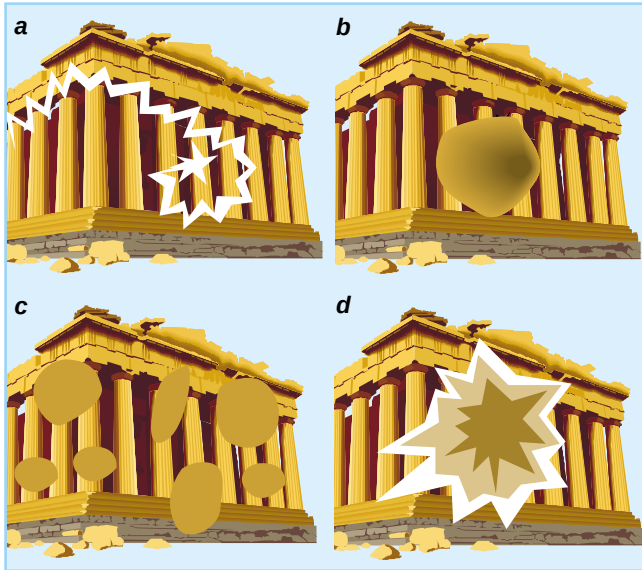
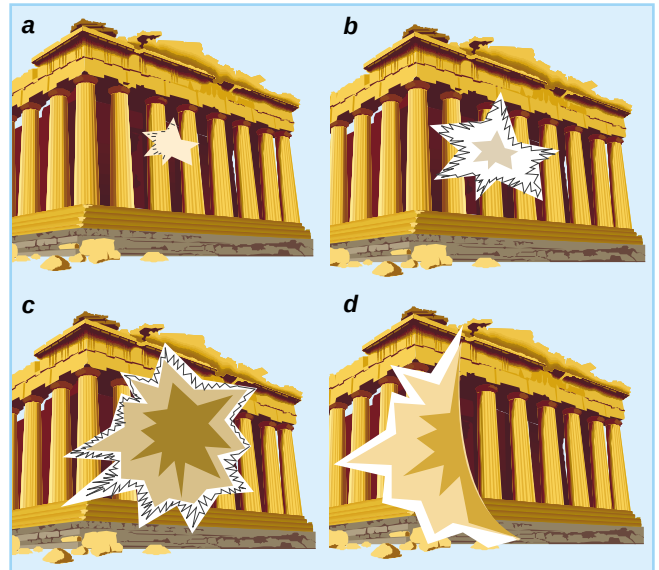




3. QUELQUES MANIFESTATIONS d'une aura : phosphènes (a), scotome central (b), scotomes multiples (c), scotome scintillant (d).



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

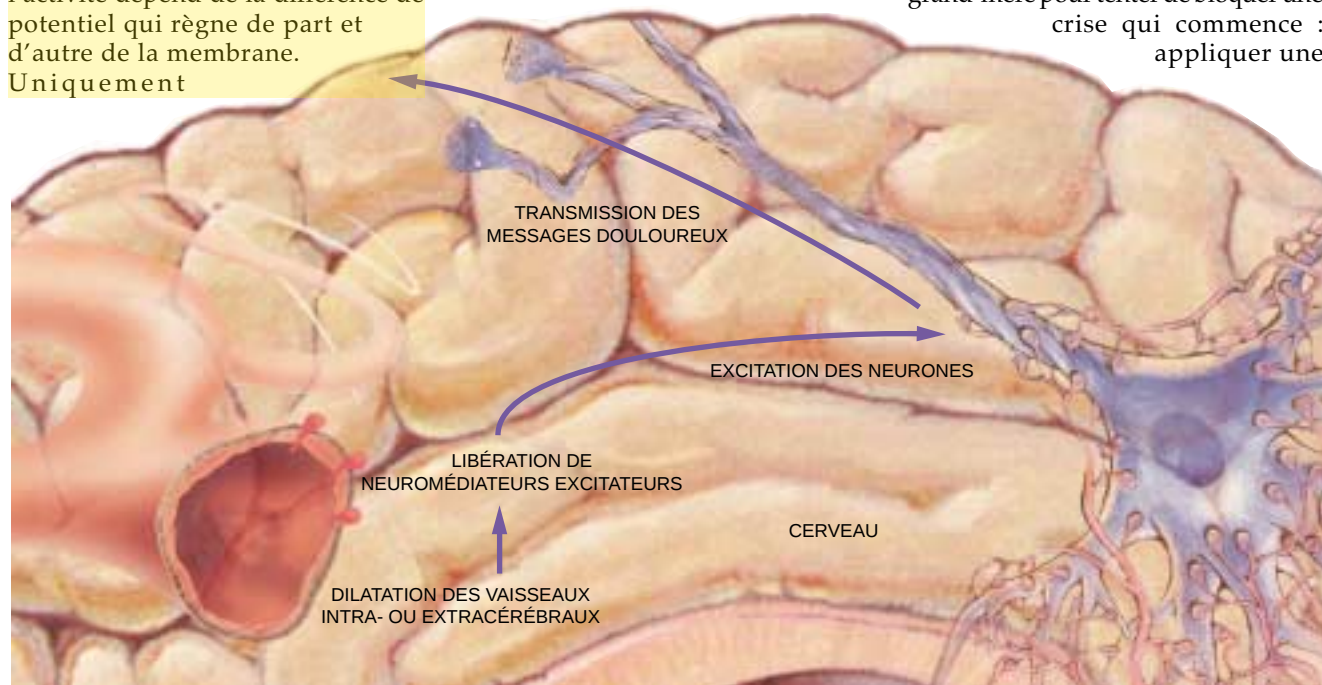
hémiplégique semble présager de la complexité des facteurs génétiques des formes usuelles de la maladie. Des recherches à grande échelle ont été entreprises : elles devraient révéler si le canal calcique du chromosome 19 et les autres gènes de la migraine hémiplégique familiale sont aussi ceux des migraines 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.