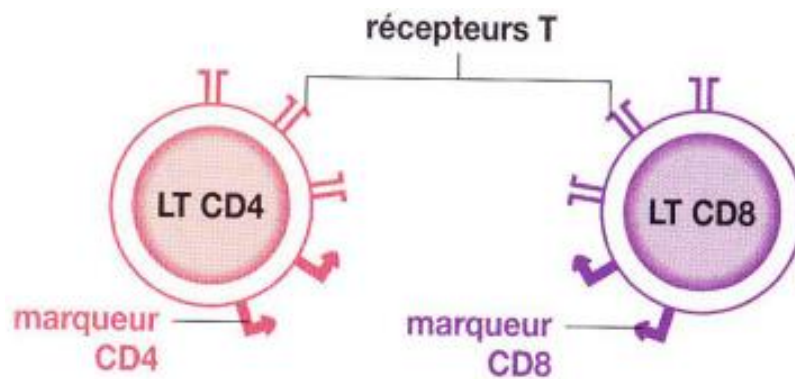


Figure 18 : Marqueurs CD4 et CD8 (47)

➤ Les LT CD4

Le CD4 constitue une protéine monomérique membranaire qui présente 4 domaines immunoglobuline-like et associé aux récepteurs T. Les LT auxiliaires aident à la prolifération et à la différenciation des LB et LT. On ne peut donc pas dire que ce sont deux systèmes à part entière. De plus, ils aident à la réalisation d'autres fonctions lymphocytaires. Ce sont les CPA (macrophages, LB, cellules dendritiques) qui vont activer les LT CD4. Leur rôle est donc indirect mais reste néanmoins indispensable d'où leur surnom de *LT helper*. (47)

➤ Les LT CD8

Le CD8 constitue une protéine hétéro-dimérique membranaire avec des chaînes α et β reliées par un pont disulfure dans un domaine immunoglobuline-like. Les LT CD8 ou LT cytotoxiques vont détruire l'agent infectieux de façon directe, contrairement aux LT CD4 qui sont plutôt des intermédiaires.

Comme vu précédemment, en plus de leur action immédiate, les LT CD4 et les LT CD8 pourront, après leur rencontre avec l'antigène, devenir des cellules « mémoires ». (47)

3. IMMUNOTHERAPIE

Après ces rappels sur le système immunitaire, ses acteurs et les mécanismes de défense classique de l'organisme, nous allons étudier l'immunothérapie et ses approches thérapeutiques.

3.1. Principe de l'immunothérapie

Comme vu précédemment, le système immunitaire joue un rôle crucial dans la protection naturelle de l'organisme en identifiant puis éliminant les particules étrangères. Malheureusement, parfois, ces cellules étrangères arrivent à déjouer le système immunitaire et ne sont plus identifiées comme étant anormales. L'immunothérapie est une pratique qui exploite les défenses naturelles de l'organisme pour combattre la maladie, ou dans d'autres cas, une pratique qui peut moduler la réponse du système immunitaire. C'est une approche qui est actuellement en plein essor et pleine d'espoir. Elle est dite biologique et utilise des substances soit naturelles, soit artificielles. C'est une méthode de traitement qui va permettre de jouer sur les réactions immunitaires. Ces thérapies peuvent en effet améliorer la réponse immunitaire, la renforcer, la corriger si besoin ou même parfois la supprimer, pour éviter les rejets de greffe par exemple (cyclosporine) ou pour soulager les maladies auto-immunes (cortisone). (56)

Depuis les années 1980, les thérapies par immunothérapie et notamment par anticorps monoclonaux (AcM) ont permis beaucoup de progrès dans un bon nombre de cancers et de maladies inflammatoires chroniques. (56)

De nos jours, l'immunothérapie est utilisée dans de nombreuses pathologies. Certains patients ont pu voir leur pronostic évoluer grâce à l'arrivée des AcM thérapeutiques. En effet, des traitements par AcM sont utilisés dans plusieurs domaines tels qu'en oncologie, ce qui a donné de nouveaux espoirs aux patients, mais aussi en gastro-entérologie avec la maladie de Crohn par exemple, en dermatologie avec le psoriasis, en rhumatologie avec la polyarthrite rhumatoïde, en ophtalmologie, en pneumologie, en neurologie avec notamment **la migraine**, etc. La figure 19 ci-dessous présente les différentes indications thérapeutiques des AcM. (56)

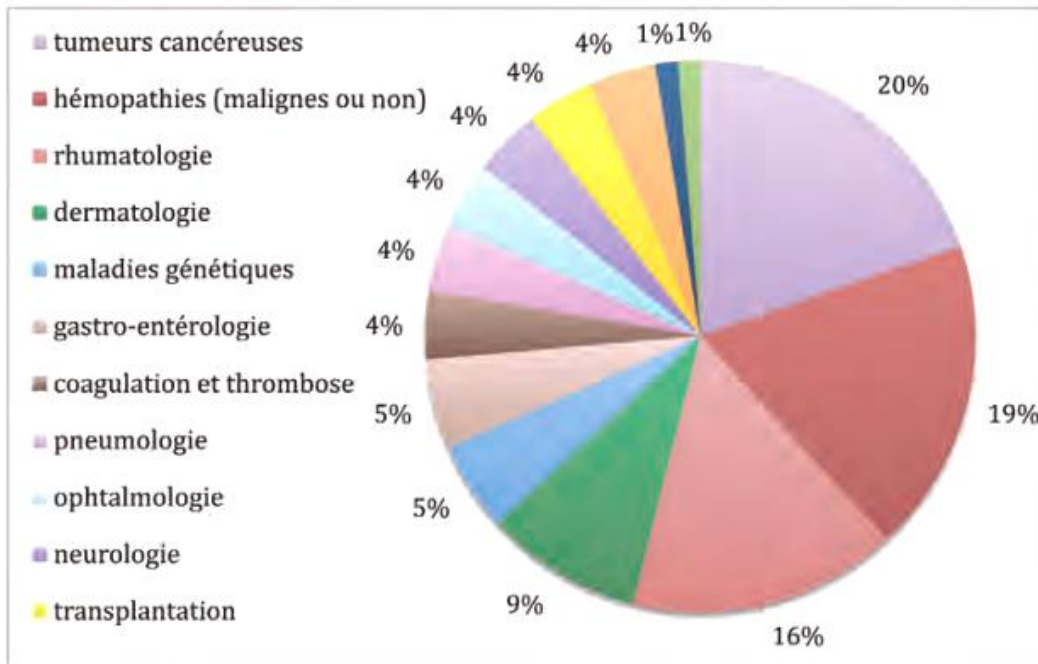


Figure 19 : Indications thérapeutiques des AcM commercialisés en France (2016) (55)

3.2. Différents types d'immunothérapie

L'immunothérapie peut être active ou passive. Nous allons détailler ces deux types d'immunité, en nous aidant du tableau numéro 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Immunothérapie active et passive (56)

Immunothérapie	Active	Passive/adoptive ¹
Spécifique	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccins anti-infectieux • Vaccins antitumoraux (ex. sipuleucel T²) • Allergènes 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps anti-infectieux (ex. palivizumab³) • Anticorps antitumoraux (ex. trastuzumab⁴) • Lymphocytes T spécifiques de tumeurs⁵
Non spécifique	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccins anti-infectieux en cancérologie (ex. BCG) • Anticorps immunostimulants (ex. ipilimumab⁶) • Cytokines (ex. tanosermine⁷, aldesleukine⁸) • Ligands de TLR (ex. imiquimod⁹) 	/

3.2.1. Immunothérapie active

L'immunothérapie active sert à renforcer la réponse immunitaire en cas d'agression. Elle peut être spécifique ou non et elle utilise des molécules produites par notre organisme.

Lorsqu'elle est spécifique, on va chercher à avoir une réponse plus ciblée. Elle comprend :

- Les vaccins anti-infectieux ;
- Les vaccins antitumoraux ;
- Les allergènes. (56)

Pour ce qui est de l'immunothérapie active non spécifique, on cherche cette fois une réponse moins spécifique et on stimule le système immunitaire de façon plus large. On retrouve :

- Les vaccins anti-infectieux en cancérologie ;
- Les anticorps immunostimulants ;
- Les cytokines ;
- Les ligands de TLR (*Toll-like receptors*).

Cette technique est la plus ancienne. L'immunothérapie active consiste donc directement à stimuler un organisme pour qu'il développe ses propres défenses. (56)

3.2.2. Immunothérapie passive

L'immunothérapie passive consiste à utiliser des substances qui sont fabriquées en laboratoire. Elle est spécifique, et regroupe :

- Les anticorps anti-infectieux ;
- Les anticorps antitumoraux ;
- Les LT spécifiques de tumeurs.

Contrairement à l'immunité active, le système immunitaire n'est plus directement stimulé. Il s'agit plutôt d'un transfert et d'une acquisition par intervention extérieure de cellules immunitaires compétentes. (57)

3.3. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont rentrées dans la pharmacopée depuis plusieurs années et elles ont révolutionné la prise en charge contre le cancer. Ces traitements vont cibler directement un récepteur ou un mécanisme tout en interagissant avec certaines cibles spécifiques de la tumeur par exemple. Le fait qu'il y ait des interactions avec d'autres cibles différencie ces traitements des chimiothérapies car celles-ci inhibent/détruisent juste les cellules. (57)

Les thérapies ciblées vont pouvoir agir à différents niveaux de la cellule :

- Sur les facteurs de croissance qui ont le rôle de transmettre les informations au sein de la cellule ;
- Sur les récepteurs qui ont le rôle de transférer l'information à l'intérieur de la cellule ;
- Sur des éléments directement dans la cellule. (57)

La figure 20 nous montre différents types de cibles que peuvent bloquer les thérapies ciblées. En fonction de l'endroit de la cellule où l'on veut agir, on va utiliser différents types de traitements :

- Les AcM vont agir en extracellulaire, sur les ligands, sur les récepteurs ;
- Les inhibiteurs enzymatiques vont agir en intracellulaire. (57)

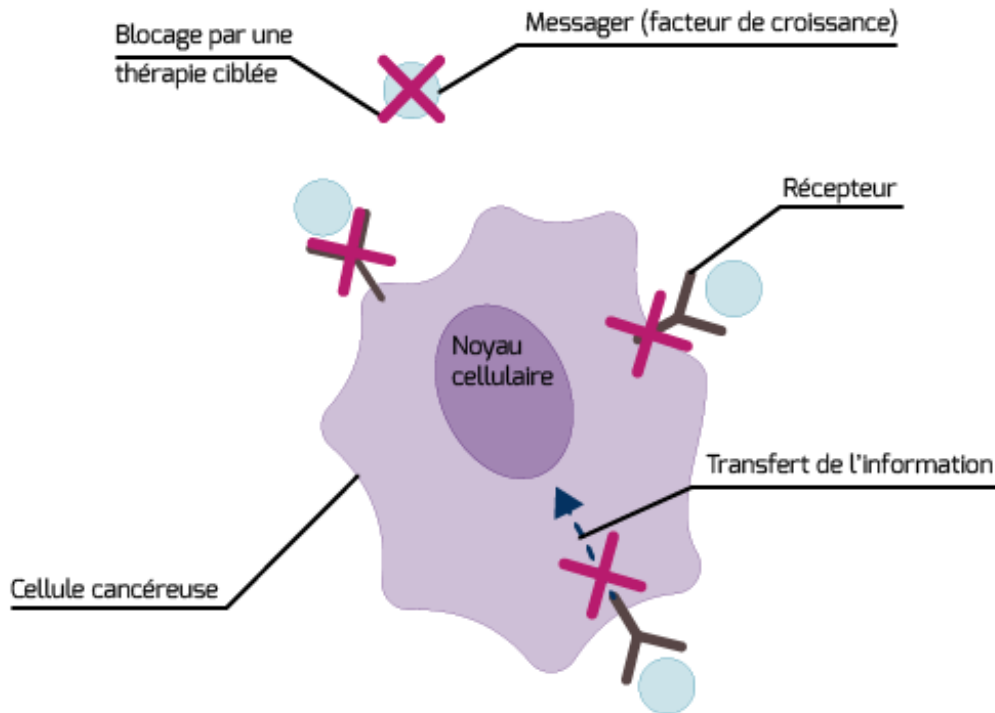


Figure 20 : Les différentes cibles où peuvent agir les anticorps monoclonaux (57)

Comme vu précédemment, il existe deux grandes classes de thérapies ciblées qui sont les inhibiteurs enzymatiques agissant à l'intérieur de la cellule afin de d'éviter sa reproduction, et les AcM qui eux vont agir à la surface de la cellule cible. Plus d'une trentaine de thérapies ciblées existent de nos jours. (58)

3.3.1. Inhibiteurs enzymatiques

Il existe de nombreux inhibiteurs enzymatiques dans le traitement par thérapies ciblées, comme les inhibiteurs de BRAF (protéine B-Raf), de PARP (Poly-ADP (Adénosine-DiPhosphate) Ribose Polymérase), de mTOR (*mechanistic Target Of Rapamycin*), etc. Dans la majorité des cas, les inhibiteurs enzymatiques inhibent la voie Tyrosine Kinase (TK) par compétition avec l'Adénosine TriPhosphate (ATP), ce qui produira donc une inhibition intracellulaire de la phosphorylation de la tyrosine et de la transduction intracellulaire du signal.

Les inhibiteurs enzymatiques sont considérés comme faisant partie des petites molécules avec un faible poids moléculaire, ce qui leur permet une atteinte assez facile des tumeurs, et la possibilité d'une administration par voie orale. Les inhibiteurs enzymatiques ont une Dénomination Commune Internationale (DCI) dont le suffixe se termine par « ib ». Ces

petites molécules ont une cible intracellulaire et vont inhiber les cascades d'activation à l'intérieur de la cellule cible. (59)

Comme exemple de cette classe de médicament, nous allons prendre un inhibiteur de la voie de Tyrosine Kinase (ITK), plus spécifiquement l'imatinib (GLIVEC®) qui est utilisé dans les leucémies, que ce soit les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) ou les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) avec chromosome Philadelphie (BCR-ABL) positif. Cet inhibiteur enzymatique va inhiber sélectivement la prolifération des cellules et va induire l'apoptose, autrement dit, la mort cellulaire dans les lignées cellulaires BCR-ABL positives. En effet, la LMC est due à une anomalie chromosomique, notamment une translocation entre les chromosomes 9 et 22, ce qui conduit à un raccourcissement du chromosome 22 (le chromosome Philadelphie), comme nous pouvons le voir sur la figure 21. (59)

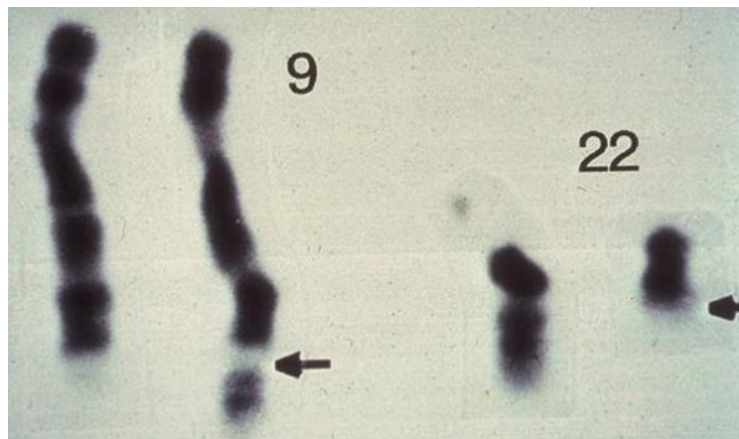


Figure 21 : Translocation entre les chromosomes 9 et 22 (59)

En plus de cette anomalie morphologique, une anomalie fonctionnelle, la formation du gène BCR-ABL sur le chromosome 22 va coder la protéine BCR-ABL (une oncoprotéine non régulée).

Comme nous pouvons le constater sur le schéma ci-dessous, figure 22, l'imatinib va agir directement au niveau cellulaire en inhibant la tyrosine kinase BCR-ABL évitant ainsi les cascades de réactions et l'effet mitogène. (61)

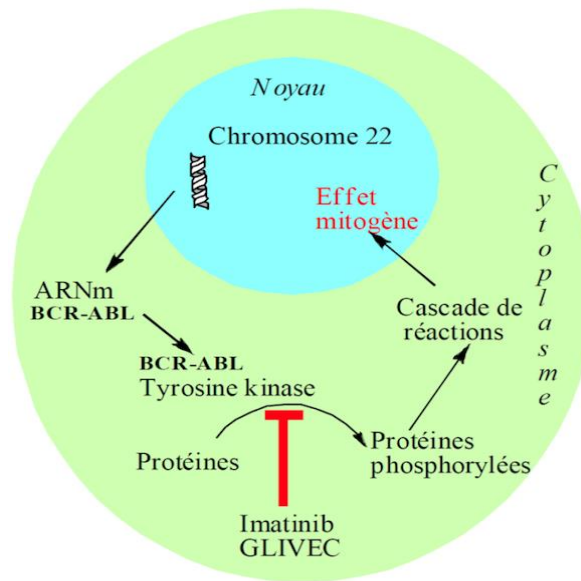


Figure 22 : Mécanisme d'action de l'imatinib (60)

Inconvénients des inhibiteurs enzymatiques :

Les inhibiteurs enzymatiques ont une toxicité assez limitante car ils provoquent des diarrhées, des problèmes dermatologiques comme de l'acné sévère, des syndromes mains-pieds c'est-à-dire une hyper-kératinisation de ces membres. Ce ne sont pas des traitements anodins, et ils doivent être utilisés qu'en dernier recours. Leur coût est élevé. (61)

3.3.2. Anticorps monoclonaux

Les AcM sont de grosses molécules, à la différence des médicaments de synthèse chimique. De par leur taille, ce sont des molécules complexes, et leur structure est très hétérogène. Leur procédé de fabrication est donc tout aussi compliqué et le recours au génie génétique et à la culture cellulaire est obligatoire. L'industrie pharmaceutique mise de plus en plus sur les thérapeutiques par AcM, cependant pour ce qui est de l'industrie française, on peut remarquer un retard dans ce domaine. En effet, sur tous les AcM vendus en France, aucun n'est produit dans ce même pays. On ne peut qu'admettre l'intérêt médical qu'apportent ces nouveaux traitements : il s'agit d'une véritable révolution scientifique, mais aussi économique.

Les AcM sont reconnaissables par leur suffixe « mab » qui découle de « *monoclonal antibodies* ». Ils se sont développés de plus en plus au cours de ces deux dernières décennies et sont en très grand nombre. Il a donc fallu trouver de nouveaux suffixes afin de

différencier au mieux ces AcM. En plus de leur suffixe constant « mab », on peut retrouver différentes classes AcM, comme le montre la figure 23. On retrouve :

- Les AcM « mo-mab » qui sont à 100% murins ;
- Les « xi-mab » qui sont chimériques c'est-à-dire murins et humains ;
- Les « zu-mab » qui sont humanisés c'est-à-dire à 90 % humains ;
- Les « u-mab » qui eux sont totalement humains. (62)

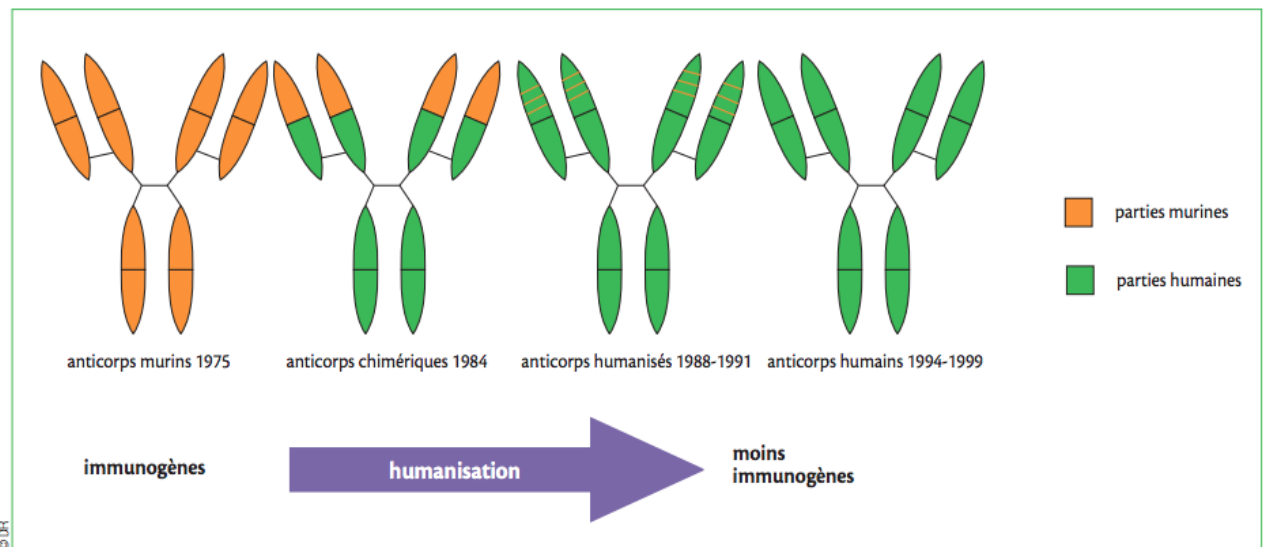


Figure 23 : Evolution des anticorps monoclonaux au cours des années (63)

Les différents AcM :

- « mo-mab » : 0 % humain

Les anticorps finissant avec le suffixe « mo-mab » sont entièrement d'origine murine, « mo » signifiant *mouse*. Les premières générations d'anticorps étaient des hybridomes de souris ou de rat. En effet, c'est grâce à la technique développée par Georges Kohler et Cesar Milstein en 1975 que les premiers AcM murins seront créés.

Alors que Kohler était stagiaire au laboratoire de Milstein en 1974, ils développent ensemble une cellule hybride qui résulte de la fusion, avec du polyéthylène glycol, entre une cellule de myélome qui peut proliférer en culture indéfiniment et un LB normal provenant de la rate d'une souris. Ces souris étaient préalablement immunisées avec une injection de globules rouges de mouton, substance connue pour entraîner une forte réponse immunogène, et ainsi capable de produire des anticorps de courte durée et spécifique d'une cible. Le schéma de la figure 24 explique la méthode de Kohler et Milstein.

Chaque hybridome aurait alors la croissance immortelle du myélome et la capacité de production d'anticorps des plasmocytes. Ainsi sont donc créés les premiers hybridomes qui produisent des AcM, qui seront clonés par la suite pour être utilisés à des fins thérapeutiques. Cette découverte aura valu à Milstein un prix Nobel en 1984. (64)

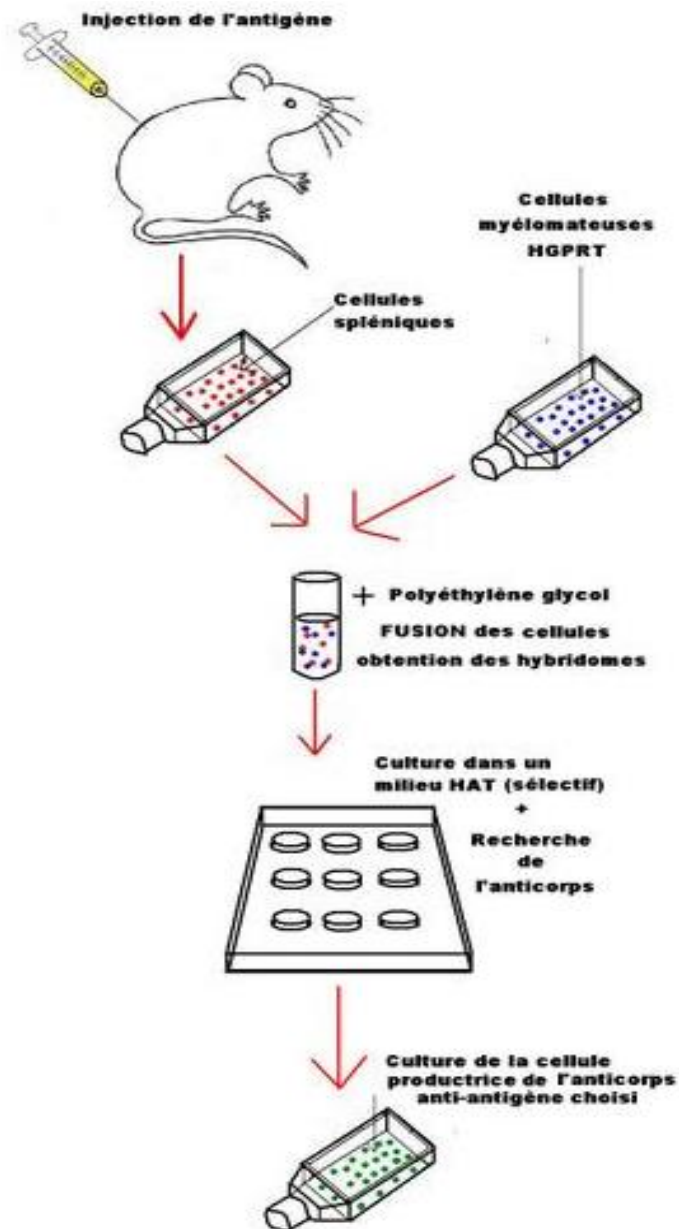


Figure 24 : Méthode de production des anticorps par Kohler et Milstein (65)

Comme exemple de cette classe, on peut citer l'ibritumomab tituxétan (ZEVALIN®) utilisé dans le cas de lymphomes folliculaires ou lymphomes non hodgkiniens à cellules B CD20+. C'est un anticorps monoclonal murin IgG1 recombinant qui sera donc spécifique de l'antigène CD20 des LB.

L'ibritumomab tituxetan va chercher les cellules qui ont un récepteur CD20 sur les cellules malignes mais aussi sur les cellules matures normales car il est radiomarqué. Lorsqu'il trouve une cellule avec un récepteur CD20, il va s'y lier et délivrer un rayonnement (gamma ou bêta) qui améliorera la destruction des anticorps. Les cellules B immatures ne possèdent pas de récepteur CD20 donc les cellules B matures pourront récupérer 9 mois après le traitement. Au préalable, en pratique, il faut administrer du rituximab (RITUXAN®) avant le ZEVALIN® pour éliminer la plupart des LB normaux et avoir une concentration plus élevée sur les cellules tumorales.

Cependant, les anticorps murins vont induire des anticorps HAMA (« *Human Anti Mouse Antibodies* »), qui vont réduire l'efficacité des AcM mais en plus engendrer des effets indésirables de par la formation de complexes immuns, tels que des réactions allergiques ou encore des chocs anaphylactiques. (66)

➤ « xi-mab » : 60 à 70 % humain

Les anticorps finissant avec le suffixe « xi-mab » sont chimériques, c'est-à-dire murin et humain. Ils sont mis en place dans les années 1984, et correspondent à la fusion :

- Du gène codant les régions constantes d'une Ig humaine ;
- Et du gène codant la région variable d'un anticorps monoclonal murin.

Ces anticorps chimériques ont la possibilité d'interagir avec les cellules humaines et préservent une affinité et une spécificité équivalentes aux anticorps murins d'origine. De plus, on va avoir une augmentation de la demi-vie de l'anticorps monoclonal qui était avant d'environ 20 heures et qui maintenant est de plusieurs jours. La tolérance est améliorée et le risque limité puisque l'on diminue la réponse HAMA.

Un exemple de cette classe serait l'infliximab (REMICADE®) qui est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 utilisé notamment dans la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis en plaques, les rectocolites hémorragiques et la maladie de Crohn. L'infliximab va se lier avec une forte affinité au TNF- α qui est une cytokine ayant des propriétés pro-inflammatoires et qui peut donc conduire à des inflammations chroniques si elle est trop exprimée. (67)

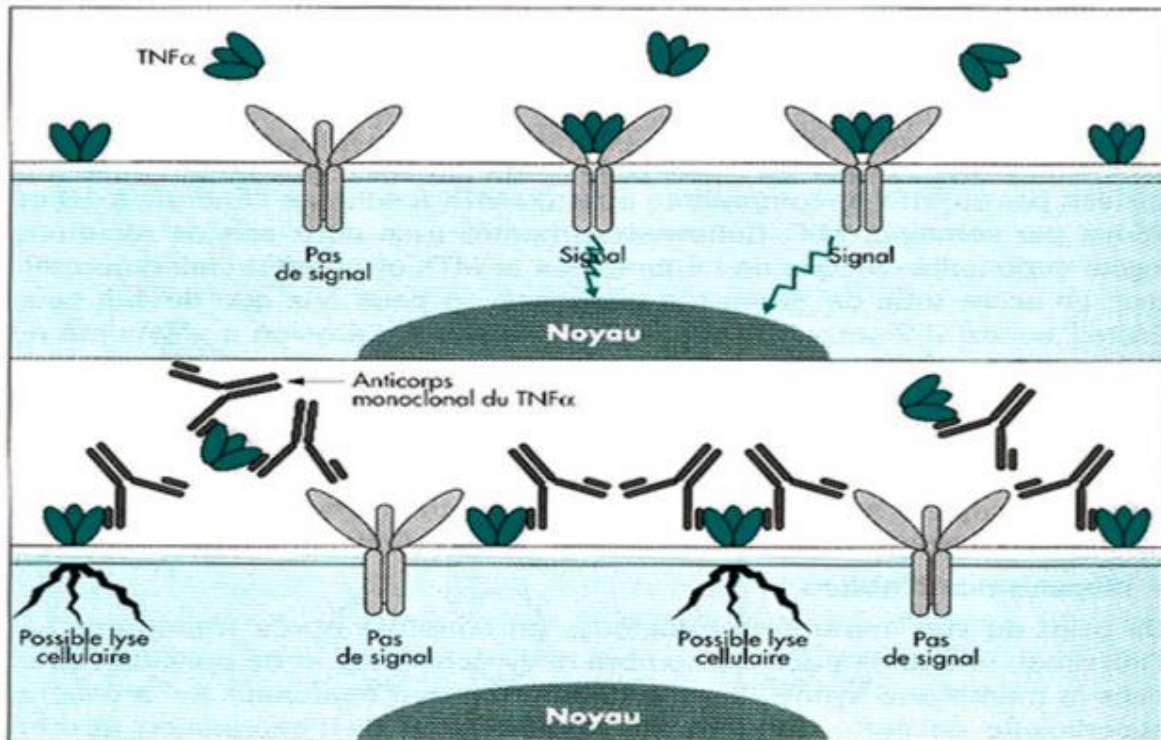


Figure 25 : Mécanisme d'action de l'infliximab (67)

On peut voir, sur le haut du schéma de la figure 25 ci-dessus, que le contact entre le TNF- α et ses récepteurs va déclencher l'activation cellulaire. Sur le bas du schéma, l'infliximab, qui est donc un anti-TNF- α , va se fixer sur le TNF- α directement afin de le détruire, ou alors sur le TNF- α membranaire et ainsi, les anticorps anti-TNF- α pourront entraîner la lyse de la cellule. (68)

- « zu-mab » : > 90 % humain

Les anticorps finissant avec le suffixe « zu-mab » sont humanisés, c'est-à-dire qu'il n'y a presque plus de partie murine. En effet, pour augmenter la partie humaine, un nouveau progrès a été effectué. Ainsi, les régions **hypervariables** de l'IgG humaine, représentées sur la figure 26 ci-dessous, sont remplacées par celles de l'anticorps monoclonal de souris.

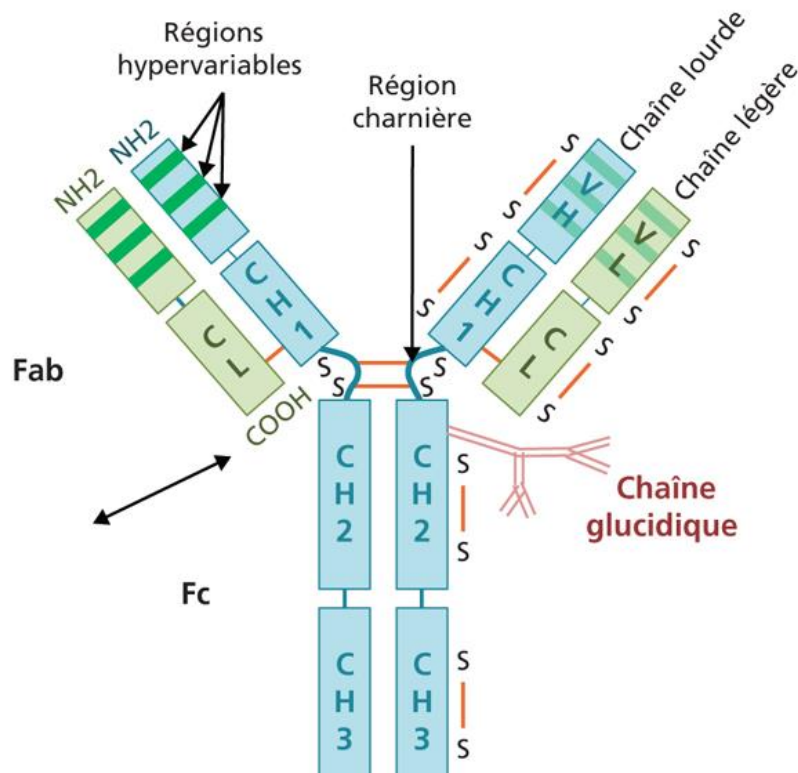


Figure 26 : Schéma montrant les régions hypervariables d'un anticorps (69)

Grâce à cela, l'IgG humaine gardera la spécificité de l'anticorps monoclonal murin. Ils ont été produits dans les années 1990. De par leur structure, on aura beaucoup moins de réponses immunes anti-souris (HAMA) mais on peut parfois constater une baisse d'efficacité due à une affinité moins forte de l'anticorps humanisé. (70)

Comme exemple, on peut donner le trastuzumab (HERCEPTIN®), un anticorps monoclonal humanisé recombinant IgG1 qui est utilisé contre une tumeur, en particulier le cancer du sein HER2 (une protéine) positif mais aussi dans les cancers gastriques métastatiques. En cas de cancer du sein, on peut observer une surexpression, dans 30 % des cancers primitifs du sein, d'un facteur de croissance épidermique humain, le HER2. Le trastuzumab va se lier avec une forte affinité et une forte spécificité au sous-domaine IV du domaine extracellulaire HER2. On peut voir sur le schéma de la figure 27, qu'en l'absence d'HERCEPTIN®, l'HER2 est capable de recevoir des signaux de croissance qui entraînent une croissance incontrôlée des cellules cancéreuses. A l'inverse, lorsque l'on instaure un traitement par HERCEPTIN®, les cellules se lient à HER2 et les signaux de croissance et de survie sont coupés et les cellules cancéreuses vont arrêter de se diviser ou mourir. (70)

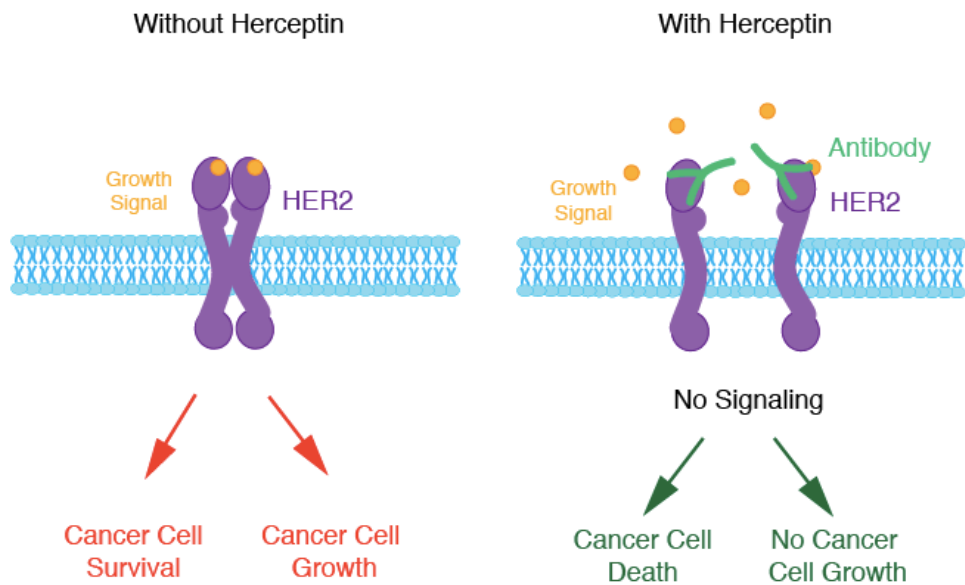


Figure 27 : Action du trastuzumab sur les cellules cancéreuses (71)

- « u-mab » : 100 % humain

Les anticorps finissant avec le suffixe « u-mab » sont totalement humains et biocompatibles. Les méthodes pour d'obtenir de tels anticorps se sont améliorées au fur et à mesure des années. Ainsi, nous sommes passés de la technique des hybridomes à la technologie de l'ADN (Acide Désoxyribonucléique) recombinant, la technique du « *phage display* » (décrite ci-dessous) ou encore le recours à l'utilisation de souris transgéniques. Le « *phage display* » et les souris transgéniques sont les dernières méthodes utilisées de nos jours. (72)

- Le « phage display »

Cette technique, mise au point par Georges Smith, a vu le jour en 1985 et est depuis un outil très utilisé.

Le « phage display » consiste à utiliser des virus, des phages qui seront capables, après manipulation génétique, d'exprimer des anticorps à leur surface. Pour cela, il faudra sélectionner *in vitro* des domaines variables et constants humains et spécifiques à partir de banques immunes et ainsi créer des hybridomes. Les répertoires de molécules sont construits à partir d'animaux immunisés. Etant donné que cette méthode est *in vitro*, les conditions de sélection pourront être très contrôlées. Les phages filamenteux vont pouvoir exprimer, à leur surface, des peptides, des protéines ou des fragments d'anticorps. L'hybride ADN comporte le gène du phage et le gène d'intérêt. Il va ensuite être inséré dans une bactérie et va être modifié par cette même bactérie. Le « *phage display* » est un outil

puissant pour analyser la structure et la fonction de molécules. De nombreuses applications peuvent en découler et sont développées dans de nombreux laboratoires.

George Smith et Gregory Winter furent récompensés en 2018, par le prix Nobel de chimie, pour leur invention du procédé « *phage display* ». (65)

➤ Souris transgéniques

L'utilisation de souris transgéniques est une technique en développement. On va remplacer les gènes codants les Ig murines par ceux codants pour les Ig humaines. Ensuite, après immunisation avec un antigène choisi, on va pouvoir recueillir directement des anticorps humains. (65)

Comme exemple de cette famille, on peut citer l'**éréniumab (AIMOVIG®)** dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois (JMM) dont nous verrons le mécanisme d'action plus tard. (73)

En autre exemple, on peut présenter le panitumumab (VECTIBIX®). Le panitumumab est donc un anticorps monoclonal humain IgG2 recombinant et qui va se lier avec une forte affinité et spécificité à l'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) humain. Ce traitement est utilisé pour les patients souffrant d'un cancer colorectal métastatique exprimant le gène KRAS (*Kirsten Rat Sacrome*). (72)

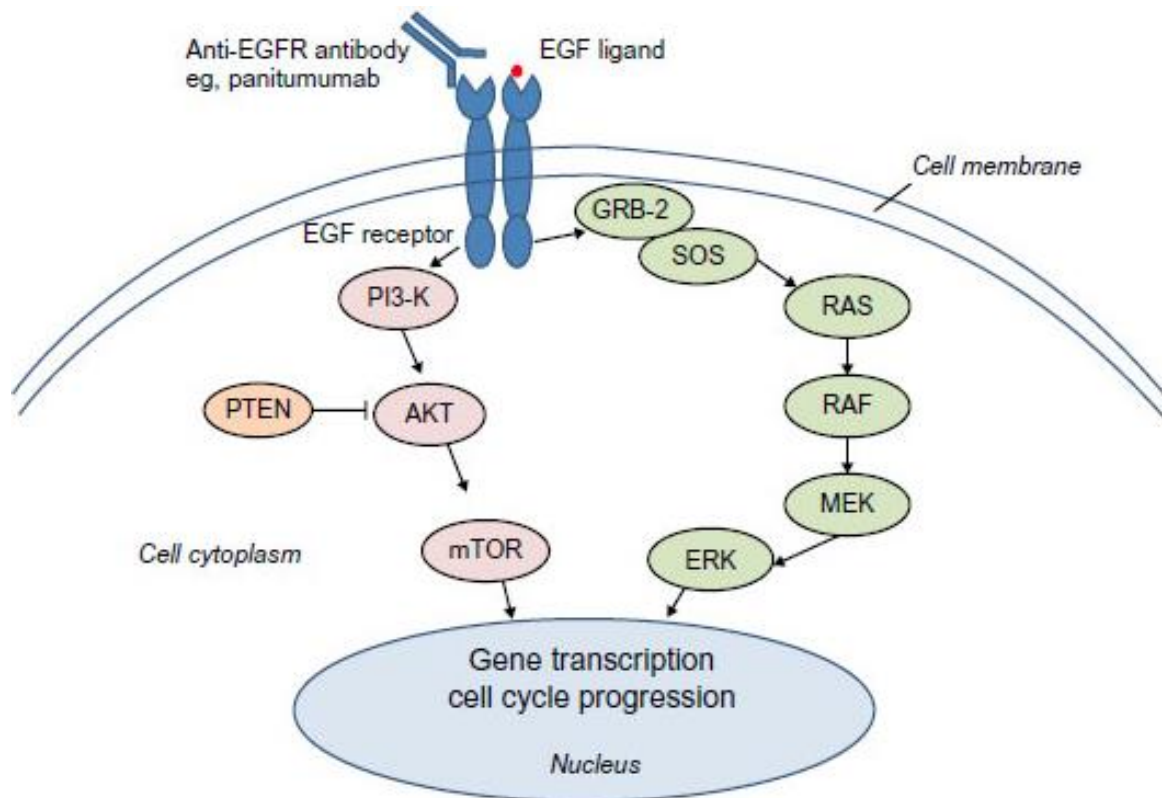


Figure 28 : Mécanisme d'action du panitumumab (72)

Lors d'un cancer colorectal métastatique, l'activation de l'EGFR va provoquer une cascade de signalisation avec la voie des protéines kinases et la voie des phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). Le panitumumab va se lier au domaine **extracellulaire** de l'EGFR et inhiber l'activation de la cascade de signalisation provoquée par l'EFG comme le montre la figure 28 ci-dessus. (72)

Inconvénients des AcM :

Les AcM ont une masse moléculaire élevée, leur usage est donc limité aux cibles extracellulaires. Une allergie peut apparaître en réponse immunitaire à l'injection de l'anticorps. Leur coût reste très élevé et ces AcM exigent donc une **définition sévère de l'indication thérapeutique**. Comme pour les inhibiteurs enzymatiques, les traitements par AcM sont de plus en plus utilisés mais ne doivent pas être banalisés. (67)

4. NOUVELLE THERAPEUTIQUE DU TRAITEMENT DE LA MIGRAINE : ERENUMAB (AIMOVIG®)

Comme vu précédemment, un grand nombre de personnes est concerné par la migraine, avec environ 15 % de la population mondiale et environ 12 % des français. Malheureusement, les traitements existants ne suffisent pas toujours pour soulager efficacement les patients. La migraine est une pathologie qui altère fortement la qualité de vie des personnes qui en sont atteints. Les recherches sur de nouveaux antimigraineux ont révélé l'intérêt des AcM et notamment ceux qui vont être dirigés spécifiquement sur le neuropeptide CGRP.

Nous allons nous intéresser à un nouveau traitement par immunothérapie dans la prévention des crises migraineuses, l'**érenumab (AIMOVIG®)**.

AIMOVIG®, représenté sur la figure 29, commercialisé suite à la collaboration des laboratoires Novartis (Suisse) et Amgen (Etats-Unis), dispose d'une AMM depuis le **26 juillet 2018** selon une procédure centralisée européenne en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 JMM. Il s'administre en injection sous-cutanée (SC) toutes les 4 semaines. (73)



Figure 29 : AIMOVIG® (73)

4.1. Commercialisation d'AIMOVIG®

Nous allons faire quelques rappels sur les AMM et le chemin pour y arriver.

L'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est responsable de la délivrance des AMM des médicaments au niveau national et l'*European Medicines Agency* (EMA), qui est implantée à Londres, est quant à elle responsable de la délivrance des AMM des médicaments au niveau européen. (74)

4.1.1. Le parcours du médicament

Tout d'abord, la première phase pour la mise sur le marché d'un nouveau médicament est la phase de recherche et de développement. Cette dernière est très longue, généralement entre 10 à 15 ans. Elle comporte des tests, notamment des tests précliniques, des essais cliniques et le développement industriel (mode d'administration et de conditionnement). L'ANSM va autoriser ou non les essais en fonctions de différents facteurs (le lieu de réalisation, les modalités des différents tests).

Cette frise chronologique, représentée sur la figure 30, résume les étapes et le temps nécessaire à un nouveau produit pour obtenir l'AMM. (75)

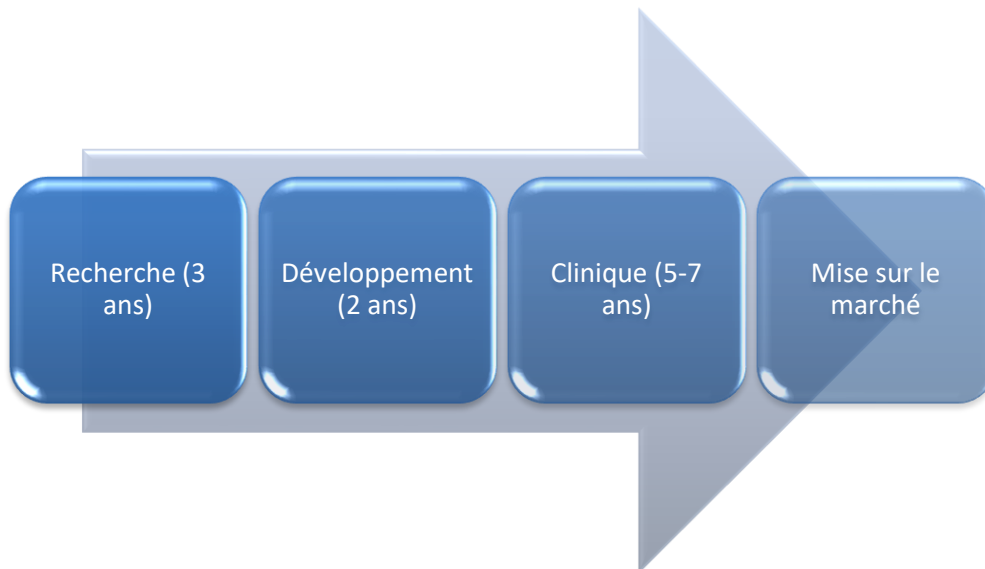


Figure 30 : Les différentes étapes précédant la mise sur le marché d'un médicament (76)

4.1.2. Dossier d'AMM

Les informations apportées par la première phase vont être recueillies pour élaborer un dossier de demande d'AMM qui sera envoyé par le laboratoire fabriquant le médicament, qui ne peut évidemment pas être commercialisé sans avoir d'AMM. Après avoir évalué très scrupuleusement la demande selon des critères de qualité, scientifiques, de sécurité, etc., le dossier peut soit :

- Avoir un avis favorable ;
- Faire face à une demande de complément d'information ;
- Avoir un avis défavorable de la part du directeur général de l'ANSM.

Autrement, une procédure communautaire de demande d'AMM peut être demandée si le produit est innovant et/ou destiné à plusieurs états membres de la communauté européenne. L'ANSM est dans ce cas l'état rapporteur ou référent pour la France. (77)

4.1.3. Après l'obtention de l'AMM

Lorsqu'un médicament obtient l'AMM, elle s'accompagnera du Résumé des Caractéristiques du Produit et de la notice pour le patient.

L'AMM pourra être suspendue ou retirée à tout moment (article R-5139 du Code de la Santé Publique (CSP)) si les conditions préétablies ne sont pas respectées. Une nouvelle demande d'AMM pourra aussi être demandée par le laboratoire pour de nouvelles indications thérapeutiques sur le même produit.

Malgré l'obtention de l'AMM, le nouveau produit restera sous surveillance continue. La veille sanitaire comporte la pharmacovigilance et la réévaluation du Service Médical Rendu (SMR) tous les 5 ans par la Haute Autorité de Santé (HAS). En effet, le rapport bénéfices/risques sera quantifié dans le temps pour identifier des potentiels nouveaux effets indésirables ou mesurer ceux déjà connus.

Des plans de gestion des risques (PGR) ont été mis en place depuis 2005, et font partie du dossier d'AMM. Ils peuvent aussi être mis en place après la survenue de changements significatifs sur le médicament, comme une nouvelle indication ou une nouvelle voie d'administration, ou encore un nouveau dosage. Cette gestion va permettre de mieux prévenir les risques qui pourraient découler suite à la commercialisation d'une nouvelle molécule et si besoin, assurer des mesures supplémentaires de surveillances pour un nouveau produit (exemple : une pharmacovigilance renforcée sur certains risques). (77)

4.1.4. Caducité des AMM et des enregistrements

Il est bon de savoir que les AMM deviennent caduques par le directeur Général si l'obtention de celle-ci n'est pas suivie d'une mise sur le marché du médicament sur le territoire national dans les 3 années qui suivent la délivrance de l'AMM. En effet, le principe de caducité suit le Règlement de la communauté européenne (CE) n°726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments humains et ceux à usage vétérinaire.

La caducité de l'AMM d'un médicament est valable aussi si ce médicament n'est plus sur le marché pendant 3 années consécutives. (78)

D'après un échange direct avec le laboratoire Novartis, il m'a été confirmé qu'AIMOVIG® ne serait pas concerné par une éventuelle caducité étant donné qu'il est commercialisé dans au moins un des pays de l'union européenne.

4.1.5. AIMOVIG®

L'AIMOVIG® a obtenu une **AMM aux Etats-Unis le 17 mai 2018** par la FDA, pour le traitement préventif de la migraine chez l'adulte. Ce nouveau médicament est commercialisé conjointement par les laboratoires Novartis et Amgen. **L'EMA délivrera le 26 juillet 2018**, soit quelques mois après la FDA, une AMM européenne n° : EU/1/18/1293/001-006 au médicament AIMOVIG® pour l'indication « prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 JMM ».

Cette autorisation européenne fut en effet délivrée car l'efficacité d'AIMOVIG® fut prouvée pour les patients souffrant de migraine au moins 4 jours par mois et seulement ces patients. Les bénéfices de ce traitement ont été estimés supérieurs à ses risques, sachant que les effets indésirables d'intensité légère à modérée sont des réactions au site d'injection, une constipation, des spasmes musculaires et des démangeaisons. (79)

4.2. **Caractéristiques du produit**

4.2.1. Composition et forme pharmaceutique

L'AIMOVIG® existe sous plusieurs formes et dosages :

- Il existe l'AIMOVIG® dosé à 70 mg en solution injectable en seringue pré-remplie, représentée figure 31, ou au même dosage, l'AIMOVIG® en stylo pré-rempli comme

le montre la figure 32 ;

- Il existe aussi, l'AIMOVIG® dosé à 140 mg en solution injectable en seringue pré-remplie ou en stylo pré-rempli.

Chaque seringue ou stylo pré-rempli de 70 mg contient 70 mg d'érénumab et chaque seringue ou stylo pré-rempli de 140 mg contient évidemment 140 mg d'érénumab. (80)

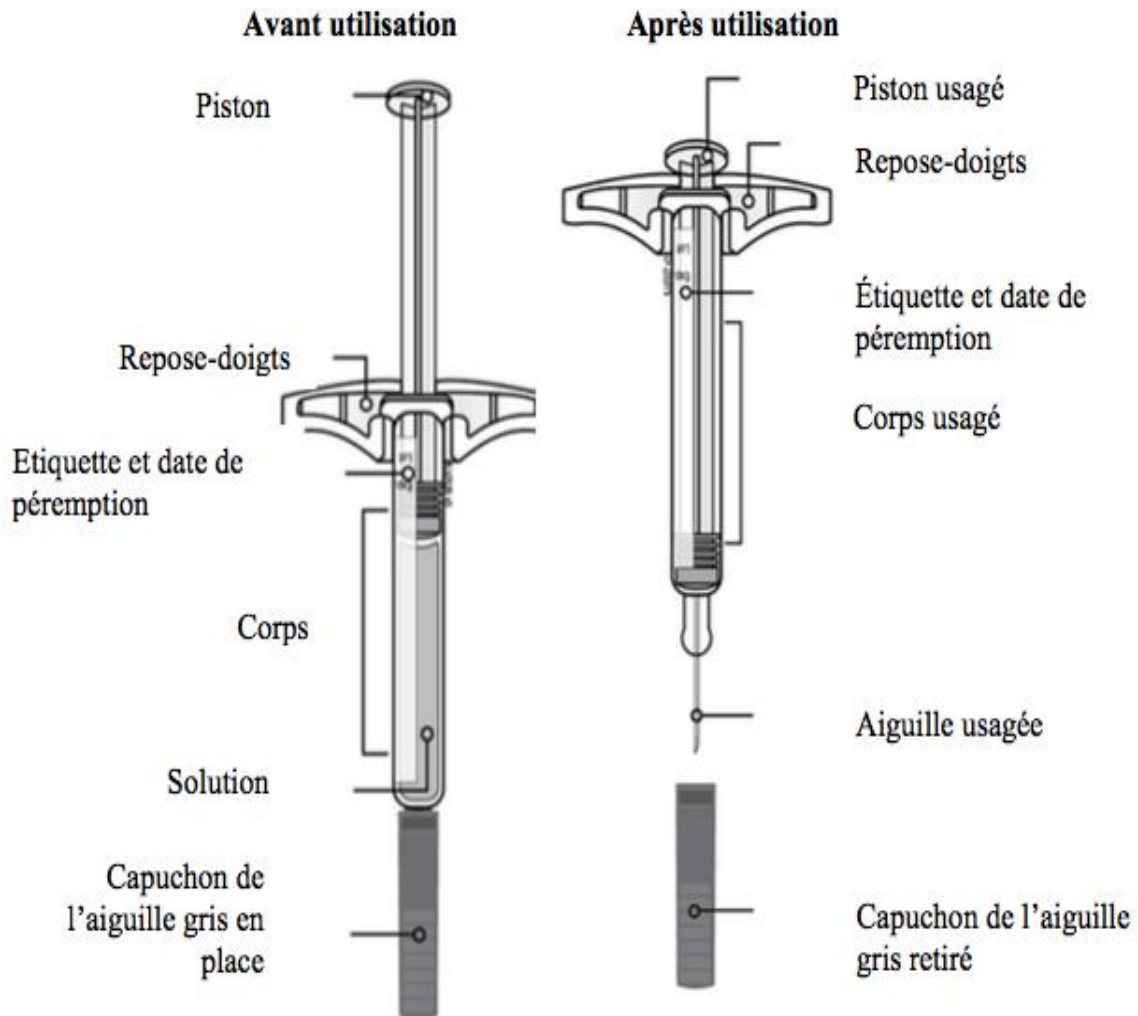


Figure 31 : Seringue pré-remplie d'AIMOVIG® (80)

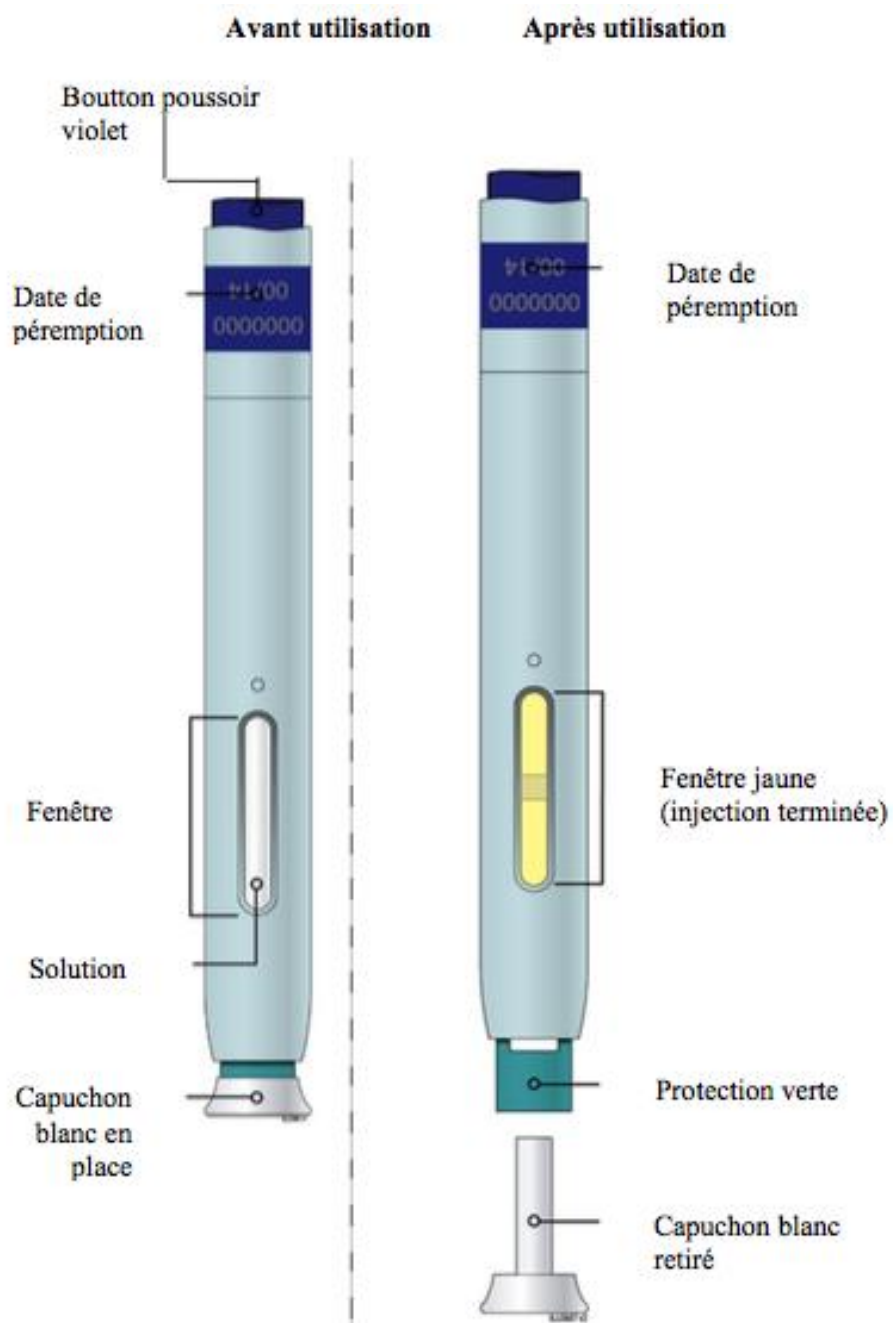


Figure 32 : Stylo pré-rempli d'AIMOVIG® (81)

Les excipients utilisés sont le saccharose polysorbate 80, l'hydroxyde de sodium qui sert à l'ajustement du pH, l'acide acétique glacial et l'eau pour préparations injectables. Que ce soit en solution injectable pré-remplie ou en stylo pré-rempli, l'AIMOVIG® doit être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Une fois sorti, il sera utilisé dans les 14 jours suivants et sera conservé à température ambiante (25°C). S'il est exposé à une température supérieure ou un délai supérieur à 14 jours, il sera jeté. (80)

L'érénumab, comme sa terminaison l'indique, est un anticorps monoclonal complètement humain. Il est de type IgG2. Il est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Cet anticorps monoclonal a une grande affinité pour le récepteur lié au gène de la calcitonine. Il est composé de deux chaînes lourdes contenant chacune 456 acides aminés et deux chaînes légères lambda contenant chacune 216 acides aminés. Son poids moléculaire est approximativement de 150 kDa. La solution pour injection SC est limpide à opalescente, incolore à jaune pâle. (80)

4.2.2. Informations cliniques

➤ Indications thérapeutiques

En France, le traitement par érénumab (AIMOVIG®) est instauré en prophylaxie de la migraine à des patients qui ont au moins 4 JMM. Pour ce qui est de l'indication concernée par la demande de remboursement, elle est plus restreinte que celle de l'AMM. En effet, l'indication pour le remboursement concerne les patients qui souffrent de migraine sévère, c'est-à-dire ayant au moins 8 JMM, et étant en échec pour au moins deux traitements prophylactiques antérieurs. Cette population comprend des patients avec une migraine épisodique à haute fréquence (MEHF) qui se caractérise par la présence de 8 à 14 JMM et des patients avec une migraine chronique qui se caractérise par au moins 15 jours de céphalées par mois, dont au moins 8 jours répondant aux critères diagnostiques de la migraine et cela pendant plus de 3 mois. D'après Novartis, la population cible serait estimée à environ 50 000 patients. (80)

➤ Modalités de prescription et posologie

L'AIMOVIG® doit être prescrit et instauré par un médecin spécialiste en neurologie dans le diagnostic et dans le traitement de la migraine (prescription restreinte au médecin spécialiste, pas de renouvellement possible par le médecin généraliste).

On recommande une dose de 70 mg ou de 140 mg d'érénumab tous les mois. La plupart des patients traités par AIMOVIG® montrent une réponse clinique dans les 3 mois suivant la première injection. Pour ceux qui n'auraient pas présenté de réponse, il est conseillé d'interrompre le traitement.

Aucune étude n'a été faite chez les patients âgés (> ou = à 65 ans) étant donné que la **pharmacocinétique de ce médicament n'affecte pas l'âge**. Pour les patients insuffisants rénaux ou hépatiques légers à modérées, aucune adaptation de la posologie ne sera nécessaire.

Pour l'instant ce traitement n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans par manque de données mais son étude est en cours. (80)

➤ Mode d'administration

Le traitement par érénumab est injecté par voie SC. Il peut être administré par le patient lui-même ou une autre personne de son choix après une formation sur la méthode. L'injection doit être effectuée, comme le montre la figure 33, soit au niveau du ventre (environ 5 cm autour du nombril), soit sur la cuisse, soit sur la région externe du bras (partie supérieure). Comme tout traitement injectable, les sites d'injections seront nettoyés avant l'injection avec un tampon d'alcool. Il ne faut pas que le patient choisisse une zone où la peau est sensible, rouge, dure, abimée, avec des cicatrices ou encore des vergetures. De plus, les sites d'injections devront être alternés à chaque utilisation. Chaque seringue devra être à usage unique et tout le contenu sera délivré (il en est de même pour les stylos). (80)

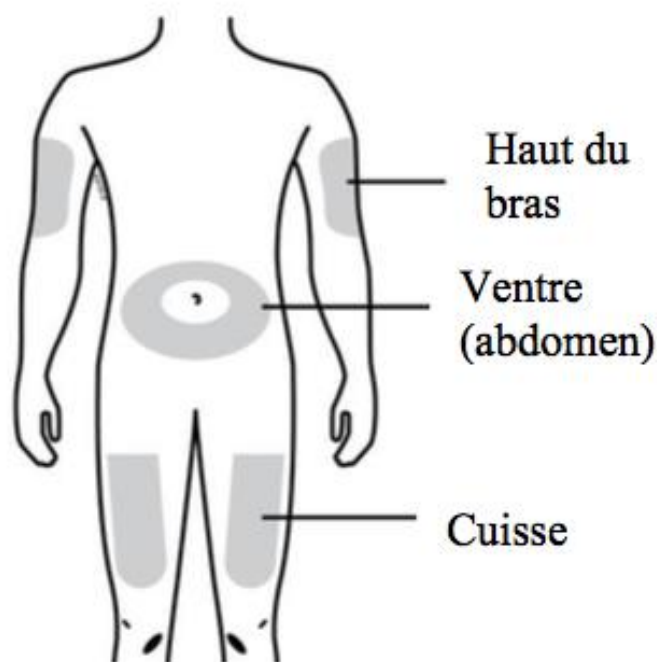


Figure 33 : Zones recommandées pour l'injection d'AIMOVIG® (81)

Pour ce qui est de l'injection en elle-même, le patient devra retirer le capuchon dans l'axe du stylo, et une fois retiré, l'administration du médicament devra être effectuée dans un délai de 5 minutes. Pour injecter le produit, il faudra soit utiliser la méthode pour l'étirement, qui consiste à écarter la peau entre le pouce et les autres doigts, soit la méthode pour le pincement, qui consiste à pincer la peau. La figure 34 nous montre ces deux méthodes. (80)

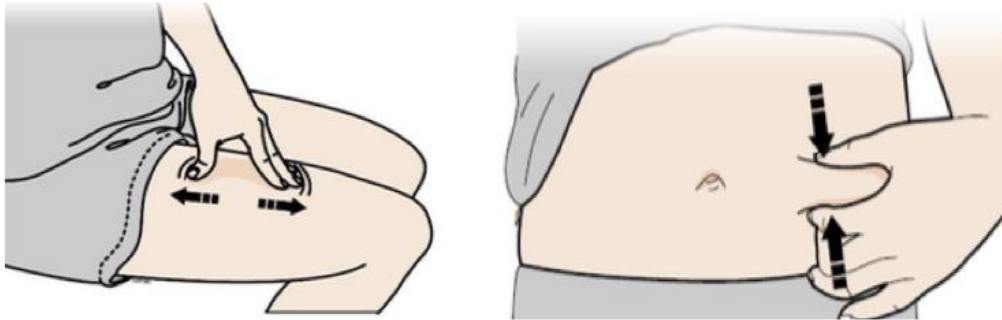


Figure 34 : Méthode pour l'étirement pincement et méthode pour le pincement (80)

Une fois la peau étirée ou pincée, il faudra faire l'injection avec un angle de 90 degrés. En appuyant sur le bouton poussoir, on peut entendre un « clic » comme le montre la figure 36. A ce moment, le patient (ou la personne faisant les soins), pourra retirer le doigt du bouton poussoir mais il faudra continuer à appuyer sur la peau car l'injection peut durer plusieurs secondes (environ 15 secondes). (80)

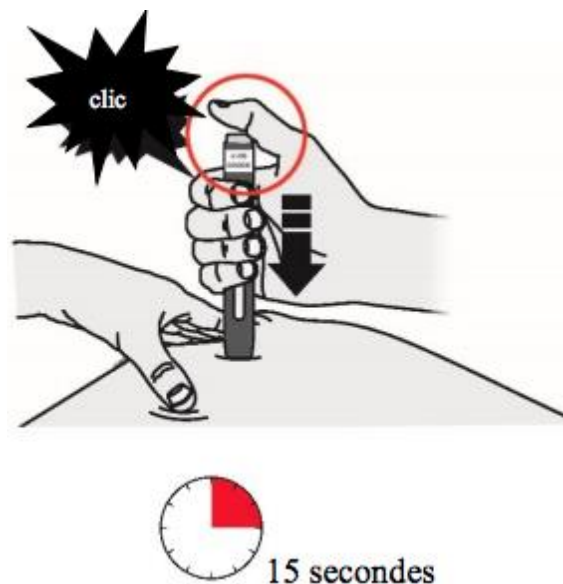


Figure 35 : Injection SC à un angle de 90° (81)

Une fois l'injection terminée, la fenêtre d'AIMOVIG® passe au jaune comme le montre la figure 36, et un second clic se fera entendre.

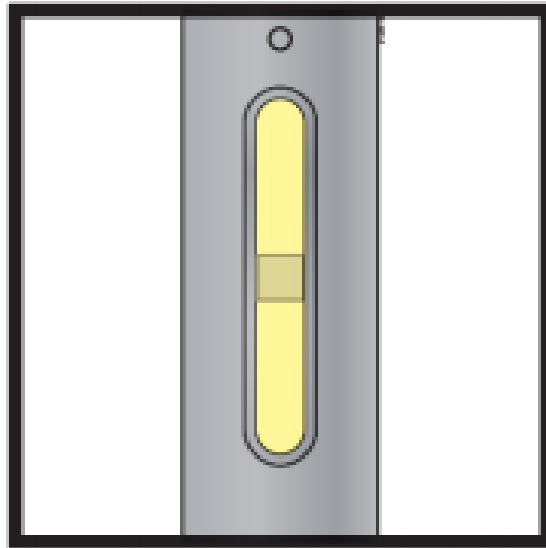


Figure 36 : Fenêtre jaune représentant la fin de l'injection d'AIMOVIG® (80)

Après utilisation, il faut que le stylo ou la seringue soient jetés, ainsi que leurs capuchons. Le patient ne devra pas jeter ces objets dans les déchets domestiques, mais les jeter dans des collecteurs pour objets tranchants, des boîtes à aiguilles pour les Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux (DASRI), comme celui figure 37. Ces collecteurs pourront être demandés et ramenés gratuitement à la pharmacie. (80)

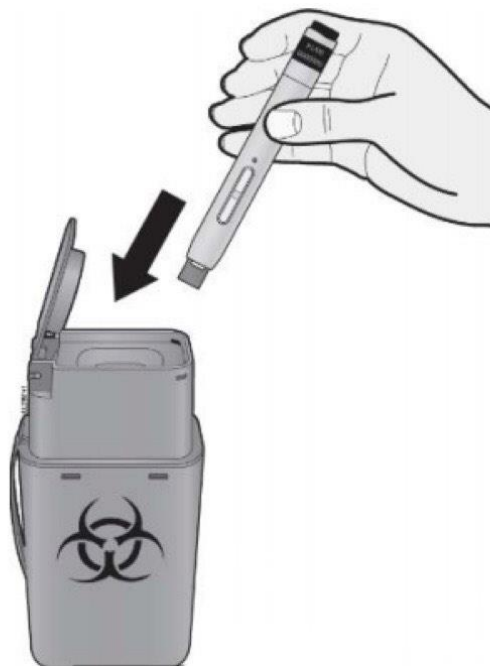


Figure 37 : DASRI (80)

➤ Contre-indications et précautions d'emploi

La seule contre-indication à AIMOVIG® est l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Une mise en garde particulière est à prendre en compte pour les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères par manque d'études cliniques.

Les patients sensibles aux latex devront être prévenus que le bouchon de la seringue ou du stylo d'AIMOVIG® va contenir du latex de caoutchouc. (80)

➤ Interactions médicamenteuses

Aucune interaction n'est à déclarer. (80)

➤ Fertilité, grossesse, allaitement

L'utilisation d'AIMOVIG® chez la femme enceinte n'est pas recommandée par manque de données. Pour ce qui est de l'allaitement, il n'est pas recommandé non plus lors de la prise de ce médicament, les IgG humaines étant excrétées dans le lait maternel les premiers jours suivant la naissance, mais pourra éventuellement être envisagé en cas de besoin clinique.

Les études ne montrent pas d'impact sur la fertilité féminine ou masculine. (80)

➤ Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents, qui concernent plus d'un patient sur 100, sont, dans le cas de l'AIMOVIG® :

- Une réaction d'hypersensibilité avec des éruptions cutanée ;
- Un œdème, des réactions au site d'injection ;
- Une constipation ;
- Un prurit ;
- Des spasmes musculaires. (80)

Le tableau 4 résume les effets indésirables les plus fréquents. Evidemment, si un effet indésirable est remarqué, il devra être déclaré à l'ANSM ou alors à un professionnel de santé, comme pour n'importe quel autre médicament.

Tableau 4 : Effets indésirables les plus fréquents d'AIMOVIG® (80)

Classe de systèmes d'organes	Événement indésirable Terme préférentiel	Catégorie de fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant éruption cutanée, gonflement/cedème et urticaire	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Constipation	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit ^a	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Spasmes musculaires	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection ^b	Fréquent
^a Le prurit inclut les termes préférentiels prurit généralisé, prurit et éruption pruritique. ^b Voir rubrique « Réactions au site d'injection » ci-dessous.		

➤ Propriétés pharmacologiques

L'Érenumab est un médicament faisant parti de la classe des analgésiques, antimigraineux.

Mécanisme d'action :

L'Erenumab (AIMOVIG®) est un anticorps monoclonal qui a pour cible les récepteurs du CGRP. Pour rappel, le CGRP est un neuropeptide impliqué dans plusieurs phénomènes douloureux et il a un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la migraine. En effet, la dépolarisation corticale responsable d'une libération sérotoninergique et de vasodilatation avec stimulation des fibres du nerf trijumeau sera responsable d'un relargage important de CGRP. Les fibres distales sensibles du nerf trijumeau convergent toutes vers un relais, que l'on appelle ganglion trigéminal, avant d'entrer dans le tronc cérébral. Ce ganglion trigéminal est pourvu de nombreux récepteurs au CGRP. L'érenumab (AIMOVIG®) va donc entrer en compétition avec ce neuropeptide, saturer les récepteurs au CGRP et ainsi limiter le phénomène douloureux. Par ailleurs, le CGRP étant elle-même une substance avec des propriétés vasodilatatrices, l'érenumab va limiter le phénomène d'auto-entretien de la douleur par vasodilatation et stimulation des fibres nerveuses. On peut aussi se poser la question de pourquoi inhiber le neuropeptide CGRP plutôt que les autres. Il a été montré que lors d'un accès douloureux de migraine, il existe un relargage veineux local important de CGRP, contrairement aux autres neuropeptides qui eux, ne sont pas ou peu augmentés.

(82)

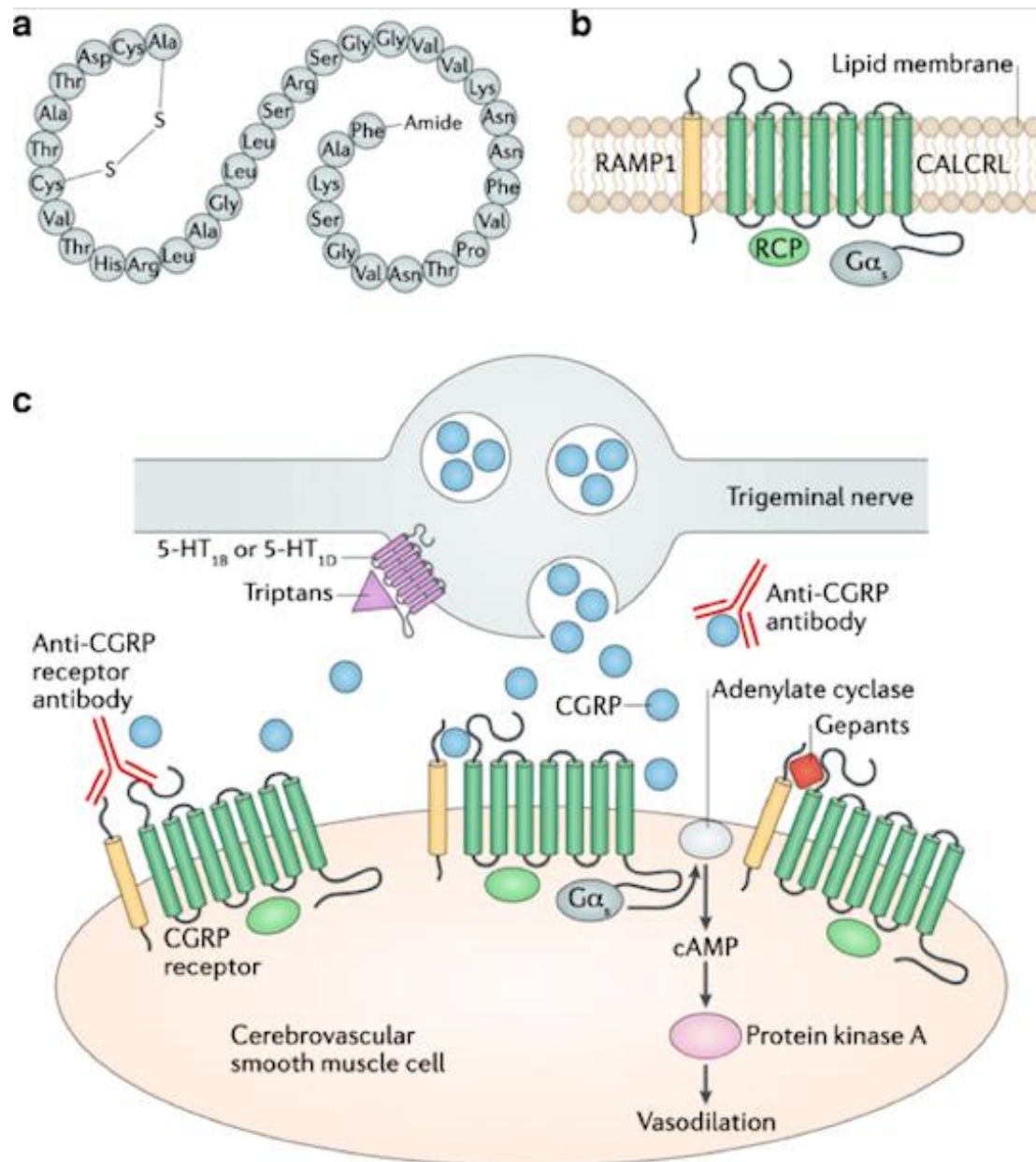


Figure 38 : Mécanisme d'action de l'Erenumab (91)

Sur le schéma ci-dessus, figure 38, on peut voir en haut à gauche la séquence d'acide aminé qui compose le neuropeptide CGRP (a). En haut à droite, la structure du récepteur CGRPR est représentée (b). Le récepteur CGRP est une structure complexe qui se compose :

- D'un récepteur à 7 domaines couplé à une protéine G que l'on appelle *Calcitonine Like Receptor* (CLR) ;
- D'un récepteur à un seul domaine transmembranaire qui se nomme *Receptor Activity Modulating Protein 1* (RAMP1) ;

- D'une protéine intracellulaire qui se nomme *CGRP-Receptor Component Protein* (RCP) et qui permet de rendre ce complexe fonctionnel. En effet, la protéine RCP permet l'interaction entre le complexe CLR/RAMP1 et la protéine G par un mécanisme encore inconnu, et permet ainsi la transduction du signal.

Sur le bas du schéma (c), on peut voir la libération du neuropeptide CGRP sur son récepteur. L'association du CGRP au complexe CLR/RAMP/RCP permet de faire rentrer l'adénylate cyclase en intra-cellulaire, ce qui implique la production d'AMP (Adénosine MonoPhosphate) cyclique qui active une protéine Kinase elle-même à l'origine de la vasodilatation des artères méningées.

Tout le principe de l'érénumab est de bloquer la fixation du CGRP sur son récepteur : il s'agit donc d'un anticorps anti-CGRP, empêchant ainsi la formation du complexe entraînant toute la cascade de transduction du signal menant à une vasodilatation des artères méningées, comme expliqué ci-dessus. (90)

4.2.3. Données cliniques en faveur d'AIMOVIG®

Plusieurs études ont été menées concernant l'AIMOVIG® dans la prophylaxie de la migraine. La première étude (**étude 1** ou étude **20120295**) traite des **migraines chroniques**. Les trois autres (nommées **STRIVE, ARISE et LIBERTY**) vont concerner les **migraines épisodiques**. Dans chacune de ces études, les patients inclus étaient migraineux (avec ou sans aura) depuis au moins un an selon les critères vus précédemment (ICHD).

Parmi ces études, de nombreux patients se sont vus exclus, notamment les personnes de plus de 65 ans, les personnes avec un abus d'opiacés, les personnes ayant eu un infarctus du myocarde, celles ayant eu un Accident Ischémique Transitoire (AIT), un AVC, un angor instable, ou encore les personnes qui auraient eu un pontage coronarien. Pour l'étude 1, les personnes avec un IMC > 40 ou encore les personnes avec une HTA mal contrôlée ont aussi été exclues.

Dans l'étude 1, le traitement par AIMOVIG® a été instauré en monothérapie dans la prophylaxie de la migraine chronique. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'érénumab 70 mg et 140 mg par rapport au placebo chez des patients atteints de migraine chronique et le critère de jugement principal était la variation du nombre de JMM entre l'inclusion et les 4 dernières semaines de traitement de la phase en double-aveugle de 12 semaines. Cette étude est randomisée, en double aveugle, multicentrique. Elle s'est faite sur 12 semaines, avec contrôle versus placebo. Sur les 667 patients randomisés, la plupart étaient des femmes (83 %), caucasiens (94 %), la moyenne d'âge était de 43 ans. Les

patients inclus dans l'étude souffraient en moyenne de 18 JMM, et la plupart étaient en échec thérapeutique en raison d'un manque d'efficacité des traitements ou alors d'une mauvaise tolérance de ces derniers. Concernant ce critère de jugement principal, 656 patients ont été analysés, la supériorité de l'érenumab 70 mg et 140 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du nombre de JMM entre l'inclusion et les 4 dernières semaines de traitement de la phase en double-aveugle de 12 semaines sur la population d'analyse de l'efficacité :

- Erenumab 70 mg versus placebo : -2,46 [-3,52 ; -1,39] ($p < 0,001$) ;
- Erenumab 140 mg versus placebo : -2,45 [-3,51 ; -1,38] ($p < 0,001$).

Sur ce graphe, figure 39, nous pouvons observer la variation du nombre de JMM en fonction du placebo, de l'érenumab 70 mg et de l'érenumab 140 mg.

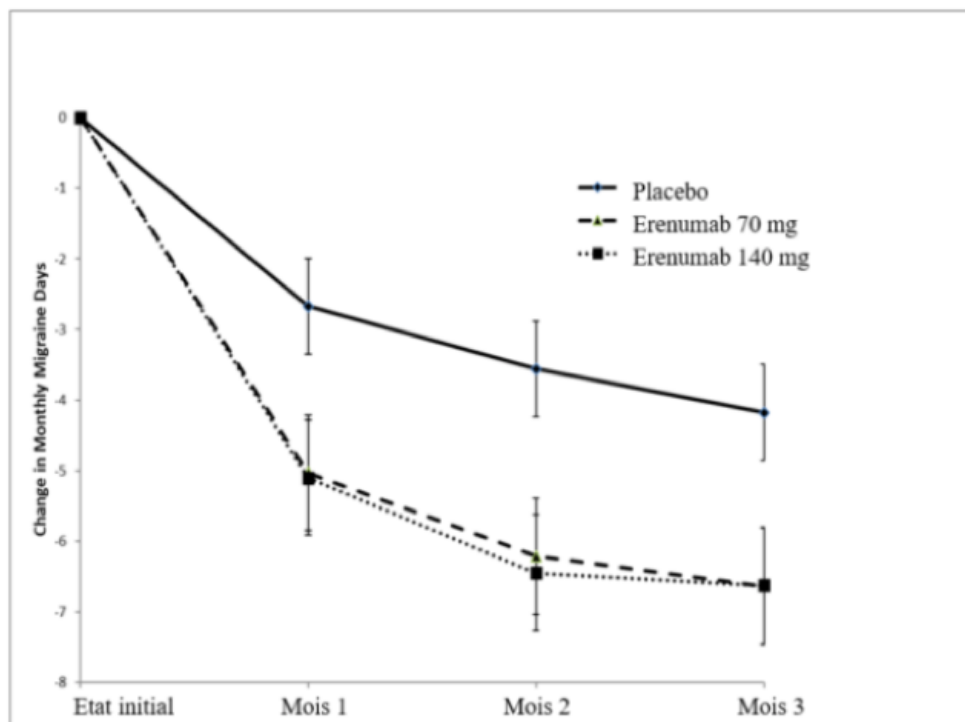


Figure 39 : Variation du nombre de jours de migraine par mois en fonction du temps dans l'Etude 1 (80)

On peut observer dès le premier mois, voire dès la première semaine, une réduction du nombre moyen de JMM pour les patients ayant reçu le traitement par AIMOVIG®, que ce soit à un dosage de 70 mg ou de 140 mg.

Selon les analyses en sous-groupe, que ce soit pour les patients en échec d'un ou plusieurs

traitements prophylactiques ou pour les patients en échec de deux ou plusieurs traitements prophylactiques, les patients traités par érénumab avaient toujours une réduction des JMM plus importante que dans le groupe placebo à la fin de l'année. En effet, pour les patients en échec d'un ou plusieurs traitements prophylactiques, on a observé une réduction des JMM de 40,8 % pour l'érénumab 140 mg, de 34,7 % pour l'érénumab 70 mg contre 17,3 % pour le placebo. Et pour les patients en échec de deux ou plusieurs traitements prophylactiques, on a constaté une réduction des JMM de 41,3 % pour l'érénumab 140 mg, de 35,6 % pour l'érénumab 70 mg contre 14,2 % pour le placebo.

Dans les études qui concernent la migraine épisodique, les études STRIVE et ARISE sont toutes deux des études randomisées, en double aveugle, multicentrique, versus placebo. L'analyse de STRIVE s'est faite après 24 semaines de traitement alors que l'analyse d'ARISE s'est faite après 12 semaines de traitement. Les populations étaient semblables, les critères d'inclusion et de non inclusion aussi.

L'étude LIBERTY diffère un peu. En effet, elle évalue l'efficacité de l'érénumab versus placebo dans la migraine épisodique chez les patients en échec à au moins deux traitements antérieurs.

Les critères d'inclusion étaient semblables aux deux études précédemment citées avec en plus la nécessité d'un échec thérapeutique de 2 à 4 traitements prophylactiques de la migraine, parmi les suivants : propranolol/métoprolol, topiramate, flunarizine, valproate de sodium, amitriptyline, venlafaxine, lisinopril, candésartan, oxétérone et pizotifène.

Dans l'étude STRIVE, sur les 955 patients randomisés, l'âge médian était de 42 ans ; on comptait une majorité de femmes (85 %) et une majorité de caucasiens (89 %). Les patients inclus dans l'étude souffraient en moyenne de 8 JMM, Un peu plus de la moitié des patients (56 %) étaient naïfs de traitement prophylactique. Environ 41 % avaient reçu un traitement antérieur aujourd'hui arrêté, parmi lesquels 95 % (n=370/388) étaient en échec à au moins un traitement et 41 % (n=161/388) en échec à au moins 2 traitements. Concernant le critère de jugement principal, 946 patients ont été analysés, les résultats de l'analyse ont donné :

- Érénumab 70 mg versus placebo : -1,40 [-1,88 ; -0,92] ($p < 0,001$) ;
- Érénumab 140 mg versus placebo : -1,85 [-2,33 ; -1,37] ($p < 0,001$).

Voici un graphe, figure 40, illustrant le critère de jugement principal de l'étude STRIVE. On peut y voir la réduction significative du nombre de JMM en fonction de la prise d'un traitement par érénumab 70 mg ou par érénumab 140 mg par rapport au placebo. En effet, on peut observer que les patients traités par AIMOVIG® montrent une réduction des JMM significative par rapport aux patients ayant reçus le placebo, et ce dès le premier mois, et de façon durable. (83)

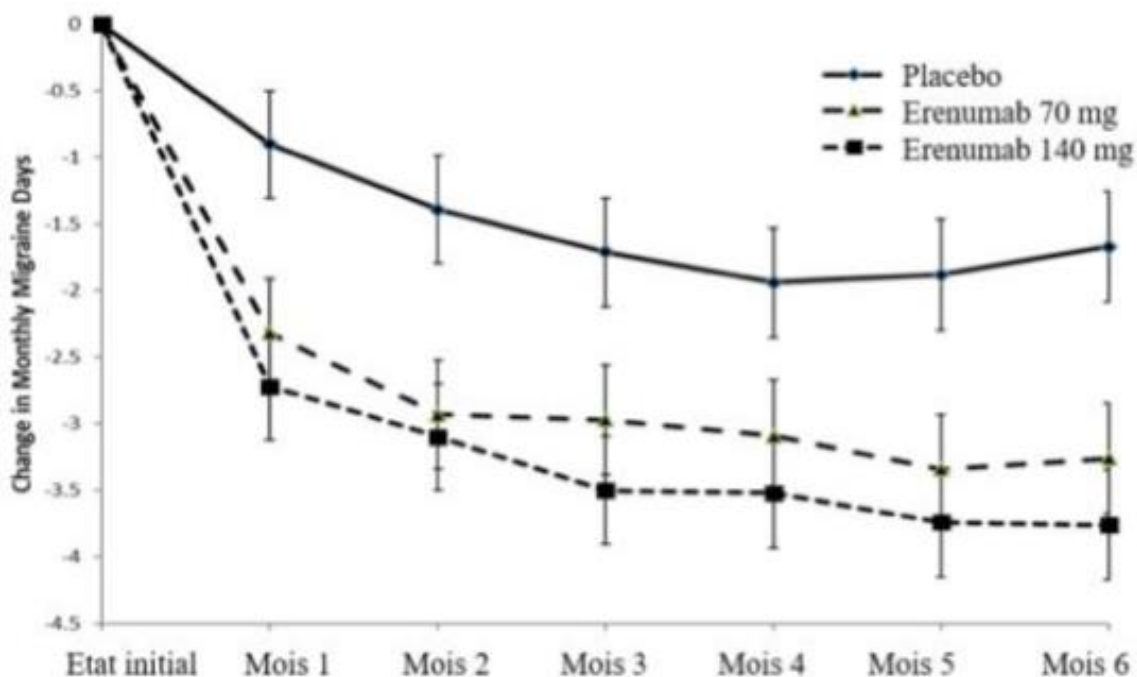


Figure 40 : Variation du nombre de jours de migraine par mois en fonction du temps dans l'Etude 2 (STRIVE)

Dans l'étude ARISE, sur les 577 patients randomisés, l'âge médian était de 43 ans. On comptait une majorité de femmes (85 %). Les patients inclus dans l'étude souffraient en moyenne de 8 JMM, la moitié des patients (51 %) était naïf de traitement prophylactique et 43 % ont reçu un traitement antérieur aujourd'hui arrêté. Concernant le critère de jugement principal, 570 patients ont été analysés, les résultats de l'analyse ont donné :

- Érénumab 70 mg vs placebo: -1,04 [-1,61; -0,47] ($p < 0,001$).

Dans l'étude LIBERTY, sur les 246 patients randomisés, l'âge médian était de 42 ans. On comptait une majorité de femmes (81 %). Les patients inclus dans l'étude souffraient en moyenne de 9 JMM. Les taux d'échecs aux traitements antérieurs prophylactiques de la migraine ont été : 2 échecs (36 % dans le groupe érénumab 140 mg et 41 % dans le groupe placebo), 3 échecs (36 % et 39 % respectivement) et 4 échecs (27 % et 18 %

respectivement). Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients présentant une réduction du nombre de JMM d'au moins 50 % entre l'inclusion et le dernier mois de traitement de la phase en double-aveugle de 12 semaines (= taux de répondeurs). Concernant ce critère, 570 patients ont été analysés, les résultats de l'analyse ont donné :

- 30.3 % versus 13.7 % ; OR = 2,73, intervalle de confiance à 95 % [1,43 ; 5,19] (p = 0,002).

L'érénumab est donc 2,73 fois plus efficace que le placebo concernant la réduction du nombre de JMM d'au moins 50 %. (80)

4.3. Actualités concernant l'AIMOVIG®

4.3.1. Rappels sur le remboursement d'une spécialité

Après l'AMM qui aura évalué la qualité pharmaceutique c'est-à-dire l'efficacité par rapport aux effets indésirables, la HAS va évaluer le remboursement et la fixation du prix de la spécialité.

La commission de transparence (CT) de la HAS va évaluer le SMR ainsi que l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). De plus, pour les médicaments innovants et qui pourraient impacter économiquement les dépenses de l'assurance maladie, il y aura en plus l'appréciation de la Commission Evaluation Economique et Santé Publique (CEESP). Une fixation du taux de remboursement pourra se faire par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM), et la négociation du prix se fera entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et le laboratoire en question, comme la figure 41 le démontre très bien. (76)

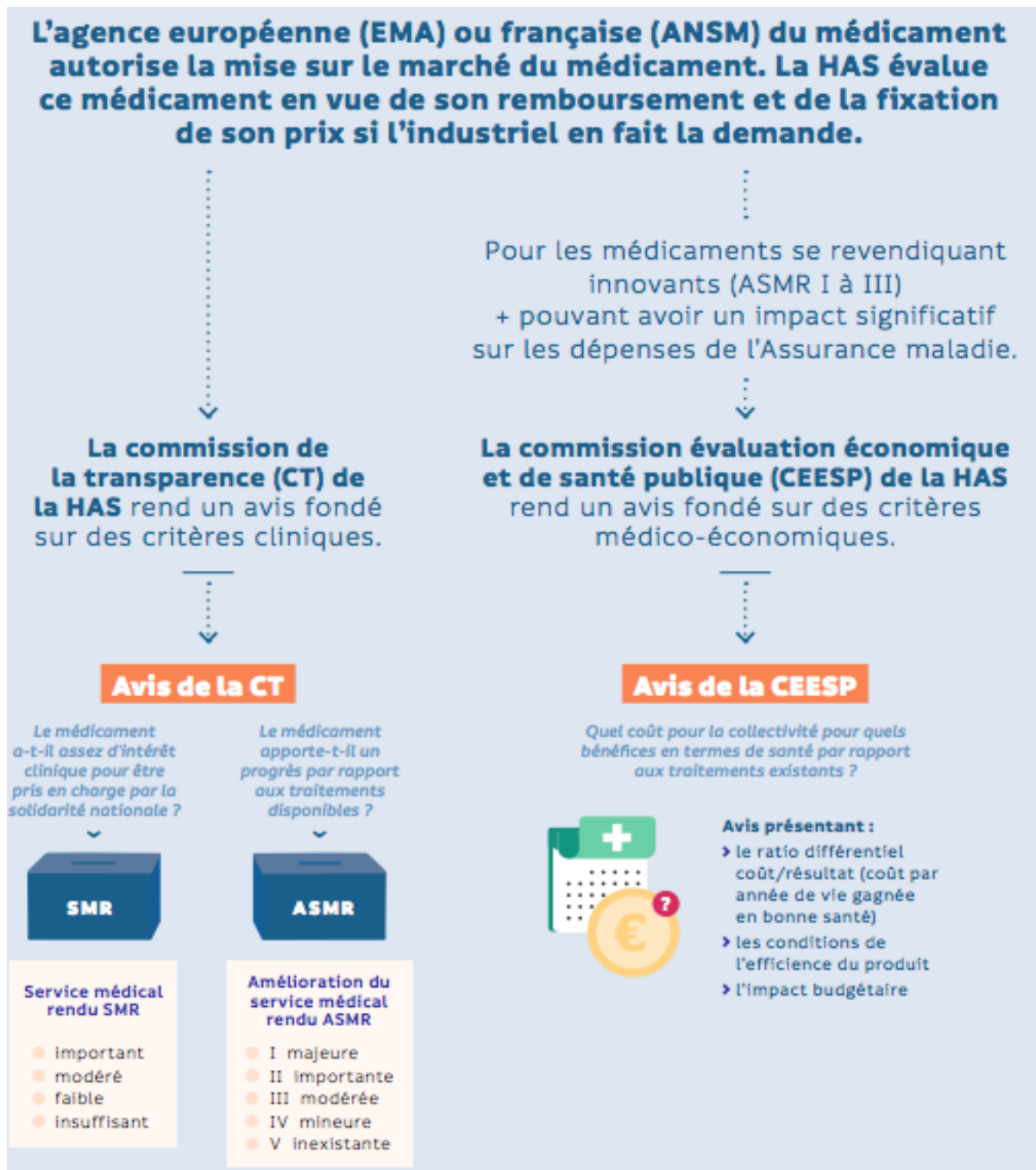


Figure 41 : Fixation du taux de remboursement d'un médicament (76)

Comme cela est présenté sur la figure 42, en fonction du SMR, la spécialité sera remboursée soit à 65 % si le SMR est important, soit à 30 % si le SMR est modéré, soit à 15 % si le SMR est faible, et enfin, un SMR insuffisant entrainera la non prise en charge par l'assurance maladie. (84)

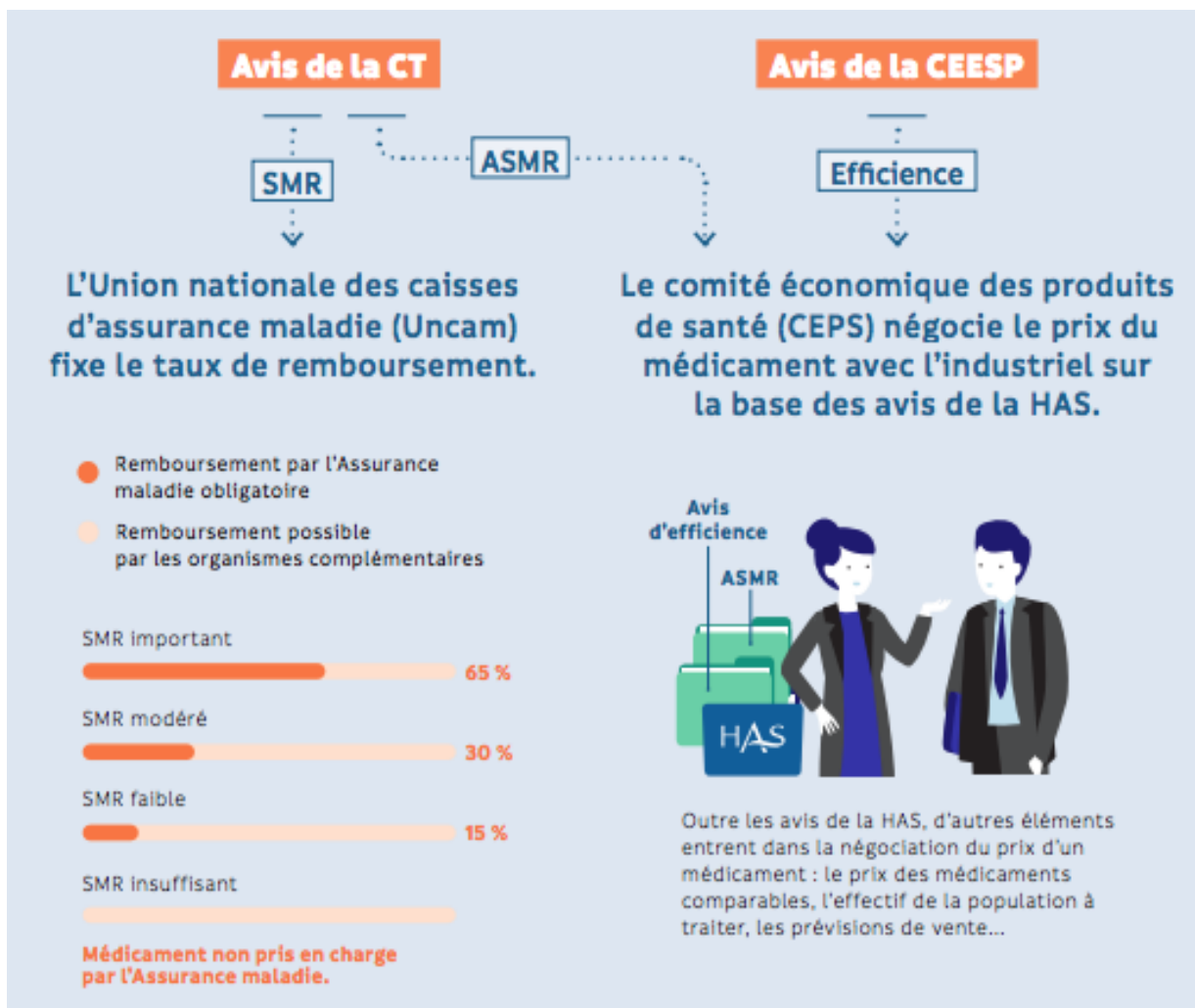


Figure 42 : Remboursement d'un médicament en fonction du SMR (76)

Après échange de courriers électroniques avec les laboratoires Novartis, à ce jour, la spécialité AIMOVIG® est actuellement en processus de remboursement et de fixation de prix avec les autorités de santé en France, sans visibilité sur une date de commercialisation.

Toujours d'après Novartis contacté directement, ce médicament est actuellement commercialisé en Allemagne, en Espagne, en Suisse, au Luxembourg, en Suède, en Norvège, en Finlande, au Danemark, en Ecosse.

4.3.2. Remboursement d'AIMOVIG®

4.3.2.1. Aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, le système de santé n'est pas comparable à celui que nous connaissons en France. En effet, la différence se fait surtout selon la cotisation de chacun au régime de sécurité sociale. Les américains n'ont pas tous la chance d'avoir une couverture sociale ; pour ceux qui en ont une c'est en majorité (2 américains sur 3) des assurances privées facultatives qui sont proposées par les employeurs à leurs salariés et qui varient selon la taille de l'entreprise. Pour les autres, ils peuvent bénéficier d'une assurance maladie publique qui est divisée en deux systèmes :

- Le premier, Medicare, concerne les personnes de plus de 65 ans ou handicapées, et dispose d'une assurance maladie obligatoire et une assurance complémentaire facultative et payante ;
- Le second système, Medicaid, concerne les familles aux faibles ressources et dispose d'une assurance maladie obligatoire.

Enfin, la dernière possibilité est de ne pas bénéficier de couverture médicale. (85)

Dans le cadre d'AIMOVIG®, qui a été fixé à un prix de **603,18 \$** par mois, c'est-à-dire **603,18 \$** pour une injection, les remboursements sont organisés tels que :

- Avec une assurance privée, 75 % des patients payeront mois de 5 \$ par mois, et les autres payeront en moyenne 109 \$ par mois, selon leur contrat d'assurance ;
- Avec Medicare, 60 % des patients payeront moins de 20 \$ par mois, et les autres payeront en moyenne 172 \$ par mois ;
- Avec Medicaid, 99 % des patients payeront moins de 10 \$ par mois, et les autres environ 92 \$ par mois ;
- Sans couverture sociale ou lorsque l'assurance exclut AIMOVIG®, le patient devra payer la totalité du prix fixé. Par ailleurs, une alternative est proposée par la Fondation Amgen Safety Net, qui est un programme d'assistance des patients à but non lucratif indépendant et qui aide les patients admissibles et avec un besoin financier à obtenir le traitement gratuitement. (86)

4.3.2.2. En France et en Suisse

➤ En France :

En **France**, d'après la synthèse d'avis de la CT (février 2019), les prescriptions seront réservées aux spécialistes en neurologie.

D'après un échange de courriers électroniques avec le laboratoire Novartis, on peut dire qu'à ce jour, la spécialité AIMOVIG® est actuellement en processus de remboursement et de fixation de prix avec les autorités de santé en France, mais sans visibilité d'une date de commercialisation.

Le remboursement sera fonction du SMR. Chez les patients atteints de migraine sévère, qui ont au moins 8 JMM, en échec avec au moins deux traitements prophylactiques et qui n'ont aucune atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, un AVC, un AIT, un angor instable ou un pontage coronarien), le SMR est **modéré**.

Chez les autres patients couverts par l'indication de l'AMM, le SMR est insuffisant. Pour l'instant, l'avis serait favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital dans un périmètre restreint de l'AMM. (79)

➤ En Suisse :

En Suisse, l'AIMOVIG® figurerait sur la liste des spécialités et serait remboursé par l'assurance maladie dans certaines conditions, notamment une garantie de paiement préalable de l'assurance maladie suite à une consultation d'un médecin-conseil. (87)

Le coût du médicament resterait très élevé (602,05 CHF par injection) mais son efficacité serait très prometteuse. (88) (89)

CONCLUSION

La migraine est une maladie compliquée, multifactorielle, sous diagnostiquée et incomprise. Elle peut être provoquée par différents facteurs déclenchants et, malgré la multitude de traitements existants, que ce soit les traitements de crises avec tels que l'aspirine, les anti-inflammatoires, les dérivés de l'ergotamine, les triptans, ou les traitements de fond tels que les bêtabloquants, les antisérotoninergiques, les antidépresseurs, les anticalciques et les antiépileptiques, beaucoup des patients dans le monde entier souffrent de cette pathologie.

Grâce aux thérapeutiques actuelles, et notamment grâce à la grande révolution des triptans, certains patients ont tout de même trouvé un répit dans leur souffrance. Pour autant, d'autres patients sont toujours en échec thérapeutique et/ou même en abus médicamenteux. Les thérapeutiques non médicamenteuses jouent un rôle important et ont un intérêt certain, surtout de par leur absence d'effets indésirables. Malheureusement elles sont loin d'être suffisantes.

Aujourd'hui, il existe une nouvelle thérapeutique innovante dans la prise en charge des migraines, à savoir l'immunothérapie. Celle-ci, exploite le système immunitaire de l'organisme et va le moduler afin d'obtenir une réponse adaptée. Un nouveau traitement est notamment intéressant : l'érénumab. Cette spécialité est un anticorps monoclonal qui cible les récepteurs du CGRP. Le CGRP, un peptide impliqué dans la vasodilatation des vaisseaux méningés lors d'une crise migraineuse, est impliqué directement dans le phénomène douloureux.

Ces traitements ne sont pas anodins et peuvent faire « peur » notamment de par leur nouveauté, leur méconnaissance, leur mécanisme d'action et leur manque de recul. Les résultats obtenus lors des essais cliniques, notamment ceux avec un traitement par érénumab, sont satisfaisants et le peu d'effets indésirables associés est très appréciable.

Ces nouvelles classes thérapeutiques sont en revanche très coûteuses et la question de leur remboursement peut laisser perplexe. Cela dit, la migraine engendre déjà un impact économique important de par les consultations médicales, la surconsommation de médicaments, les hospitalisations en ambulatoire, ... La question d'un remboursement en France de ce traitement est un vrai sujet à débat, mais le grand groupe Novartis reste confiant quant à l'avenir de cette spécialité.

Pour finir, ce travail m'a permis de mieux comprendre l'immunothérapie et ses mécanismes d'action que nous avons étudiés lors de notre cursus.

Personnellement, je pense que ces nouveaux traitements vont être de plus en plus mis en avant, et le pharmacien d'officine aura un rôle important à jouer dans l'accompagnement des patients étant donné que ces traitements sont encore peu connus et peu prescrits dans les pharmacies de ville.

BIBLIOGRAPHIE

1. Analyse économique, 2016. [En ligne]. Disponible sur : <http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/200/?sequence=13&fbclid=IwAR0hNNFY8qqMB-xDhOXkMJvYnNgocB4XYTYOVT0Z-2akcCQ4xl2WGyh6e8A> 99 129. [Consulté le 19-novembre-2019].
2. Inserm, La science pour la santé, 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine>. [Consulté le 27-mars-2020].
3. Que faire pour soulager les migraines et éviter les récives, 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://monchiro.ca/maux-de-tete/vivre-avec-la-migraine/>. [Consulté le 15-février-2020]
4. Migraine sévère : des répercussions importantes dans la vie professionnelle | Novartis France, 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.novartis.fr/actualites/communiqués-de-presse/migraine-severe-des-repercussions-importantes-dans-la-vie>. [Consulté le 18-janvier-2020].
5. Hebbing J-M, Ferrand G., Migraine, Kinésithérapie de la Face, du Crâne et du Cou, pp. 157-164, 2015.
6. Troubles neurologiques, 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/c%C3%A9phal%C3%A9/migraine>. [Consulté le 27-décembre-2019].
7. Donnet A, Emery C, Aly S, Allaf B, Cayre F, Mahieu N, *Migraine burden and costs in France: a nationwide claims database analysis of triptan users*, vol 22, pp. 616-624, 2019.
8. Collège des Enseignants de Neurologie, Migraine, névralgie du trijumeau et algies de la face, 1 oct 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/deuxi%C3%A8me-cycle%20migraine-nevralgie-du-trijumeau-algies-face>. [Consulté le 10-novembre-2019].
9. Névralgie faciale et acupuncture, 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.medecin-acupuncteur-paris.com/soulager-nevralgie-faciale-acupuncture>. [Consulté le 4-avril-2020].
10. Brossard C, La migraine : connaissances actuelles et rôle du pharmacien d'officine dans l'information du patient sur le risque d'abus médicamenteux, p.104, 2015.

11. Médiathèque, 2018. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/ressources>. [Consulté le 5-janvier-2020].
12. Physiopathologie de la migraine : quelles avancées ? 2019. [En ligne]. Disponible sur : http://www.jim.fr/e-docs/physiopathologie_de_la_migraine_quelles_avancees__96553/document_mise_point.html. [Consulté le 12-mars-2020].
13. Physiopathologie, 2016. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/200/?sequence=9>. [Consulté le 29-décembre-2019].
14. Fiches techniques : La migraine, 2019. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.dominique-valade.fr/fiches-techniques-la-migraine>. [Consulté le 15-mai-2020].
15. Géraud G, Donnet A., Migraine et hypothalamus, vol.169, n°5, pp. 372-379, 2013.
16. Radat F., Stress et migraine, vol.169, n°5, pp. 406-412, 2013.
17. Ameli, Migraine : facteurs déclenchants et symptômes, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine/symptomes-facteurs-declenchants-evolution>. [Consulté le 17-mars-2020].
18. Cappy H, Lucas C, Catteau-Jonard S, Robin G., Migraine et contraception, vol.43, n°3, pp. 234-241, 2015.
19. Migraine avec ou sans aura, Migraine et pathologies neuro-vasculaires de l'enfant, 2014. [En ligne]. Disponible sur : <http://migraine-robertdebre.aphp.fr/migraine-enfant/migraine-avec-ou-sans-aura/>. [Consulté le 12-octobre-2019].
20. Collège des enseignants de Pédiatrie, 2014. [En ligne]. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/cephalees/site/html/2_2.html. [Consulté le 13-mars-2020].
21. HAS, Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques, p.21, 2002.
22. Dérivés de l'ergot de seigle, 2017. [En ligne]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/derives-de-l-ergot-de-seigle>. [Consulté le 11-septembre-2019].
23. West E. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine, p.8, 2015.

24. Drug Info & Biochemical Pathways, 2019. [En ligne]. Disponible sur : <http://tinglepharmaceuticals.weebly.com/drug-info--biochemical-pathways.html>. [Consulté le 11-aout-2020].
25. Triptans, 2018. [En ligne]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/triptans>. [Consulté le 7-juin-2019].
26. VIDAL, Migraine : Prise en charge, 2019. [En ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/1478/migraine/prise_en_charge/. [Consulté le 10-juin-2019].
27. Massiou H., Traitement de la migraine : présent et avenir, vol. 31, n°6, pp. 399-402, 1 juin 2010.
28. Grellet J, Dousset V., Traitement de la migraine, pp. 567-581, 2018.
29. Traitements non médicamenteux de la migraine, 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/lettre-neurologue/traitements-non-medicamenteux-migraine>. [Consulté le 23-mai-2019].
30. Zakin E, Simpson D., Evidence on botulinum toxin in selected disorders, vol. 147, pp. 134-140, juin 2018.
31. Frampton JE, Silberstein S., OnabotulinumtoxinA: A Review in the Prevention of Chronic Migraine, vol. 78, n°5, pp. 589-600, avril 2018.
32. Magis D, Schoenen J., La neurostimulation : quelle place dans les céphalées réfractaires ? vol. 67, n°2, pp. 85-90, février 2012.
33. Phytothérapie dans la migraine, 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-014-1757-x>. [Consulté le 19-janvier-2020].
34. Sasannejad P, Saeedi M, Shoeibi A, Gorji A, Abbasi M, Foroughipour, Lavender essential oil in the treatment of migraine headache: a placebo-controlled clinical trial, vol. 67, n°5, pp. 288-291, 2012.
35. Chayasirisobhon S., Efficacy of Pinus radiata bark extract and vitamin C combination product as a prophylactic therapy for recalcitrant migraine and long-term results, vol. 22, n°1, pp. 13-21, mars 2013.

36. Ameli, Traitement de la migraine, 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine/diagnostic-traitement>. [Consulté le 27-janvier-2020].
37. Le système immunitaire : Les bases fondamentales, 2015. [En ligne]. Disponible sur : <https://biofaculte.blogspot.com/2015/05/systeme-immunitaire.html>. [Consulté le 12-fevrier-2020].
38. Organes lymphoïdes primaires et secondaires, 2015. [En ligne]. Disponible sur : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/cellules-immunes-et-organes-lymphoïdes/fiches-organes-et-tissus-lymphoïdes/les-organes-lymphoïdes>. [Consulté le 21-janvier-2020].
39. La rate, 2015. [En ligne]. Disponible sur : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/cellules-immunes-et-organes-lymphoïdes/fiches-organes-et-tissus-lymphoïdes/la-rate>. [Consulté le 21-janvier-2020].
40. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, 2019. [En ligne]. Disponible sur : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/cellules-immunes-et-organes-lymphoïdes/fiches-organes-et-tissus-lymphoïdes/les-plaques-de-peyer>. [Consulté le 17-janvier-2020].
41. Institut Curie, Qu'est-ce que le système immunitaire ? 2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/quest-ce-que-le-systeme-immunitaire>. [Consulté le 2-janvier-2020].
42. Cours Pharmacie, SIMON M. L'immunité innée, 2009. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/l'immunité-innée.html>. [Consulté le 17-janvier-2020].
43. La transmission du bacille, 2019. [En ligne]. Disponible sur : <file:///Users/colinemathieu/Zotero/storage/D8A5L8V6/la-transmission-du-bacille-.html>. [Consulté le 15-juillet-2020].
44. Immunothérapie : définition d'Immunothérapie et synonymes de l'immunothérapie, 2020. [En ligne]. Disponible sur : <http://dictionnaire.sensagent.leparisien.fr/Immunoth%C3%A9rapie/fr-fr/>. [Consulté le 19-juin-2020].
45. Diapédèse, 2017. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.cours-pharmacie.com/images/Diapedese.pdf>. [Consulté le 16-mars-2020].

46. Corps humain et Santé, L'immunité adaptative, une immunité spécifique, 2018. [En ligne]. Disponible sur : http://ressources.unisciel.fr/DAEU-biologie/P2/co/P2_chap5_c02.html. [Consulté le 7-janvier-2020].
47. Les lymphocytes B, Cours Pharmacie, 2009. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-b.html>. [Consulté le 4-janvier-2020].
48. L'anticorps: un des piliers de l'immunité, 2012. [En ligne]. Disponible sur : https://www.sante-tn.com/ici_ailleurs/dailleurs/lanticorps-un-des-piliers-de-limmunte/. [Consulté le 21-janvier-2020].
49. Anticorps secondaires anti-immunoglobuline D (IgD), 2013. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.anticorps-enligne.fr/resources/16/678/anticorps-secondaires-anti-immunoglobuline-d-igd/>. [Consulté le 7-decembre-2019].
50. Immunoglobulines, 2015. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.aem2.org/wp-content/uploads/2011/05/Immoglobulines.pdf>. [Consulté le 7-decembre-2019].
51. Importance clinique de cinq tests d'immunoglobulines, 2018. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.creative-diagnostics.com/blog/index.php/clinical-significance-of-five-immunoglobulin-tests/>. [Consulté le 8-juin-2020].
52. Anticorps secondaires anti-Immunoglobulin E (IgE), 2013. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.antibodies-online.com/resources/16/677/anti-immunoglobulin-e-ige-secondary-antibodies/>. [Consulté le 7-decembre-2019].
53. *Antibody : Structure, classes and functions*, 2018. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.onlinebiologynotes.com/antibody-structure-classes-functions/>. [Consulté le 16-decembre-2019].
54. Manon Broutin et Hervé Watier, Biomédicaments, p.12. 2016.
55. Watier H., Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments, vol. 30, n°5, pp. 567-575. mai, 2014.
56. Thérapies ciblées : modes d'action, Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique, 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>. [Consulté le 13-fevrier-2020].
57. Institut Curie, Thérapies ciblées, 2017. [En ligne]. Disponible sur : <https://curie.fr/page/therapies-ciblees>. [Consulté le 14-fevrier-2020].






58. Une anomalie chromosomique liée à la LMC, 2011. [En ligne]. Disponible sur : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/evolution/logiciels/anagene/programmes-de-1ere-s-2011/variabilite-genetique-et-sante/perturbation-du-genome-et-cancerisation/traitement-des-cancers/une-anomalie-chromosomique-liee-a-la-lmc>. [Consulté le 19-avril-2020].
59. Inhibiteurs de protéines kinases, 2017. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/inhibiteurs-proteines-kinases/>. [Consulté le 24-novembre-2019].
60. VIDAL, GLIVEC 100 mg, 2020. [En ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/Medicament/glivec_100_mg_cp_pellic-66355-pharmacodynamie.htm. [Consulté le 14-novembre-2019].
61. Institut Curie, Anticorps monoclonaux, 2020. [En ligne]. Disponible sur : <https://curie.fr/dossier-pedagogique/anticorps-monoclonaux>. [Consulté le 29-novembre-2019].
62. Bardet C, Cook-Moreau J., Les anticorps monoclonaux : apprenons à les connaître, p. 5, 2013.
63. Kohler and Milstein, La naissance des anticorps monoclonaux, vol. 256, pp. 495-497, aout 1975.
64. Mistretta VI, Cavalier E, Collette J, Chapelle JP., Production des anticorps monoclonaux, p. 5, 2015.
65. VIDAL, Ibritumomab tiuxétan, 2020. [En ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/substances/22604/ibritumomab_tiuxetan/. [Consulté le 17-novembre-2019].
66. PHYSIOPATHOLOGIE, 2018. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.amiform.com/web/documentation-polyarthrite-rhumatoide/pr-biotherapies>. [Consulté le 12-avril-2020].
67. Type d'anticorps monoclonaux, Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique, 2019. [En ligne]. Disponible sur : https://acthera.univ-lille.fr/co/04_type.html. [Consulté le 18-mars-2020].
68. Composantes moléculaires du système immunitaire, Troubles allergiques, 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/immunologie-troubles-allergiques/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/composantes-mol%C3%A9culaires-du-syst%C3%A8me-immunitaire>. [Consulté le 7-février-2020].

69. VIDAL, Trastuzumab, 2020. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/18886/trastuzumab/>. [Consulté le 12-janvier-2020].
70. Says C., *Gene Copy Number and Cancer*, 2015. [En ligne]. Science in the News, pp. 1-13, 2015.
71. Tay RY, Wong R, Hawkes EA, *Treatment of metastatic colorectal cancer: focus on panitumumab*, vol. 7, pp. 189-198, 2015.
72. European Medicines Agency, Aimovig; 17 sept 2018. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aimovig>. [Consulté le 7-avril-2020]
73. FDA, *Drug to prevent chronic migraines approved by FDA*, 20 mai 2018. [En ligne]. Disponible sur : <https://news4sanantonio.com/news/local/drug-to-prevent-chronic-migraines-approved-by-fda>. [Consulté le 8-mai-2020].
74. Ducros A., *Actualités thérapeutiques dans la migraine*, p. 5, sept 2019.
75. ANSM, *L'AMM et le parcours du médicament*, 2020. [En ligne]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/2). [Consulté le 17-juin-2020].
76. HAS, *le parcours du médicament en France*, 2019. [En ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/le_parcours_du_medicaments_en_france.pdf. [Consulté le 22-juin-2020].
77. ANSM, *L'AMM et le parcours du médicament*, 2020. [En ligne]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/2). [Consulté le 19-juin-2020].
78. ANSM, *Caducité des AMM et des enregistrements*, 2020. [En ligne]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Caducite-des-AMM-et-des-enregistrements/\(offset\)/6](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Caducite-des-AMM-et-des-enregistrements/(offset)/6). [Consulté le 23-avril-2020].
79. Novartis et Amgen annoncent l'approbation par la FDA d'Aimovig (TM) (erenumab), un nouveau traitement développé spécifiquement pour la prévention de la migraine, 2020. [En ligne]. Disponible : <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-and-amgen-announce-fda-approval-aimovigtm-erenumab-novel-treatment-developed-specifically-migraine-prevention>. [Consulté le 14-juillet-2020].
80. RCP, *Résumé des Caractéristiques du Produit*, p. 69, 2019.
81. EMA, *Aimovig (erenumab)*, p. 2, 2019.

82. Edvinsson L., *The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine*. *Headache*, vol. 57, pp. 47-55, mai 2017.
83. Annexe 1, RCP, p. 69, 2019.
84. CT, Commission de la Transparence, 2020. [En ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17223_AIMOVIG_PIC_INS_Avis3_CT17223.pdf. [Consulté le 7-decembre-2019].
85. Galvis-Narinos F, Montélimard A. *Le système de santé des Etats-Unis*, vol. 40, pp. 309-315, 2009.
86. *Fondation Amgen Safety Net*, 2020. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.amgensafetynetfoundation.com/>. [Consulté le 15-mai-2020].
87. SSMC, Aimovig® (érénumab), 2020. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.medecins-conseils.ch/links/covercommitment/aimovig/>. [Consulté le 12-avril-2020].
88. SWICA, Aimovig®, 2020. [En ligne]. Disponible sur : <http://medicaments.swica.ch/article/show/1390889/7520323/aimovig-sol-inj-70-mgml-stylo-pr-remp>. [Consulté le 12-avril-2020].
89. Le Temps, Succès d'un traitement révolutionnaire contre la migraine, 2020. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.letemps.ch/sciences/succes-dun-traitement-revolutionnaire-contre-migraine>. [Consulté le 27-janvier-2020].
90. Silvia Benemei, Greg Dussor, TRP Channels and Migraine: Recent Developments and New Therapeutic Opportunities, pp. 1-17, Avril 2019.
91. Le CGRP comme cible des nouvelles thérapies contre la migraine, 2020. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.semanticscholar.org/paper/CGRP-as-the-target-of-new-migraine-therapies-%E2%80%94-from-Edvinsson-Haanes/19ce05c49693f9addc22877f88844abe8fbe37c>. [Consulté le 04-septembre-2020].

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 18 septembre 2020

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Coline MATHIEU</p> <p><u>Sujet</u> : L'IMMUNOTHERAPIE COMME NOUVELLE STRATEGIE THERAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA MIGRAINE</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme. Béatrice FAIVRE, Professeur des universités Directeur : M. Mihayl VARBANOV, Maître de Conférences Juges : Mme Marine Madeleine FERRY, Médecin Mme Gloria MEIBODY-TABAR, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 21/08/2020</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">Mme. Béatrice FAIVRE M. Mihayl VARBANOV</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 1.09.2020</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> 	<p align="center">Vu, Nancy, le 19.09.2020</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>   <p>N° d'enregistrement : 11368c</p>

N° d'identification :

TITRE

**ERENUMAB : L'IMMUNOTHERAPIE COMME NOUVELLE STRATEGIE
THERAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA MIGRAINE**

Thèse soutenue le 18 septembre 2020

Par Coline MATHIEU

RESUME :

La migraine est une pathologie complexe et invalidante qui touche 15% de la population mondiale, et 12 % de la population française âgée de 18 à 65 ans.

De nos jours, malgré les nombreux traitements existants, des progrès restent à faire tant au niveau de la compréhension physiopathologique de cette pathologie, qu'au niveau de sa prise en charge. De plus, la migraine n'est pas toujours bien diagnostiquée et l'automédication, notamment d'antalgiques et d'anti-inflammatoires entraîne des abus médicamenteux et parfois même l'apparition de migraine chronique auto-entretenu.

L'objectif de cette thèse est de présenter les nouveaux traitements innovants de la migraine, et en particulier, l'érenumab, un anticorps monoclonal. La science progresse un peu plus chaque jour et la place de l'immunothérapie dans la prise en charge thérapeutique devient de plus en plus importante. D'abord utilisée pour soigner de nombreux cancers en « éduquant » le système immunitaire, l'immunothérapie se démocratise dans plusieurs autres pathologies.

MOTS CLES : MIGRAINE, ANTICORPS MONOCLONAL, IMMUNOTHERAPIE, TRAITEMENT

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mihayl VARBANOV		Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/> 1&3&5

Thèmes 1 – **Sciences fondamentales** 2 – Hygiène/Environnement
3 – **Médicament** 4 – Alimentation – Nutrition
5 – **Biologie** 6 – Pratique professionnelle