

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

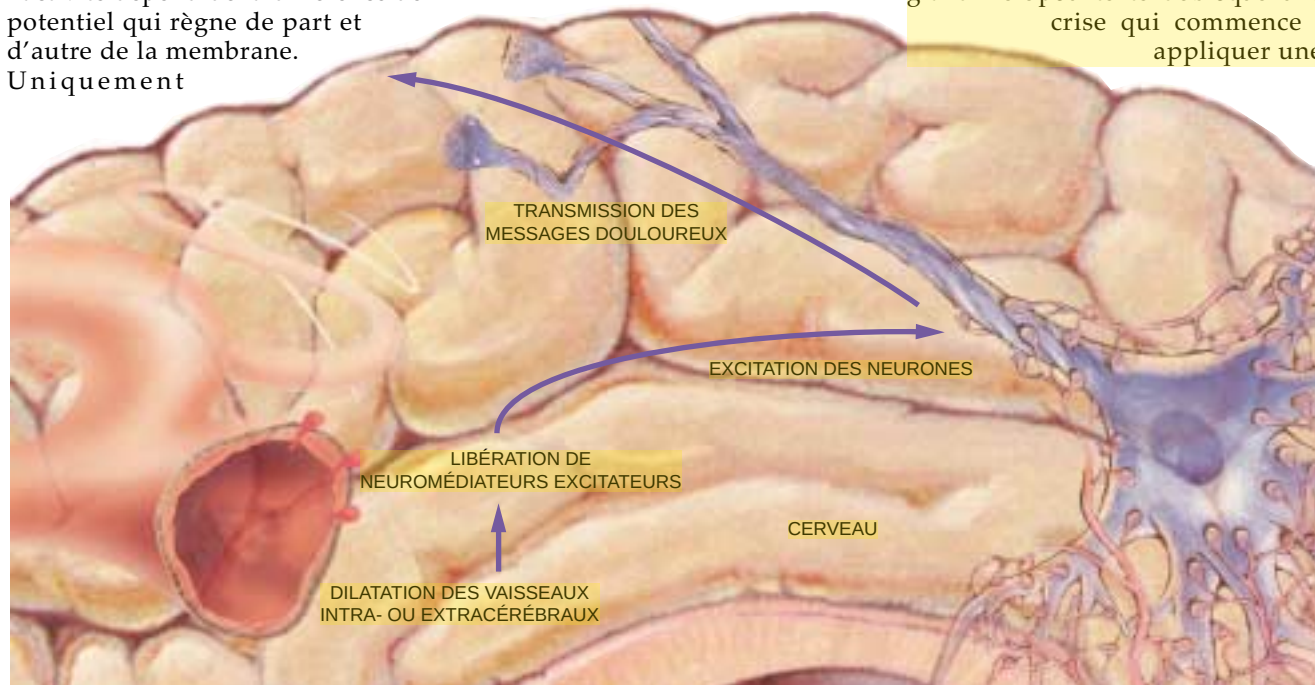
hémiplégique semble présager de la complexité des facteurs génétiques des formes usuelles de la maladie. Des recherches à grande échelle ont été entreprises : elles devraient révéler si le canal calcique du chromosome 19 et les autres gènes de la migraine hémiplégique familiale sont aussi ceux des migraines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