

Dans le référentiel «naturel» (Soleil fixe et Terre en révolution autour du Soleil) on verrait l'astéroïde rattraper la Terre sur une orbite circulaire, puis se faire rattraper par elle sur une orbite circulaire de rayon inférieur.

Ce type d'orbite en fer à cheval est très stable lorsque les parties de l'orbite sont toutes circulaires : un objet peut y demeurer durant des millions d'années sans risque de collision avec la Terre, même s'il accomplit en moyenne une révolution autour du Soleil lorsque la Terre en accomplit une. En

réalité, le compagnon actuel de la Terre possède une trajectoire plus excentrique : les parties de l'orbite ne sont pas des cercles, mais des ellipses, ce qui diminue sa stabilité. Paul Wiegert et ses collègues de l'Université York dans l'Ontario ont montré qu'un croisement pourrait se produire avec la Terre dans 2 750 ans. Cet astéroïde est le premier découvert avec une orbite en fer à cheval, mais les milliers de petits corps qui entourent la Terre contiennent peut-être d'autres objets aux caractéristiques orbitales analogues.

Parasites indicateurs

La parenté du capelan et du tacaud rétablie par leurs parasites.

Une ressemblance morphologique fait parfois conclure abusivement à des cousinages évolutifs. La similarité des parasites, en revanche, est un indicateur beaucoup plus sûr : étroitement dépendants des caractéristiques biologiques de leurs hôtes, les parasites gardent des traces de l'évolution de ceux-ci. L'étude des vers qui parasitent le capelan et le tacaud, cousins de la morue, a ainsi révisé les liens de parenté entre eux.

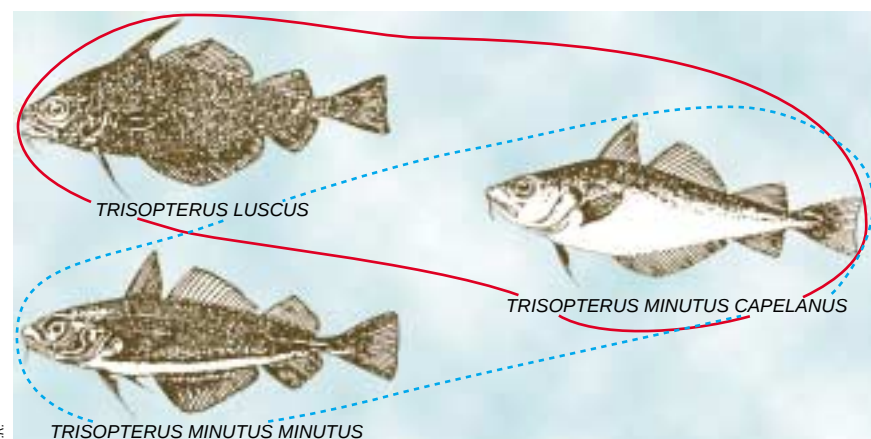
Le capelan, *Trisopterus minutus capellanus*, est un poisson osseux qui vit en Méditerranée. Ce serait une relique des dernières glaciations, où des faunes de l'Atlantique ont colonisé la Méditerranée : sur des critères morphologiques et écologiques, les zoologistes l'avaient classé comme une sous-espèce de *Trisopterus minutus minutus*, qui vit dans

l'océan Atlantique. *Trisopterus minutus minutus* est rassemblée par les pêcheurs avec une autre espèce, *Trisopterus luscus*, sous le nom commun de tacaud.

Les branchies des *Trisopterus* hébergent un parasite, ver plat du genre *Diclidophora*. La morphologie indiquait que le même ver parasitait les trois espèces de poisson, mais l'analyse génétique réalisée au Laboratoire de parasitologie comparée de Montpellier a révélé l'existence de deux espèces distinctes de vers *Diclidophora* : l'une parasite *Trisopterus luscus* et *Trisopterus minutus capellanus*, et l'autre est hébergée par *Trisopterus minutus minutus*.

Les biologistes ont alors examiné 16 gènes codant des enzymes chez les *Trisopterus*. Leurs résultats concordent avec les choix des parasites : *Trisopterus luscus* et *Trisopterus minutus capellanus* sont similaires génétiquement, et distincts de *Trisopterus minutus minutus*. La ressemblance morphologique n'est qu'une convergence, due au hasard de l'évolution.

Catherine PERRIN



Le capelan *Trisopterus minutus capellanus*, morphologiquement plus proche de *Trisopterus minutus minutus* que de *Trisopterus luscus*, est en fait une sous-espèce de ce dernier, avec lequel il partage le même parasite.

La migraine

MARIE-GERMAINE BOUSSER • HÉLÈNE MASSIOU • ANNE DUCROS

Les mécanismes de cette maladie aux multiples facettes s'éclairent et les composantes génétiques se précisent ; des médicaments mieux ciblés devraient naître des découvertes récentes.

« **C**elui qui n'a pas de Dieu, lorsqu'il marche dans la rue, le mal de tête le couvre comme un vêtement ; celui qui n'a pas de déesse gardienne, le mal de tête torture son corps. Le mal de tête, du désert il fond ; comme le vent, il fait irruption. Le mal de tête, comme de l'ouragan puissant, personne ne connaît sa marche. » Mal de tête, malédiction divine, en témoigne ce texte mésopotamien datant de quelque 6 000 ans et première évocation de la migraine.

L'histoire de la migraine se précise avec Hippocrate qui, au V^e siècle avant notre ère, souligne déjà quelques caractères essentiels de l'affection : la douleur évolue par crises et envahit soit l'hémisphère droit, soit l'hémisphère gauche ; le malade, qui ne supporte ni la lumière, ni le bruit, a des troubles visuels et digestifs : « Quand de l'eau se forme dans l'encéphale, une douleur aiguë se fait sentir aux tempes, tantôt en un point, tantôt en un autre ; la région des yeux est douloureuse. Le plus souvent, il voit comme une lumière devant ses yeux [...]. Il ne supporte ni le vent ni le soleil. Les oreilles lui tintent, le bruit lui cause de l'impatience. »

Il semble que les Égyptiens aient considéré le mal de tête comme insufflé par les mauvais esprits. C'est Arétée de Cappadoce qui, au II^e siècle de notre ère, a livré la première description détaillée (probablement une auto-observation) de la crise de migraine : « Dans certains cas, la tête tout entière est douloureuse ; d'autres fois, la douleur siège à droite ou à gauche ; parfois le point d'origine de ces accès douloureux peut varier au cours d'une même journée. C'est ce que l'on nomme l'hétérocrânie. Elle provoque des nausées, des vomissements de matières bilieuses, l'effondrement du patient : les malades sont plongés dans une

grande torpeur, ils ont la tête lourde, sont angoissés, la vie leur devient un fardeau. L'obscurité seule apaise leur mal, et ni leurs yeux ni leurs oreilles ne souffrent aisément le contact des choses agréables. Parfois surviennent des éclairs pourpres ou noirs barrant la vue ou des couleurs mélangées au point de présenter l'aspect d'un arc-en-ciel déployé dans les cieux. » Quelques décennies plus tard, Galien nommera hémicrânie ce qui deviendra migraine au XV^e siècle.

La fin de l'Empire romain et le début du Moyen Âge n'apportent guère de nouveautés sur le sujet. Durant le Moyen Âge, les principales nouveautés viennent d'Orient : Abulcasis, chirurgien arabe du califat de Grenade, au XI^e siècle, s'interroge sur la possibilité de traitements chirurgicaux appliqués à la migraine, et le chirurgien turc Charas Ed Din préconise une cautérisation au point douloureux. Avec la Renaissance, des notions nouvelles apparaissent en Europe et surtout en France : Ambroise Paré (vers 1510-1590), dont l'œuvre chirurgicale a porté ombrage aux écrits consacrés à la migraine, la décrit comme une « douleur poignante et pulsatile... Elle est si cruelle que le malade ne peut endurer qu'on lui touche la tête ; il ne peut souffrir de bruit en sa chambre, ni parler haut ni voir la clarté, ni sentir aucune chose odorante, ni faire mouvements de son corps, et estime qu'on lui rompt et lui brise la tête avec un maillet, [...] et ne peut boire de vin. »

Ambroise Paré résuma en une phrase étonnante de concision et de lucidité un mécanisme possible de la céphalée migraineuse : « La cause de cette douleur peut venir des veines ou des artères tant internes qu'externes, ou des méninges ou de la substance même du cerveau. » Ces hypothèses de

la physiopathologie de la maladie sont toujours d'actualité.

Silence et obscurité

Au XIX^e siècle et au début du XX^e siècle, les descriptions des différentes variétés cliniques de la migraine se multiplient, et diverses hypothèses sont proposées pour l'expliquer. C'est aussi l'époque où la migraine apparaît comme alibi féminin chez Balzac : « Voilà la migraine, vraie ou fausse [...], qui commence alors à jouer son rôle au sein du ménage. C'est un thème sur lequel une femme sait faire d'admirables variations [...]. La migraine prend à Madame quand elle veut, où elle veut, autant qu'elle le veut. Il y en a de 5 jours, de 10 minutes ou d'intermittentes. Vous trouvez quelques fois votre femme au lit, souffrante, accablée ; les persiennes de sa chambre sont fermées. La migraine a imposé le silence à tout [...]. Sur la foi de cette migraine vous sortez ; mais à votre retour on vous apprend que Madame a décampé !... Bientôt Madame rentre fraîche et vermeille : le Docteur est venu dit-elle, il m'a conseillé l'exercice et je m'en suis très bien trouvée ! » Cette conception, encore solidement ancrée dans l'inconscient collectif, a certainement accrédité l'idée d'une fausse maladie, plus propice à inspirer les romanciers que les scientifiques.

Quels ont été les traitements proposés ? Ils ont souvent allié recettes et incantations. Selon les Mésopotamiens, il fallait prendre « des racines de concombres sauvages et une toison de chevrete vierge et [lier] la tête du malade. » [...] « Le mal de tête qui est dans le corps de l'homme, qu'il soit enlevé comme un fétu. Au nom du ciel, qu'il soit exorcisé ! ». Les Égyptiens proposaient un traitement à base d'imposi-

tion des mains et d'incantations magiques associées au port d'un bandeau serré autour de la tête et à la prise d'une décoction à base de coriandre, de genévrier, de miel et d'opium. L'anatomiste anglais Thomas Willis (1621-1675) fut le premier à traiter la migraine par du café fort. Progressivement d'autres substances sont venues enrichir la pharmacopée, comme nous le verrons.

Bien que la migraine touche des millions de personnes de par le monde et qu'elle soit connue depuis des millénaires, elle est encore souvent considérée comme une fatalité, avec laquelle il faut apprendre à vivre, en attendant une éventuelle disparition après 50 ans. Pourtant, cette conception défaitiste, très répandue, ne devrait plus être de mise : les premiers gènes associés à la migraine viennent d'être identifiés et des médicaments plus efficaces peuvent aujourd'hui, sinon guérir définitivement le migraineux, du moins alléger ses souffrances en diminuant la gravité et la fréquence des crises.

Une maladie qui commence tôt

La migraine est une affection très répandue : elle touche environ 12 pour cent des adultes, surtout les femmes, deux à trois fois plus souvent atteintes que les hommes. La migraine commence avant 40 ans dans 90 pour cent des cas, et certains tout jeunes enfants (dès l'âge de un an) en souffrent déjà. Environ cinq pour cent des enfants seraient migraineux. Les garçons sont aussi souvent atteints que les filles jusque vers 12 ans, puis on observe que le nombre de cas de migraines chez les filles augmente notablement aux alentours de la puberté, ce qui aboutit à une prépondérance féminine à l'âge adulte. Des rémissions, qui peuvent durer plusieurs années, se produisent quelquefois chez l'adulte jeune, surtout chez l'homme. Toutefois, à 30 ans, 60 pour cent des patients qui ont eu des crises de migraine dans l'enfance continuent à en souffrir : la migraine est une maladie de toute la vie ; toutefois, la fré-

quence et la sévérité des crises diminue généralement après 60 ans.

La migraine est une maladie capricieuse. La fréquence et l'intensité des crises varient d'un patient à l'autre et, chez un même patient, d'une période à l'autre de sa vie. Les patients souffrent en moyenne d'une ou deux crises par mois, mais la variabilité est extrême : certains n'ont que quelques crises dans leur vie, d'autres plus de dix par mois. Chez les patients souffrant de crises de migraine avec aura, la céphalée qui suit l'aura tend à disparaître avec l'âge.

Qu'est-ce que la migraine ? Ce n'est pas n'importe quel mal de tête. C'est une maladie qui évolue par crises entre lesquelles le patient se sent parfaitement bien. Comme l'examen clinique est normal et que le médecin ne dispose pas de test biologique ni d'examen radiologique lui permettant de dire si un sujet est migraineux ou non, il fonde son diagnostic sur l'interrogatoire du patient. Il fallut attendre 1988 pour que des critères diagnostiques précis définissant la migraine soient admis par



1. LA MIGRAINE, d'après une gravure du début du XIX^e siècle.

Les symptômes de la migraine

Migraine sans aura

Hémicrânie : douleur d'un seul côté de la tête. La douleur est pulsatile et augmente à l'effort.

Photophobie : le malade ne supporte pas la lumière.

Phonophobie : le malade ne supporte pas le bruit.

Osmophobie : le malade ne supporte pas certaines odeurs.

Troubles digestifs : nausées, aversion pour toute boisson et toute nourriture, vomissements.

Durée : de quelques heures à quelques jours.

Migraine avec aura

Troubles de la vision : phosphènes (taches, éclairs ou zigzags brillants), flou d'une partie du champ visuel, scotome scintillant (flou visuel central entouré d'une ligne scintillante en zigzag).

Troubles sensitifs : sensations d'engourdissement dans les doigts, l'avant-bras, le visage.

Troubles du langage : rares, ils commencent quand l'engourdissement atteint le visage.

Ensuite, symptômes identiques à ceux d'une migraine sans aura.

la communauté scientifique internationale. D'après ces critères, il existe plusieurs types de crises de migraines. La plus fréquente est la migraine sans aura, ou migraine commune. Elle est caractérisée par une douleur qui siège en général d'un seul côté de la tête, souvent toujours le même bien que, de temps en temps, elle survienne du côté opposé, où elle est alors moins intense.

La douleur peut aussi être bilatérale, diffuse, ou seulement ressentie au front, aux tempes, à la nuque, ou même à la face. Son intensité est variable : souvent intense, obligeant à interrompre toute activité, elle est aggravée par les efforts. Elle est souvent pulsatile, battant au rythme du cœur. Elle s'accompagne fréquemment de nausées et de vomissements, ce qui n'indique pas que la migraine ait une origine alimentaire, ou qu'il s'agisse d'une « crise de foie » (terme spécifiquement français qui correspond en fait à une « crise de migraine »). Ces troubles digestifs sont fréquents et contribuent à la détresse du malade. Ce dernier ne supporte pas le bruit (il souffre de phonophobie), ni la lumière (photophobie), ni les odeurs (osmophobie) ; il n'aspire qu'au repos, au calme et à l'obscurité.

Le patient ressent parfois une grande faiblesse, des troubles de l'humeur ; il est pâle ; les artères de ses tempes font saillie ; on constate plus rarement un larmolement, une obstruction ou un écoulement nasal. La crise dure de quelques heures à quelques jours, et s'achève souvent par un vomissement ou surtout par un sommeil réparateur ; dans certains cas, le patient reste épuisé durant encore 24 à 48 heures.

Les crises de migraine peuvent être annoncées par des symptômes nommés prodromes, que chaque patient apprend à reconnaître : fatigue, bâillements, troubles de l'appétit, irritabilité, tendance dépressive ou au contraire euphorie. La migraine peut aussi survenir sans prévenir, en pleine nuit ou au petit matin. Chez l'enfant, la douleur est plutôt frontale et bilatérale, et les signes digestifs sont fréquents. La crise est généralement plus courte que chez l'adulte.

Les migraines avec aura

La deuxième variété de migraine est la migraine avec aura, ou migraine accompagnée, ou encore migraine ophthalmique. Elle est moins fréquente que la migraine sans aura, et un même individu peut avoir alternativement les deux types de crises. L'« aura » est un ensemble de troubles neurologiques qui précèdent ou accompagnent les maux de tête ; elle dure en moyenne une trentaine de minutes.

Les auras les plus fréquentes sont visuelles : la vision devient floue, le malade perçoit des formes brillantes ou colorées (nommées phosphènes) ; ou une tache noire entourée d'un bord brillant, en dents de scie, dont le diamètre s'élargit progressivement, du centre vers la périphérie (c'est un scotome scintillant) ; ou une amputation partielle, voire totale, de son champ de vision. Les deux yeux sont concernés : même quand un patient croit voir mal de l'œil droit, c'est en fait la partie droite du champ visuel des deux yeux qui est anormale. Les auras visuelles prennent parfois des allures

fantastiques, notamment chez l'enfant : l'image est inversée, grossie ou rapetissée, éloignée, morcelée.

Plus rarement, les auras sont sensitives : le patient ressent des engourdissements, des fourmillements, qui touchent généralement un seul côté de l'organisme, et qui commencent souvent dans une main pour gagner l'avant-bras, puis le visage. On constate quelques rares troubles du langage et de la motricité (faiblesse d'un bras ou d'une moitié du corps). Ces troubles suivent généralement une aura visuelle.

L'aura migraineuse s'installe en moins de 30 minutes (entre 5 et 30 minutes). Les symptômes évoluent au fil des minutes, au rythme de la « marche migraineuse » ; ils disparaissent également progressivement (nous reviendrons sur ce phénomène lorsque nous aborderons les mécanismes physiopathologiques de la maladie).

Une aura laisse généralement la place à un mal de tête, souvent moins long et moins pénible que lors d'une migraine sans aura. Dans certains cas, les patients n'ont pas mal à la tête après une aura : c'est alors une aura isolée.

Il existe d'autres formes plus rares de crises de migraine. Les auras peuvent commencer très brusquement, durer très longtemps, comporter des symptômes inhabituels tels que des troubles de la conscience, avec parfois perte de connaissance. Dans la migraine hémiplégique familiale, l'aura s'accompagne d'une paralysie complète ou partielle d'un côté du corps (une hémiplégie). Dans la très rare migraine ophthalmoplégique, les céphalées de plusieurs jours sont suivies d'une paralysie d'un des nerfs des muscles de l'œil, ce qui entraîne un dédoublement de la vision.

Chez l'enfant, certains symptômes qui surviennent par crises, tels des douleurs abdominales récidivantes, des vomissements cycliques et des vertiges, ont été considérés comme des équivalents de la migraine, diagnostic qui ne doit être porté qu'après avoir éliminé les autres causes possibles de ces troubles. Exceptionnellement, les symptômes de l'aura persistent plus ou moins durablement après une crise de migraine avec aura, en raison d'un manque d'irrigation d'une zone du cerveau.

Certains migraineux voient parfois s'installer, au fil du temps, après une période de crises fréquentes, un mal de tête quotidien, qui ne ressemble plus que par intermittence à une migraine.

Cette situation, qui survient généralement quand le patient est anxieux ou dépressif, est entretenue par un abus de médicaments destinés à soulager les crises. Le patient en prend tous les jours, dès qu'il a mal à la tête, voire avant, pour éviter la crise.

Cette surconsommation entraîne une accoutumance, avec nécessité d'augmenter les doses de médicaments, qui deviennent de moins en moins efficaces. On assiste alors à une céphalée chronique quotidienne avec abus médicamenteux. Un sevrage, parfois très pénible, est indispensable pour sortir de ce cercle vicieux.

Lorsqu'un patient décrit des crises de migraine typiques et que son examen clinique est normal, il est inutile de prescrire des examens complémentaires. En revanche, dans les formes rares où les crises sont atypiques ou bien lorsque l'examen neurologique n'est pas parfaitement normal, le neurologue demande des examens complémentaires, tel un scanner cérébral ou une imagerie par résonance magnétique. Ces examens permettent la détection de malformations vasculaires cérébrales qui peuvent provoquer – exceptionnellement – des crises d'allure migraineuse.

Les facteurs déclenchants

Divers facteurs peuvent déclencher une crise migraineuse : des facteurs psychologiques (une contrariété ou une émotion forte), des aliments (le chocolat, l'alcool...), des modifications du rythme de vie (une grasse matinée, le dimanche), un repas qui n'a pas été pris, le bruit, la lumière, un effort physique, des odeurs, etc. Pourtant, ce n'est pas parce que les crises surviennent après une contrariété que la migraine est une maladie psychologique, et ce n'est pas parce le chocolat déclenche les crises que la migraine est une maladie digestive ! En moyenne, un migraineux a quatre variétés différentes de facteurs déclenchants. Inversement, une crise migraineuse peut tout aussi bien survenir de façon imprévisible, aggravant le handicap que constitue la migraine pour la vie familiale, sociale et professionnelle.

Outre les facteurs déclenchants mentionnés, la vie hormonale des femmes agit sur le cours de la maladie migraineuse. La prépondérance féminine de la migraine n'apparaît qu'après la puberté. Environ 30 pour cent (entre



2. PHOSPHÈNE dessiné par un patient : au cours d'une migraine avec aura, le patient, dont la vision devient floue, perçoit des formes brillantes dans son champ visuel.

20 et 45 pour cent selon les études) des patientes souffrent de migraines menstruelles, et 5 pour cent des migraineuses ont uniquement ce type de migraines associées aux règles. Durant une grossesse, les crises de migraine s'estompent, voire disparaissent, chez près de 70 pour cent des femmes, surtout quand les crises sont menstruelles. Enfin, contrairement à une idée reçue, la migraine ne disparaît pas toujours à la ménopause et elle a même tendance à s'aggraver temporairement.

La pilule contraceptive peut modifier l'évolution de la maladie migraineuse. En cas d'aggravation ou d'apparition des migraines, l'arrêt des contraceptifs n'améliore pas toujours immédiatement les crises, lesquelles persistent parfois durant un ou deux ans ; la maladie peut même s'installer définitivement. Plusieurs études récentes ont montré que les femmes migraineuses de moins de 45 ans qui fument et qui prennent des contraceptifs oraux ont notablement plus de risques d'avoir un accident vasculaire cérébral que les femmes non migraineuses (chez qui le risque, infime, est égal à 6 pour 100 000 par an).

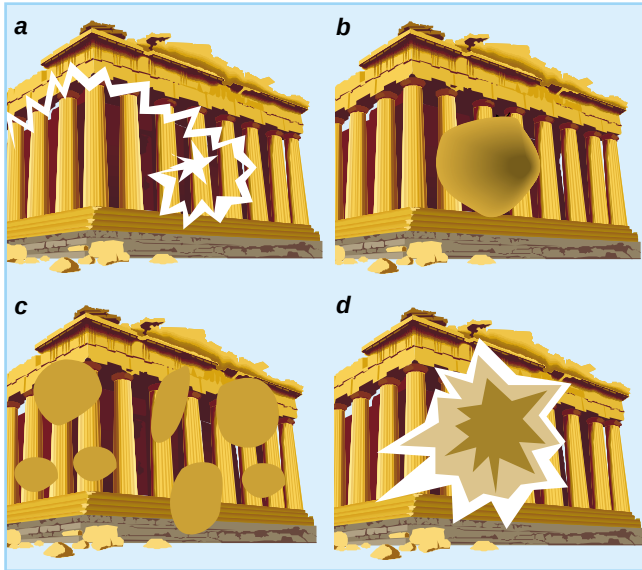
Ainsi, les femmes migraineuses peuvent prendre des contraceptifs oraux, à condition de respecter quelques règles de prudence, telles que s'arrêter de fumer et choisir les contraceptifs les moins dosés en œstrogènes. Toute aggravation des migraines sous contraceptifs nécessite de consulter un spécialiste. La consultation est souvent suivie d'un arrêt des estro-progestatifs, surtout s'il s'agit de crises avec aura.

Les mécanismes physiopathologiques

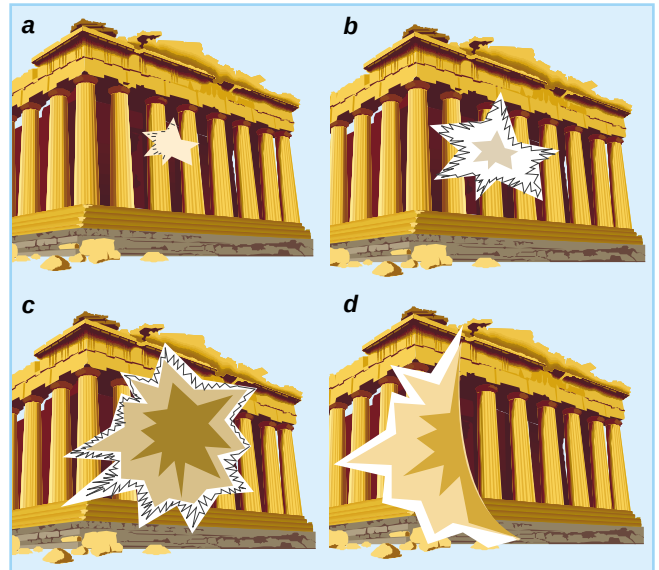
Si l'on sait diagnostiquer la migraine, si l'on en connaît bien les signes cliniques et si l'on sait souvent comment la juguler (et nous y reviendrons), on ignore encore sa cause exacte. Un point est établi : le cerveau migraineux subit des troubles de la régulation de la douleur et du tonus des vaisseaux.

On admet généralement que la céphalée migraineuse résulte d'une dilatation des artères tant à l'intérieur du crâne que sous la peau du front. Cette vasodilatation entraîne la libération de nombreuses substances, parmi lesquelles des peptides algogènes (c'est-à-dire qui déclenchent la douleur), des agents de l'inflammation et des neuromédiateurs dont la sérotonine, qui intervient dans la transmission de la douleur. Elle stimule les fibres nerveuses de la paroi des vaisseaux qui transmettent les messages douloureux. Toutefois, la sérotonine a aussi une action vasoconstrictrice, quand elle agit sur certains récepteurs localisés sur la paroi des vaisseaux (elle s'oppose alors à la vasodilatation et entraîne une diminution du diamètre des vaisseaux).

Selon le modèle de Michaël Moskowitz, à Boston, la vasodilatation pourrait résulter d'une hyperexcitation du nerf trijumeau (qui véhicule la sensibilité et la douleur sur le crâne et sur la face). En effet, chez l'animal, la stimulation de ce nerf entraîne une inflammation de la dure-mère (l'enveloppe du cerveau), qui se manifeste précisément par une vasodilatation et par la



3. QUELQUES MANIFESTATIONS d'une aura : phosphènes (a), scotome central (b), scotomes multiples (c), scotome scintillant (d).



4. UN SCOTOME SCINTILLANT, une tache masquant le champ visuel et entourée de zigzags scintillants, évolue au cours du temps (de a à d).

libération de peptides algogènes. Chez l'homme, la concentration en certains de ces peptides augmente dans le sang veineux jugulaire au moment de la crise migraineuse, du côté de la céphalée.

Les noyaux d'origine du nerf trijumeau et des fibres qui contiennent la sérotonine sont situés dans le tronc cérébral (qui relie le cerveau à la moelle épinière). Or, C. Weiller et ses collègues de l'Université d'Essen, en Allemagne, ont récemment montré, par imagerie par tomographie par émission de positons, qu'il existe une zone activée dans le tronc cérébral des patients migraineux : un «générateur de la migraine» pour-rait y siéger.

Le mécanisme de l'aura migraineuse diffère de celui de la céphalée. L'aura résulterait d'une vasoconstriction (ou contraction) excessive des artères cérébrales ; le cerveau serait, localement, insuffisamment irrigué.

L'aura évolue au cours du temps. Ainsi, un scotome scintillant est d'abord une petite tache dans le champ visuel. Puis, la tache s'élargit, les scintillements sur les bords s'intensifient. La plage anormale continue à s'étendre, mais progressivement la gêne visuelle s'estompe. Or, la zone où l'irrigation est insuffisante progresse des régions postérieures du cerveau, où se trouvent les zones de la vision, vers l'avant, à une vitesse de l'ordre de deux à trois millimètres par minute. Cette progression, caractéristique de la marche migraineuse, évolue à la même vitesse que la «dépression corticale propagée». L'aura migraineuse pourrait être l'équivalent

chez l'homme de cette dépression corticale propagée décrite, en 1944, par le neurologue brésilien A. Leao : en stimulant le cerveau d'un animal par des excitations chimiques, électriques ou mécaniques, il avait observé une très brève excitation, suivie d'une grande onde de dépolarisation se manifestant par une diminution du débit sanguin cérébral et de l'activité métabolique ; or cette onde se propage à la même vitesse que la marche migraineuse.

De surcroît, certains travaux de l'équipe de M. Moskowitz montrent que cette dépression corticale (responsable de l'aura) stimulerait le nerf trijumeau et déclencherait l'inflammation neurogène, elle-même responsable de la douleur.

Parmi les autres anomalies découvertes, signalons une diminution de la concentration en magnésium dans le cerveau. Or, tout déséquilibre ionique de part et d'autre des membranes neuronales modifie le seuil d'excitabilité des neurones, ce qui peut faciliter leur décharge, c'est-à-dire la transmission d'un message douloureux : les neurones deviennent hyperexcitables. On note également une élévation de la concentration en certains neuromédiateurs excitateurs, et une formation excessive d'oxyde nitrique. Quand un patient a un «seuil migraineux» bas, peut-être déterminé génétiquement, divers stimuli internes ou externes déclenchent aisément une crise.

Quel est le lien entre toutes ces anomalies vasculaires, neuronales et biochimiques ? Quelles sont les causes et

quelles sont les conséquences du phénomène migraineux ? Ces questions restent parmi les énigmes que pose encore la migraine aujourd'hui. La découverte de nouveaux médicaments antimigraineux, dont on connaît les cibles (et sur lesquels nous reviendrons), devrait éclairer les mécanismes physiopathologiques de cette maladie.

Génétique de la migraine

La connaissance des mécanismes physiopathologiques de la maladie devrait aussi progresser grâce à la découverte récente des premiers gènes de la migraine. La migraine a un caractère familial évident, mais, bien qu'on la considère depuis longtemps comme une maladie héréditaire, aucun argument fondé n'étayait cette hypothèse. En effet, qu'une affection soit familiale ne signifie pas nécessairement qu'elle est héréditaire, car les facteurs d'environnement, tels que le mode de vie ou le contexte psychologique, peuvent jouer un rôle déterminant. De surcroît, dans le cas d'une maladie aussi répandue, la survenue de plusieurs cas dans une même famille pourrait n'être que fortuite.

Pour analyser le rôle des facteurs génétiques, on étudie notamment les familles des sujets migraineux, mais l'absence de critères diagnostiques internationaux et la difficulté de recueillir des informations comparables ont longtemps entravé ces recherches. Toutefois, si la plupart de ces études ont permis aux neurologues de suggérer que la migraine avec aura

a bien une composante génétique, le mode de transmission et les gènes impliqués restaient mystérieux.

Les progrès de la génétique ont autorisé les neurologues à aborder, il y a quatre ans, la recherche des gènes de la migraine. L'étude a commencé par celle de la migraine hémiplégique familiale. Cette maladie suit un mode de transmission autosomique dominant : il suffit qu'une seule des deux copies du gène responsable soit anormale (copie transmise soit par le père, soit par la mère) pour que le sujet porteur soit atteint et qu'il transmette la maladie à la moitié de sa descendance.

En 1993, en collaboration avec notre équipe, Anne Joutel et Élisabeth Tournier-Lasserre, de l'Unité INSERM U25, à la Faculté Necker-Enfants malades, ont localisé un premier gène de la migraine hémiplégique familiale sur le chromosome 19. Toutefois, l'étude d'autres familles atteintes a montré que ce gène n'est pas le seul en cause : il n'est pas impliqué dans la moitié des familles atteintes de migraine hémiplégique familiale.

En 1996, l'équipe hollandaise de Roel Ophoff, de Michel Ferrari et de Rune Frantz, à l'Université de Leiden, a découvert que ce gène situé sur le chromosome 19 code un canal calcique, nommé CACNL1A4. Ce canal est une protéine de la membrane cellulaire qui contrôle le flux des ions calcium et dont l'activité dépend de la différence de potentiel qui règne de part et d'autre de la membrane. Uniquement

présents dans le système nerveux central (sur les neurones), ces canaux calciques participent à l'excitabilité des neurones et à la libération de neuromédiateurs. Bien que l'on ignore encore les mécanismes qui conduisent des altérations moléculaires à une crise de migraine hémiplégique, on suppose que les mutations de ce gène perturbent le seuil d'excitabilité des neurones et la libération de certains neuromédiateurs.

Il y a quelques mois, l'une des auteurs (A. Ducros) et l'équipe de l'INSERM ont localisé un deuxième gène de la migraine hémiplégique sur le chromosome 1. Ce gène n'est pas encore identifié, mais nous connaissons deux gènes codant des canaux ioniques (un canal calcique et un canal potassique) localisés dans la région qui contient le gène anormal. Nous cherchons actuellement si l'un de ces deux gènes est le nouveau gène de la migraine hémiplégique localisé sur le chromosome 1.

Dans certaines familles, ni le gène situé sur le chromosome 19, ni celui qui est localisé sur le chromosome 1 ne sont responsables de la maladie : il existe au moins un troisième gène pour la migraine hémiplégique familiale. Si l'on dénombre trois gènes (au moins) pour la migraine hémiplégique familiale, combien en identifiera-t-on pour les formes plus courantes de la migraine ? L'hétérogénéité génétique de la migraine

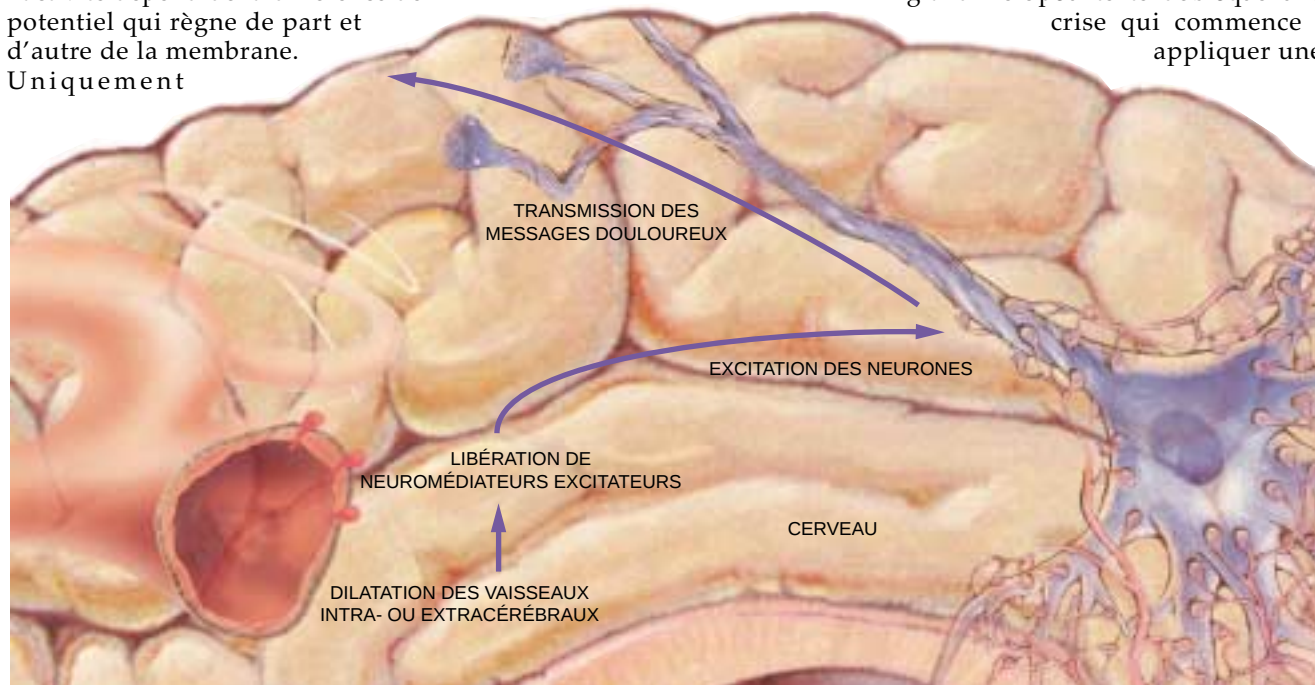
hémiplégique semble présager de la complexité des facteurs génétiques des formes usuelles de la maladie. Des recherches à grande échelle ont été entreprises : elles devraient révéler si le canal calcique du chromosome 19 et les autres gènes de la migraine hémiplégique familiale sont aussi ceux des migraines avec ou sans aura. La connaissance du produit de ces gènes et celle des conséquences physiopathologiques de leurs mutations seront les premières étapes vers l'élaboration de traitements spécifiques de la maladie.

Traitement de fond, traitement de crise

S'il est vrai qu'aujourd'hui les médecins ne savent pas guérir la migraine, ils soulagent la majorité des migraineux, grâce à une panoplie de traitements qui espacent et estompent les crises.

Généralement, le premier thérapeute est le migraineux lui-même : il modifie son mode de vie en évitant les facteurs qui déclenchent les crises, supprimant de son alimentation le vin, le chocolat, le fromage ou tout autre aliment qu'il incrimine, se levant le dimanche matin à la même heure que les autres jours de la semaine ou réduisant le temps qu'il passe devant sa télévision.

En plus de ces mesures préventives, les migraineux utilisent des «trucs» souvent hérités de leur mère ou de leur grand-mère pour tenter de bloquer une crise qui commence : appliquer une



5. LES MIGRAINES résulteraient de la dilatation des vaisseaux localisés dans le cerveau ou à la périphérie, entre le cerveau et le crâne. Au cours de cette dilatation, des substances sont libérées. Il s'agit

notamment de neuromédiateurs excitateurs activant certains neurones, lesquels émettent des messages douloureux ; ces derniers ne sont pas inhibés, car les mécanismes de rétroaction sont insuffisants.

Les traitements de la migraine

Les traitements de crise :

Les antalgiques : Aspirine, paracétamol, Optalidon®, etc. ; ils agissent contre la douleur.

Les AINS : Cébutid®, Voltarène®, Brufen®, Ponstyl®, Profénid®, Apranax®, Naprosine®, etc. ; ils agissent contre l'inflammation et contre la douleur.

Les dérivés de l'ergot de seigle : Gynergène caféiné®, Migwell® ou Dihydroergotamine® (en spray nasal ou injectable) ; vasoconstricteurs qui luttent contre la vasodilatation.

Les agonistes (5 HT_{1D}) de la sérotonine : Sumatriptan (Imigrane®) et autres triptans. Ils agissent comme la sérotonine, qui lutte contre la vasodilatation et qui inhibe la transmission des messages de la douleur.

Les traitements de fond :

Les médicaments spécifiques de la migraine : Sanmigran®, Nocertone®, Désernil®, Vidora®

Les médicaments non spécifiques de la migraine : Avlocardyl® et autres bêta-bloquants (hypertension), Sibelium® (vertiges), Laroxyl® (dépression), Dépakine® (épilepsie), Aspirine.

**Acupuncture
Relaxation**

compresse glacée ou au contraire bouillante sur la tempe, se frotter le front avec une boule de menthe, boire du café fort, respirer de la menthe fraîche, avaler un morceau de sucre, etc. Le plus souvent, lorsque cela lui est possible, le migraineux se couche à l'abri du bruit et de la lumière en attendant la délivrance par le sommeil. Tous ces petits moyens, bien connus des migraineux, ne sont pas toujours applicables et le soulagement est généralement instable et temporaire.

Le deuxième thérapeute est le médecin généraliste, le spécialiste n'intervenant qu'en cas d'incertitude diagnostique ou de difficultés thérapeutiques. La migraine est la compagne de toute une existence, elle touche souvent plusieurs membres d'une même famille, peut perturber la vie professionnelle, voire la vie familiale ; dans ces conditions, le médecin généraliste qui traite le migraineux pendant longtemps et qui connaît son entourage joue un rôle fondamental. Après avoir établi le diagnostic de migraine et vérifié que l'examen clinique est normal, il se consacre à l'approche thérapeutique de son patient. Il se montre rassurant, explique qu'il n'y a pas lieu de craindre une maladie grave telle qu'une tumeur ou une hémorragie cérébrale, et qu'il comprend le caractère éprouvant et invalidant de la maladie.

Aucun examen complémentaire ne peut déceler la cause de la maladie, ni une quelconque anomalie permet-

tant de confirmer le diagnostic. Quel traitement choisir ? Le médecin doit d'abord annoncer au patient qu'il ne doit pas s'attendre à une guérison totale, mais qu'il peut espérer une amélioration notable. Il existe deux traitements : celui de la crise, épisodique, destiné à interrompre la crise ou à en réduire l'intensité, et le traitement de fond, quotidien, qui vise à diminuer la fréquence des crises.

Un traitement de crise doit interrompre la crise aussi vite que possible ou, du moins, en diminuer la durée et l'intensité. On utilise quatre grandes classes de médicaments : les antalgiques, tels que l'Aspirine, le paracétamol ou l'Optalidon®, qui luttent contre la douleur ; les anti-inflammatoires non stéroïdiens (les AINS) qui inhibent l'inflammation ; les dérivés de l'ergot de seigle, dont il existe deux variétés : le tartrate d'ergotamine administré sous forme de Gynergène caféiné® ou de Migwell®, ou la Dihydroergotamine®, administrée en spray nasal ou injectable ; une nouvelle classe de médicaments, les agonistes de la sérotonine (5 HT_{1D}) dont le chef de file est le sumatriptan (Imigrane®). Ces quatre variétés d'antimigraineux de crise appartiennent en fait à deux catégories : les antimigraineux non spécifiques de cette maladie (les antalgiques et les AINS), et les antimigraineux spécifiques, qui regroupent les dérivés de l'ergot de seigle et le sumatriptan ; ces derniers ont en commun d'être des vasocons-

trictors, c'est-à-dire des produits qui diminuent le calibre des artères.

L'efficacité des antalgiques a été largement démontrée, de même que celle de certaines associations, par exemple celle de l'Aspirine et du métoclopramide (Primpéran®). Bien qu'ils soient plus utilisés aux États-Unis qu'en France, les anti-inflammatoires sont également efficaces. Qu'en est-il de la Dihydroergotamine® et du sumatriptan ?

De l'ergot de seigle au sumatriptan

Le tartrate d'ergotamine est un dérivé de l'ergot de seigle, un champignon parasite de l'épi de seigle. Cette moisissure, longtemps considérée comme un poison, a été responsable, au Moyen Âge, d'intoxications massives et d'ergotisme. Ce mal était dû à la présence d'ergot dans la farine de seigle dont on faisait le pain ; il se manifestait par une gangrène des membres. En 1883, on découvre que des extraits d'ergot de seigle soulagent la migraine. En 1918, le chimiste suisse A. Stoll isole l'ergotamine, le premier alcaloïde actif de l'ergot de seigle obtenu à l'état pur, et en 1926, l'efficacité dans le traitement de la crise migraineuse est démontrée.

Le sumatriptan est une innovation thérapeutique récente. Après avoir découvert que la concentration en 5-hydroxytryptamine, un produit de dégradation de la sérotonine, augmente dans les urines des patients au cours des crises de migraine, les biologistes ont étudié l'action de la sérotonine sur les migraines. Effectivement, l'injection de sérotonine calme les crises, mais, étant donné le nombre de cibles de ce neuromédiateur, les effets secondaires sont trop importants pour que l'on utilise la sérotonine à des fins thérapeutiques. En effet, ce neuromédiateur a plusieurs fonctions : il participe au contrôle de l'humeur, des émotions, du sommeil, de l'appétit, du comportement sexuel, de la douleur, de la vasodilatation et de la vasoconstriction !

Le sumatriptan est un agoniste spécifique des récepteurs 5 HT_{1D} de la sérotonine, c'est-à-dire qu'il reproduit les effets de la sérotonine, mais uniquement ceux qu'elle produit quand elle se fixe sur ce sous-type de récepteurs (le sumatriptan ne perturbe pas les autres effets de la sérotonine médiés par les autres sous-types de ses récep-

teurs). Il inhibe l'inflammation neurogène et a une action vasoconstrictrice directe, notamment sur les artères des méninges. Le sumatriptan est le chef de file de la famille des «triptans» (zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, etc) qui seront prochainement commercialisés en France.

Les divers médicaments ne doivent pas être mélangés, et ils doivent être pris le plus tôt possible, dès que le migraineux sait qu'une crise commence. Un traitement de crise ne doit jamais être prolongé, au risque de devenir dangereux : certains médicaments vasoconstricteurs entraînent des complications vasculaires, l'Aspirine et les anti-inflammatoires des troubles gastriques, etc. De surcroît, le risque de survenue d'une accoutumance existe, et un mal de tête de sevrage se déclenche entre les prises médicamenteuses : la céphalée chronique quotidienne avec abus médicamenteux est une toxicomanie.

La quête d'un traitement efficace

La majorité des migraineux gèrent la maladie avec les moyens simples évoqués et l'utilisation judicieuse des divers traitements de crise. Quand les crises sont de plus en plus fréquentes au fil des semaines et des mois, un traitement de fond tente d'empêcher leur survenue. Divers traitements de fond non médicamenteux sont proposés aux migraineux. Leur évaluation scientifique est difficile, en raison de la variabilité de la migraine et de l'importance de l'effet placebo. L'acupuncture et la relaxation ont été étudiées avec quelque rigueur, et méritent d'être essayées en cas d'échec des médicaments ou si les patients migraineux préfèrent ce type de traitement.

Plusieurs médicaments sont aussi disponibles, les uns spécifiques de la migraine tels que le Sanmigran®, le Nocertone®, le Désernil®, le Vidora® ; les autres, utilisés aussi pour le traitement d'autres maladies : l'Avlocardyl et d'autres bêta-bloquants, habituellement utilisés pour lutter contre certaines maladies cardiaques et contre l'hypertension, le Sibelium® contre les vertiges, le Laroxyl® contre les dépressions, la Dépakine® contre l'épilepsie et l'Aspirine (notamment dans les migraines avec aura).

Quel que soit le médicament retenu, le patient doit éviter d'en associer plusieurs, noter la survenue des crises,



6. L'ERGOT DE SEIGLE, (l'excroissance noirâtre sur les épis) est un champignon qui fut responsable, au Moyen Âge, de nombreuses intoxications. Depuis, on en a extrait l'ergotamine, une substance qui soulage les migraines.

augmenter très progressivement la dose de médicament pour éviter les intolérances, prolonger le traitement pendant trois mois avant de juger de son efficacité et, s'il est efficace, le maintenir pendant six mois à un an, puis essayer de l'arrêter. Ce programme de traitement doit être précisé avant la mise en route de la thérapie, sinon le patient risque de l'arrêter dès la première crise, déçu que ses crises ne disparaissent pas.

Le recours aux manipulations cervicales est fréquemment proposé aux migraineux, mais généralement sans succès. De surcroît, ces manipulations ne sont pas dénuées de risque et peuvent, exceptionnellement, provoquer un infarctus cérébral par lésion des artères vertébrales qui irriguent la partie postérieure du cerveau.

Seuls 0,5 pour cent des migraineux sont soulagés par ce type de manipulations, ceux dont la migraine est d'origine cervicale : ils souffrent de crises de migraine sans aura neurologique, déclenchées par certains mouvements du cou. Ce sont des personnes qui ont eu, antérieurement, un accident d'automobile et qui ont subi le «coup du lapin». La douleur commence invariablement en un point précis, en haut du cou, et elle remonte ensuite vers l'œil ; elle se limite toujours au même côté de la tête et s'accompagne alors des autres symptômes

de la migraine, tels que nausées et vomissements.

Certaines femmes souffrent de crises de migraine uniquement au moment des règles, le plus souvent dans les deux jours qui les précèdent. Les estrogènes percutanés soulagent ce type de migraine : on applique sur la peau un gel hormonal, Cestroge1®, que l'on fait pénétrer par massage ; on commence les applications 48 heures avant le début présumé de la crise et on continue pendant une semaine. Ce procédé évite souvent la survenue des crises liées aux règles.

Enfin, chez l'enfant, le médecin prescrit généralement des antalgiques et des anti-inflammatoires pour soulager les crises, mais pas, habituellement, de traitement médicamenteux de fond.

La migraine est une maladie fréquente et invalidante. Le diagnostic clinique est suffisamment rigoureux pour que le recours à des examens complémentaires soit presque toujours inutile. Ses mécanismes se précisent à mesure que l'on découvre des médicaments spécifiques et que l'on identifie des gènes impliqués dans la maladie. Contrairement à une opinion répandue, on peut soigner la migraine, en essayant de façon raisonnée, progressive et tenace les médicaments qui écourtent les crises et en instaurant, si nécessaire, un traitement de fond. Le pessimisme et le nihilisme thérapeutique ne devraient plus avoir cours aujourd'hui.

Marie-Germaine BOUSSER dirige le service de neurologie de l'Hôpital Lariboisière, à Paris. Hélène MASSIOU est médecin dans ce service. Après avoir fait une thèse dans l'équipe de M.-G. Bousser, Anne DUCROS poursuit ses recherches dans l'équipe d'Élisabeth Tournier-Lasserre, Unité INSERM U25, Hôpital Necker-Enfants malades, à Paris.

M.-G. BOUSSER et H. MASSIOU, *La migraine*, éditions Hermann, collection Ouverture médicale, 1992.

M. LAURITZEN et al, *Pathophysiology of the Migraine Aura*, in *Brain*, vol. 117, pp. 199-210, 1994.

C. WEILLER et al, *Brain Stem Activation in Spontaneous Human Migraine Attacks*, in *Nature Medicine*, vol. 7, pp. 658-660, 1995.

R. OPHOFF et al, *Familial Hemiplegic Migraine mutations in the Ca⁺⁺ channel gene*, in *Cell*, vol. 87, pp.543-552, 1996.

Les voiles de course

BRIAN DOYLE

Les tissus en matériaux composites mis au point pour les voiles des bateaux de course pourraient être utilisés pour les parachutes et les ballons stratosphériques.

Le 22 août 1851, le voilier *America* participe à une régate autour de l'île de Wight et l'emporte haut la main : il coupe la ligne d'arrivée quelques minutes avant un yacht plus petit, l'*Aurora*. Aujourd'hui, ce dernier serait déclaré vainqueur, car les règles incluent un handicap de manière que les petits voiliers, plus lents, ne soient pas pénalisés. Toutefois la vitesse de l'*America* était si impressionnante pour l'époque, que le trophée, la Coupe des Cent Guinées, devint la Coupe de l'*America* en son honneur.

L'*America* dut sa victoire à sa conception novatrice. Avec sa proue étroite et sa coque élancée, il fendait mieux les vagues que les bateaux britanniques plus arrondis, caractéristiques de cette époque. En outre, l'*America* arborait des voiles inhabituelles, en coton, alors que la plupart des bateaux britanniques utilisaient des voiles de lin. Bien que moins résistantes que les voiles de lin, les voiles de coton conservaient mieux leur forme sous la pression du vent. Ainsi, selon le récit de la régate publié par le *Times*, les voiles de l'*America* restèrent remarquablement tendues et plates.

Aujourd'hui, les concurrents de la Coupe de l'*America* recherchent encore les avantages apportés par les innovations techniques. D'une part, les concepteurs mettent au point des coques plus rapides, dont les plans sont jalousement gardés secrets. D'autre part, les ingénieurs trouvent sans cesse de nouveaux moyens de renforcer et d'alléger les voiles. Ils ont ainsi perfectionné leurs formes et mis au point des textiles peu extensibles. Les toiles les plus récentes sont constituées de couches de fibres résistantes et de minces films en plastique. Ces voiles en matériaux laminés ont changé les courses

Sharon Green

1. LES VOILES EN MATÉRIAU LAMINÉ, constituées de minces films plastiques et de couches de fibres résistantes comme le Kevlar, sont plus légères et se détendent moins que les voiles en tissus classiques. Ces deux propriétés augmentent la vitesse des bateaux : le poids total du bateau est réduit, et la voile conserve mieux sa forme aérodynamique. La voile tridimensionnelle en laminé (3DL) présentée ici est constituée de fibres résistant à la traction placés dans la direction des contraintes qui s'exercent sur la voile lors de son utilisation. On minimise ainsi le poids de la voile tout en lui conférant une solidité optimale en chaque point.

