

# La migraine

## Préambule et synthèse

M.-G. BOUSSER  
Présidente du groupe d'experts

« Quand j'ai ma crise de migraine, ma tête est comme une enclume, je suis une vraie loque. Je ne supporte plus rien, ni le bruit, ni la lumière, ni les odeurs, ni les enfants. Je ne peux plus rien avaler, pas même un verre d'eau. Si j'en ai la possibilité, je me couche. J'en ai en général pour une journée ou deux comme cela. Le reste du temps, je suis complètement normale ». Au travers d'une telle description dans laquelle se reconnaîtront tous les migraineux, quoi de plus simple à identifier qu'une crise de migraine et, cependant, que d'inconnues persistantes et d'idées fausses bien ancrées au sujet de cette affection dont la situation demeure, à bien des égards, paradoxale. Fréquente mais encore souvent méconnue, invalidante mais non prise au sérieux, objet d'intérêt continu de la part du grand public mais d'indifférence notoire de la part du corps médical, source inépuisable de descriptions littéraires mais réduite à la portion congrue dans l'enseignement médical, cible de nombreuses thérapeutiques efficaces mais jouissant néanmoins d'une réputation d'incurabilité, telle est la migraine au travers de quelques uns de ses paradoxes !

De multiples facteurs concourent à la genèse de cette situation et le premier est sans conteste la confusion qui règne encore entre mal de tête et migraine. Tous les maux de tête ne sont pas des migraines, loin s'en faut, et la migraine n'est que la première (et la plus fréquente) des treize variétés de maux de tête répertoriées par l'International Headache Society (IHS). Parmi les autres variétés, certaines, fréquentes, surviennent au cours d'affections ou de situations ponctuelles bien connues telles qu'une forte fièvre, une grippe, une sinusite aiguë, un traumatisme crânien, un glaucome aigu ou une ponction lombaire, etc. D'autres relèvent – mais cela est rare – d'affections graves telles que les hémorragies méningées responsables d'une céphalée brutale en coup de poignard, les méningites et encéphalites sources de céphalées fébriles installées en quelques heures ou quelques jours et associées à d'autres signes neurologiques, les tumeurs cérébrales ou autres lésions expansives avec leurs céphalées progressives au fil des semaines, voire des mois, également associées à d'autres signes neurologiques. Beaucoup plus fréquente, généralement sans

signes d'accompagnement et souvent taxée à tort de « migraine quotidienne » est la céphalée dite de tension, avec son mal de tête permanent depuis des années, présent « du matin au soir, et du soir au matin ». Les facteurs psychologiques y jouent un rôle prépondérant et leur traitement (évidemment infructueux) par des antimigraineux ne fait qu'alimenter le mythe de l'incurabilité de la migraine.

Le deuxième élément clé qui contribue à la méconnaissance de la migraine est tout simplement la présentation même de cette affection, cette céphalée qui évolue par crises de quelques heures à deux ou trois jours entre lesquelles le sujet ne souffre pas. Comment prendre au sérieux ce migraineux, ou surtout cette migraineuse (qui sera vite qualifiée d'« hystérique »), dont le mal de tête arrive toujours, comme par hasard, au plus mauvais moment et ne s'accompagne pratiquement d'aucun signe visible de l'extérieur, surtout pour un entourage souvent lassé et pas toujours très attentif ? Que signifient ces crises qui surviennent si fréquemment au moment des règles, disparaissent pendant la grossesse et qui, tantôt s'améliorent, tantôt s'aggravent lors de la prise d'une contraception orale ou d'un traitement substitutif hormonal de la ménopause ? Comment étudier scientifiquement cette affection aussi capricieuse qu'imprévisible qui ne s'accompagne, même en cours de crise, d'aucune anomalie constamment ou régulièrement présente aux examens complémentaires ? Comme ce serait simple si nous disposions d'un test qui nous permettrait – à l'instar de l'électro-encéphalogramme pour les crises d'épilepsie – d'authentifier la migraine. Tour à tour, tel ou tel examen (sérieux ou fantaisiste) nous a été présenté à grands renforts de publicité comme « le » test diagnostique de la migraine. Il n'en est rien et l'on verra qu'en 1998 encore, la primauté de la clinique demeure totale en ce domaine.

Une autre source d'idées erronées et d'approches thérapeutiques infructueuses est la confusion qui règne fréquemment entre les facteurs favorisants ou déclenchants des crises et la cause de la maladie. Combien de patients se sont astreints sans succès à des régimes alimentaires draconiens parce que le chocolat ou le vin paraissait déclencher leurs crises ? Combien de vésicules biliaires ont jadis été enlevées pour les mêmes raisons ? Combien de psychothérapies, voire de psychanalyses, ont été entreprises parce que le stress ou des contrariétés favorisaient la survenue des crises ? Combien de séances de rééducation orthoptique pour de soi-disant troubles du parallélisme oculaire ont été effectuées parce que les crises étaient imputées à l'effort visuel ? Cette assimilation simpliste entre facteurs déclenchants des crises et cause de la maladie a conduit à l'impasse, non seulement de nombreux migraineux, mais aussi beaucoup de chercheurs qui s'enfermaient chacun dans « leur » théorie (alimentaire, hormonale, psychologique ou allergique, etc) de la migraine avec autant de conséquences thérapeutiques vouées à l'échec.

L'un des facteurs majeurs de l'obscurantisme qui sévit encore dans le domaine de la migraine est la place dérisoire qu'elle a longtemps occupée (et qu'elle occupe encore en France) dans l'enseignement médical, ce qui contraste – on

l'a vu – avec sa situation de vedette auprès du grand public et des médecines alternatives. Parmi les raisons probablement complexes et nombreuses de cette carence, se situe le fait, inhabituel pour une affection aussi fréquente, qu'elle n'appartient à aucune des spécialités qui se sont individualisées tout au long du vingtième siècle. Condition polymorphe au carrefour de plusieurs spécialités, la migraine pouvait tout aussi bien relever de la gastro-entérologie car l'importance des nausées et des vomissements la faisait qualifier de « crise de foie », de la gynécologie en raison de la survenue préférentielle des crises au moment des règles, de l'ophtalmologie du fait de la fréquence des troubles visuels lors des crises, de la pédiatrie à cause de la fréquence des crises chez l'enfant, ou encore, de la neurologie parce que la préoccupation principale était souvent d'éliminer une cause lésionnelle sous-jacente au mal de tête. De plus, au sein même de chacune de ces spécialités, la migraine était – et est encore – considérée comme « marginale », appartenant plus au monde profane et à la littérature qu'à la médecine et à la science. Cet état de fait a conduit les médecins qui s'intéressaient à la migraine (initialement très rares, actuellement plus nombreux, sauf en France où la pénurie demeure) à se regrouper en sociétés savantes internationales (IHS), européennes (EHF, European Headache Federation) ou nationales (SFEMC, Société Française d'Étude des Migraines et des Céphalées), et à créer des revues scientifiques spécialisées telles que *Headache* ou *Cephalalgia*. Les neurologues ont joué un rôle prépondérant dans la constitution de ces sociétés où ils sont très largement majoritaires ainsi que dans le développement de la recherche clinique et thérapeutique consacrée à la migraine. Cependant, autre paradoxe, ils viennent largement en queue du peloton des spécialistes consultés pour la migraine, bien après les gynécologues et les ophtalmologistes. Parallèlement au développement de ce que certains appellent la migrainologie, les patients eux-mêmes se sont regroupés en associations et celles-ci se sont récemment rassemblées en une puissante fédération (World Headache Alliance). Cette forme d'action dont l'efficacité peut être considérable pour attirer l'attention des pouvoirs publics sur une maladie donnée demeure cependant tout à fait embryonnaire en France dans le domaine de la migraine.

Affection sous-diagnostiquée, non prise au sérieux, mal soignée, peu enseignée, telle apparaît encore actuellement, en France, la migraine, et pourtant – un paradoxe de plus – elle fait l'objet, depuis déjà plusieurs années, d'une approche scientifique rigoureuse qui a débouché sur des avancées remarquables, notamment dans les domaines physiopathologique, génétique et thérapeutique. L'objectif du présent rapport est de faire le point sur ces avancées et sur l'ensemble des connaissances actuelles en matière de migraine, espérant ainsi stimuler l'intérêt du corps médical, des chercheurs et des « décideurs » à l'égard de cette affection, et contribuer à une amélioration de la prise en charge de ceux qui en souffrent.

L'approche véritablement scientifique de la migraine, qui s'est développée essentiellement au cours des vingt dernières années, n'a pas remis en cause la

primauté de la clinique, apportant simplement, grâce à la classification de l'IHS, la rigueur de critères diagnostiques précis dans un domaine où la simple description tenait lieu de définition. La migraine – même en 1998 – reste une affection dont le diagnostic demeure exclusivement clinique, fondé sur l'interrogatoire patient et minutieux du malade et de son entourage (en particulier des parents dans le cas d'un enfant) et sur le caractère normal de l'examen clinique. Dans l'immense majorité des cas, surtout s'il s'agit des deux variétés les plus fréquentes de crises de migraine, – c'est-à-dire avec et sans aura – le diagnostic est aisé et aucun examen complémentaire n'est nécessaire. En revanche, il est justifié de poursuivre les investigations dans les rares formes inhabituelles de migraine, lorsqu'existe une quelconque atypie sémiologique ou évolutive, ou à fortiori si l'examen neurologique décèle le moindre signe anormal. Ces examens complémentaires (en particulier le scanner cérébral) ont pour but, à la fois, d'éliminer d'autres variétés de céphalées et de rechercher certaines affections neurologiques ou générales qui se manifestent occasionnellement par une symptomatologie d'allure migraineuse. En revanche, ils n'apportent en aucun cas d'argument diagnostique positif en faveur de la migraine, même si, comme on le verra plus loin, certains d'entre eux, telles la tomographie par émission de positrons ou l'IRM diffusion/perfusion, peuvent avoir un immense intérêt physiopathologique. Cette primauté de la clinique à une époque où les examens complémentaires toujours de plus en plus sophistiqués sont rois, implique que la première consultation d'un migraineux soit nécessairement longue, de l'ordre de 30 minutes à une heure. Ceci n'est clairement pas compatible avec le prix actuel de la consultation d'un généraliste et la revalorisation de l'acte clinique apparaît donc indispensable à l'amélioration de la prise en charge des migraineux.

En même temps qu'elle remettait en valeur la place primordiale tenue par la clinique, la classification de l'IHS a permis, pour la première fois, aux chercheurs de parler le même langage en matière de céphalées et d'utiliser les mêmes critères de définition de la migraine, ce qui a suscité, au cours des dix dernières années, une véritable explosion des recherches en ce domaine.

Les études épidémiologiques ont confirmé la très grande fréquence de la migraine dont la prévalence globale est de 12 %, trois fois plus élevée chez la femme (18 %) que chez l'homme (6 %). Chez l'enfant, la prévalence va de 5 à 10 % avec un sex-ratio proche de 1. Puis au moment de la puberté, la prévalence augmente rapidement chez les filles pour aboutir à la nette prépondérance féminine observée chez l'adulte. Bien qu'aucun âge ne soit épargné, c'est l'adulte jeune qui paie le plus lourd tribut à la migraine car, d'une part, la maladie débute presque toujours avant 40 ans, d'autre part, la fréquence et la sévérité des crises vont en diminuant dans la deuxième moitié de la vie. De multiples travaux ont été consacrés aux variations de la prévalence en fonction des races, des pays ou des catégories socioprofessionnelles, mais avec des résultats tellement contradictoires qu'ils n'autorisent aucune conclusion formelle. La seule constatation qui peut en être tirée est que la migraine

est une maladie véritablement universelle, ne semblant connaître ni terre d'élection, ni zone protégée. Toutes aussi nombreuses ont été les études dévolues à l'association entre la migraine et d'autres pathologies. Il s'agit presque toujours d'études cas-témoins dont la validité est discutable du fait des multiples biais méthodologiques qu'elles comportent : biais d'interrogatoire, de suspicion diagnostique, de sélection, de remémoration, de recrutement, de non-participation, etc. Ainsi, parmi les très nombreuses affections tour à tour associées à la migraine, seules l'anxiété et la dépression peuvent à ce jour être considérées comme significativement plus fréquentes chez les migraineux. Quant à l'infarctus cérébral – souvent craint en raison du mécanisme vasculaire présumé de la migraine – son risque a été trouvé augmenté (multiplié par 3) dans le sous-groupe des jeunes femmes migraineuses, notamment en association avec les contraceptifs oraux et le tabac. Bien que le risque absolu d'infarctus cérébral demeure extrêmement faible dans cette population, ces résultats ont des implications pratiques importantes pour la prise en charge des jeunes migraineuses auxquelles il est fortement conseillé de ne pas fumer et, si une contraception orale est utilisée, de recourir aux pilules les plus faiblement dosées.

Tous les migraineux savent à quel point la migraine est une maladie handicapante, en raison, bien sûr, de la fréquence des crises qui dépasse une par mois chez la majorité d'entre eux, en raison également de leur sévérité, obligeant souvent à l'alitement, mais aussi du fait du mal-être qui persiste entre les crises. Celui-ci connaît de multiples sources : image négative du soi, conduite d'évitement vis-à-vis de possibles facteurs déclenchants, anxiété d'anticipation à l'égard de la survenue de la crise suivante dont l'imprévisibilité est l'une des caractéristiques des plus frustrantes. Ce handicap – bien connu des migraineux eux-mêmes, un peu moins de leur famille et pas du tout de l'entourage professionnel – est récemment entré dans le champ d'investigation des spécialistes de la qualité de vie. Que celle-ci ait été étudiée au moyen d'échelles spécifiques, telles que l'échelle QVM (qualité de vie des migraineux) élaborée et validée en France, ou non spécifiques telles que le SF 36, il apparaît clairement que la qualité de vie des migraineux est effectivement altérée de façon importante, non seulement pendant les crises, mais aussi entre celles-ci. Elle est particulièrement altérée en ce qui concerne certains axes comme la douleur, les limitations liées aux problèmes physiques et les relations sociales. La diminution de la qualité de vie serait même plus importante chez les migraineux que chez les sujets souffrant de céphalées de tension. L'étude de la qualité de vie fait maintenant partie intégrante des critères d'évaluation des nouvelles thérapeutiques antimigraineuses, qu'il s'agisse des traitements de crise ou des traitements de fond.

L'approche socio-économique de la migraine est tout aussi balbutiante que celle de la qualité de vie. Elle s'est développée essentiellement depuis l'apparition du premier traitement véritablement onéreux de cette affection : le sumatriptan. Il existe encore peu d'études permettant d'évaluer le coût social

de la migraine : les travaux concernant les coûts directs confirment l'importance de l'automédication et la difficulté de connaître les filières de soins empruntées par ceux qui consultent. Une étude française conduite en 1993 fait état d'un coût médical moyen annuel de 469 francs, chiffre probablement sous-estimé si l'on tient compte d'un certain nombre de biais potentiels. L'évaluation des coûts indirects engendrés par l'absentéisme ou la baisse de productivité au travail aboutit à des résultats différents selon les méthodes utilisées. Les études les plus récentes évaluent le nombre de journées de travail perdues du fait de la migraine à une à quatre par an et par migraineux. Quant aux conséquences économiques en terme de coûts intangibles : renoncement à une carrière, abandon de certaines activités, perte de confiance en soi, etc, elles sont probablement importantes mais n'ont pas encore été évaluées. Un énorme travail reste donc à faire pour approfondir l'étude socio-économique de la migraine afin, notamment, de déterminer les filières optimales de prise en charge permettant de limiter le gaspillage des ressources que constitue le recours à des examens ou à des traitements inadaptés, de mieux évaluer le coût réel global de la maladie pour la société afin de lui donner une reconnaissance « comptable » dont elle est actuellement dépourvue et, enfin, de veiller à ce que les modalités de tarification et de remboursement permettent à tous les migraineux un accès équitable aux différents traitements.

Trois constatations fondamentales doivent toujours être gardées à l'esprit lorsque l'on aborde le sujet de la prise en charge du migraineux.

La première est qu'il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la maladie, même si la cessation spontanée, toujours possible, des crises peut parfois donner l'illusion d'une guérison, qu'il est alors tentant de rattacher au traitement éventuellement en cours ou à un événement de vie concomitant. Les traitements actuels de la migraine ont pour objectifs, d'une part, de « couper » les crises ou, plus souvent, d'en atténuer la sévérité (c'est le « traitement de crise » qui s'applique par définition à tous les migraineux) et d'autre part, d'en réduire la fréquence (c'est le « traitement de fond » qui ne s'adresse qu'à ceux dont les crises sont fréquentes et pendant les périodes où elles le sont). Ce double impact, symptomatique et préventif, à défaut d'être curatif, permet d'améliorer, souvent de façon majeure, la qualité de vie des migraineux.

La deuxième constatation est que 50 % des migraineux ne consultent jamais de médecin pour leur migraine, convaincus de l'absence de traitement efficace, acceptant de « vivre avec leur migraine » et recourant à une automédication désordonnée. Il va de soi que ce groupe, qui représente 6 % de la population française, est considéré avec avidité comme un « marché » potentiel considérable par tous les promoteurs de thérapeutiques antimigraineuses.

La troisième constatation est qu'il existe dans la migraine un effet placebo extrêmement important et éminemment variable, de l'ordre de 20 % en moyenne mais pouvant atteindre 60 % dans certaines études, voire davantage chez certains sujets. La dimension de cet effet placebo, jointe à la variabilité

de l'évolution naturelle de l'affection, imposent le recours aux essais thérapeutiques contrôlés conduits en double aveugle pour évaluer l'efficacité d'un quelconque traitement. Cette méthodologie est aisée à appliquer pour l'étude des médicaments, plus difficile mais possible pour des méthodes comme l'acupuncture, et impossible pour des techniques comme la relaxation ou le *biofeedback*. Face à cette situation, il est essentiel d'adopter une attitude souple, comportant un judicieux mélange d'ouverture d'esprit et de scepticisme scientifique, et de savoir mettre à la disposition des patients le très large éventail des thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses actuellement disponibles.

En matière de traitement médicamenteux, la grande nouveauté des dix dernières années est l'apparition d'une nouvelle classe pharmacologique, la classe des triptans dont le chef de file est le sumatriptan. Ces substances sont des agonistes des récepteurs de la sérotonine de type 5 HT<sub>1B/1D</sub>. Ils sont efficaces dans le traitement de la crise de migraine et plus précisément dans celui de la céphalée migraineuse. Cette nouvelle classe vient donc s'ajouter – sans les supplanter – aux trois autres grandes classes de médicaments utilisés dans le traitement des crises de migraine : les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les dérivés de l'ergot de seigle. Il est actuellement possible, grâce à l'utilisation judicieuse de ces divers traitements, de diminuer la céphalée migraineuse dans 60 à 80 % des cas, mais la disparition totale et rapide de la céphalée n'est obtenue, au mieux, que dans environ 40 % des cas. Cependant, le traitement, même efficace, des crises est loin de résumer l'approche thérapeutique de la migraine, en particulier lorsque les crises sont fréquentes. Un traitement de fond est alors nécessaire faisant appel successivement à l'un ou l'autre des quelques 15 médicaments appartenant à diverses classes pharmacologiques (bêta-bloquants, antagonistes calciques, antagonistes de la sérotonine, etc) et dont la supériorité par rapport au placebo est scientifiquement établie. La contrainte imposée par la migraine devient alors beaucoup plus lourde en raison de l'astreinte d'une prise médicamenteuse quotidienne, du risque d'effets secondaires des médicaments, de la nécessité de tenir un calendrier des crises et de ne pas se décourager si les premiers essais sont infructueux. Il reste donc de gros progrès à faire en matière de traitement antimigraineux de fond, domaine quelque peu délaissé récemment au profit des antimigraineux de crise.

Une des questions majeures qui se posent aux migraineux est de savoir qui consulter : son généraliste ? Un spécialiste, mais lequel ? Un centre spécialisé, mais comment différencier à priori une consultation pluridisciplinaire sérieuse de prise en charge de la migraine ou plus globalement de la douleur, d'une consultation où la multidisciplinarité est utilisée à des fins lucratives, en soumettant le malade à des explorations aussi inutiles que coûteuses ? Il n'existe pas de réponse univoque à ces questions, des arguments différents mais tout aussi valables plaidant en faveur d'une prise en charge par le

généraliste ou par le spécialiste. En faveur du généraliste, plaident la fréquence de la migraine et le fait qu'il s'agit d'une affection de toute la vie, frappant souvent plusieurs membres d'une même famille et possédant un retentissement important sur la vie familiale et professionnelle. A ces arguments très forts, peuvent être opposés ceux de la complexité des traitements et de la longueur des consultations qui cadrent mieux avec une prise en charge par un spécialiste, qu'il soit isolé ou situé dans un centre pluridisciplinaire. Ces deux approches sont en réalité complémentaires et il paraît raisonnable, compte-tenu de la fréquence de la migraine, qu'elle soit essentiellement prise en charge par les généralistes mais qu'un recours aux spécialistes intervienne chaque fois que surgit une difficulté diagnostique ou thérapeutique. L'efficacité d'une telle filière suppose que le généraliste cesse de considérer la migraine comme une affection frustrante, dévalorisante et inaccessible aux traitements, et qu'il accepte, le cas échéant, de passer la main à un véritable spécialiste de la migraine.

Quel que soit le médecin qui prend en charge le migraineux, il doit être conscient des difficultés inhérentes au traitement de cette affection : impossibilité de disposer, que le patient soit un enfant ou un adulte, d'un schéma thérapeutique standard et donc nécessité d'une adaptation du traitement au cas par cas, multiplicité des médicaments tant pour le traitement de crise que pour le traitement de fond, risque d'abus médicamenteux avec apparition d'une céphalée chronique quotidienne et d'une sorte de toxicomanie aux médicaments de crise, absence d'autorisation de mise sur le marché pour de nombreux médicaments d'efficacité cependant démontrée dans la migraine, enfin, efficacité partielle et imprévisible des traitements obligeant à une patiente stratégie de type essai-erreur à laquelle les malades sont peu préparés de la part d'une médecine « scientifique ». Comme toute affection chronique, la migraine nécessite de la part du médecin et du malade un travail de gestion de la maladie, en gardant à l'esprit que le savoir (intellectuel) de l'un est différent de celui (construit à partir de son expérience de migraineux) de l'autre. C'est néanmoins uniquement au prix d'une telle collaboration médecin-malade que la migraine peut être efficacement et durablement traitée.

Peu d'affections ont donné lieu à autant d'hypothèses physiopathologiques que la migraine. La diversité de sa présentation clinique et des facteurs déclenchants des crises, jointe à la multiplicité des anomalies biologiques ou fonctionnelles décrites chez les migraineux, ont donné lieu à une vingtaine de « théories » de la migraine : théories vasculaire, neuronale, plaquettaire, pulmonaire, mitochondriale, sans reparler des théories alimentaire, hormonale ou autres, mentionnées plus haut. Cette époque est maintenant révolue, non que le mystère de la migraine soit éclairci, mais parce que nul ne conteste qu'il existe à la fois au cours des crises de migraine des modifications du débit sanguin cérébral, un dysfonctionnement cellulaire neuronal et extraneuronale (plaquettes et mastocytes), un dysfonctionnement subcellulaire, notamment



mitochondrial, et l'implication de nombreuses molécules telles que la sérotonine, les neuropeptides vaso-actifs, l'histamine, le monoxyde d'azote, la dopamine, les acides aminés neuro-excitateurs, etc. Toutes ces modifications concernent néanmoins essentiellement les crises de migraine et non la migraine en dehors des crises, ce qui souligne l'importance cruciale de la distinction entre le mécanisme des crises et le déterminisme de la maladie migraineuse elle-même.

Les avancées les plus importantes dans la compréhension de la physiopathologie des crises sont venues, d'une part, des études du débit sanguin cérébral et du métabolisme cérébral, d'autre part, du développement chez l'animal d'un modèle de céphalée migraineuse : l'inflammation neurogène. Les études de débit ont montré, au cours de l'aura, une hypoperfusion cérébrale envahissante (dépression envahissante ou *spreading depression*), de degré cependant probablement insuffisant pour entraîner la survenue des symptômes neurologiques. Pendant la céphalée, la perfusion est généralement normale au niveau du cerveau, mais augmentée dans une région de la calotte mésentérique, qualifiée de « générateur », qui pourrait impliquer des neurones sérotoninergiques et/ou adrénérgiques. Contrairement à la théorie vasomotrice classique, la céphalée ne serait donc pas due à une vasodilatation des artères cérébrales elles-mêmes mais elle est toujours sous-tendue, au moins en partie, par la dilatation des artères méningées.

Bien qu'il n'y ait pas à proprement parler de modèle animal de la crise de migraine, la mise au point d'une méthode expérimentale de création d'une inflammation neurogène au niveau des méninges par l'activation du complexe trigémino-vasculaire a représenté une avancée importante dans la compréhension de la céphalée migraineuse. Celle-ci comporterait ainsi, successivement, l'activation des terminaisons nerveuses périvasculaires méningées, la libération à ce niveau de neuropeptides vaso-actifs, la transmission des influx générés dans les fibres du trijumeau jusqu'au bulbe, puis leur transmission au thalamus et enfin au cortex où la douleur est intégrée. Aussi imparfait soit-il, ce modèle est intéressant car il met en jeu divers acteurs qui se sont déjà révélés comme étant des cibles pour certains médicaments antimigraigneux tels que la dihydroergotamine ou les triptans, et il constitue actuellement le passage obligé du développement d'un antimigraigneux. En dépit de ces importants progrès, le déroulement de la crise de migraine recèle encore bien des mystères, concernant en particulier le *primum movens* du déclenchement de la crise, la présence inconstante d'une aura neurologique, le mécanisme intime de l'aura (*spreading depression* ou non ?), l'unilatéralité fréquente de la céphalée, les mécanismes qui conduisent à l'arrêt spontané des crises.

En ce qui concerne le déterminisme de la maladie migraineuse elle-même, le caractère familial de la migraine était connu depuis longtemps mais ce n'est que très récemment que cette affection est entrée dans le champ de la

recherche génétique. En dépit d'avancées déjà importantes, il faut reconnaître qu'actuellement, les rôles respectifs des facteurs génétiques et environnementaux ainsi que le(s) mode(s) de transmission de cette affection demeurent mal définis. Les recherches ont débuté par l'étude d'une forme rare de migraine, la migraine hémiplégique familiale (MHF) qui possède un mode de transmission autosomique dominant et dont un premier gène responsable a été localisé sur le chromosome 19 en 1993, puis identifié en 1996. Il code une sous-unité d'un canal calcique qui s'exprime dans les neurones de certaines régions du cerveau et du cervelet. D'autres mutations de ce même gène sont responsables d'au moins deux autres affections neurologiques, l'ataxie cérébelleuse paroxystique sensible à l'acétazolamide et l'ataxie cérébelleuse permanente de type SCA<sub>6</sub> (*spino cerebellar ataxia*). Les mutations « faux-sens » observées dans la MHF touchent des régions impliquées, soit dans la sélectivité du canal calcique, soit dans sa sensibilité au potentiel. Il en résulte vraisemblablement un dysfonctionnement du canal qui pourrait interférer avec le contrôle de la libération de neuromédiateurs synaptiques. Ce gène est impliqué dans 60 % des familles de MHF et un autre gène, tout récemment localisé sur le chromosome 1, dans 20 % d'entre elles. Il existe donc, pour la seule MHF, au moins trois gènes dont il serait important de savoir s'ils codent tous des protéines de type canaux ioniques et s'ils sont impliqués dans les autres formes, infiniment plus fréquentes, de migraine. L'identification des gènes (peut-être très nombreux !) de la migraine et l'élucidation des mécanismes qui conduisent des mutations observées aux divers phénotypes migraineux sont des voies de recherche essentielles pour comprendre la physiopathologie de la migraine et des autres affections dues à l'altération des mêmes gènes, et, peut-être, à terme, pour améliorer les traitements de ces maladies. Toutefois, il s'agit d'une recherche de très longue haleine car il peut s'écouler des années entre l'identification d'un gène et la caractérisation fonctionnelle de la protéine qu'il code et, actuellement, en pratique clinique, ces avancées génétiques qui ne concernent encore véritablement que la MHF, n'ont pas d'application diagnostique ou thérapeutique.

Les travaux que nous venons de résumer sont partis des critères diagnostiques de la migraine tels qu'ils ont été proposés dans la classification de l'IHS et l'on a vu le progrès considérable que cela a constitué. Cependant, ces critères eux-mêmes connaissent des limites, la principale étant de laisser supposer que la migraine est une maladie bien définie. On verra tout au long de cet ouvrage qu'il n'en est rien et que, s'il est aisé de définir une crise (avec aura, sans aura, ophtalmoplégique, etc), il est bien difficile de définir une migraine. Pourquoi, par exemple, qualifier (comme le fait la classification de l'IHS) de migraine avec aura, une migraine dont seulement 5 % des crises comportent une aura ? Pourquoi écarter du cadre strict de la migraine une céphalée évoluant par crises, possédant toutes les caractéristiques de la migraine à l'exception de la photophobie ou des troubles digestifs ? Le fait d'avoir assimilé « migraine » et « crise » a ainsi permis d'éluder les questions principales : la migraine est-elle un syndrome ou une maladie ? Sommes-nous tous des migraineux ? Existe-t-il

une ou des migraines ? A la première question, on peut répondre sans trop de difficultés que la migraine est à la fois un syndrome et une maladie. Il est, en effet, connu depuis longtemps que des crises ayant une séméiologie typique de migraine peuvent parfois émailler le cours de certaines affections cérébrales telles que malformations vasculaires, accidents vasculaires et tumeurs, ou générales telles que lupus, thrombocytémies ou cytopathies mitochondriales. Cette migraine, qualifiée de « symptomatique », n'est alors qu'un syndrome qui s'oppose donc à la migraine « maladie », caractérisée exclusivement par la survenue de crises sans cause organique sous-jacente décelable. On peut penser que la migraine « maladie » relève d'une « susceptibilité anormale » (jadis appelée terrain migraineux), caractérisée essentiellement par une hypersensibilité vasomotrice favorisant le déclenchement des crises. Il est tentant de supposer que cette susceptibilité anormale est génétiquement déterminée et que la fréquence de survenue des crises est influencée, à la fois, par son degré chez un individu donné et par les facteurs d'environnement auxquels il est confronté.

En réponse à la deuxième question, à savoir : sommes-nous tous des migraineux ? l'IHS a tranché en faveur du *non*, en exigeant 5 crises de migraine sans aura et deux crises de migraine avec aura pour pouvoir parler de migraine. Mais cela est totalement arbitraire et rien ne permet scientifiquement d'exclure qu'un sujet soit migraineux s'il n'a qu'une seule crise de migraine avec aura ou 4 de migraine sans aura, sans compter qu'un sujet peut n'avoir que 4 crises à 30 ans et 5 à 40 ans, passant ainsi du statut de non-migraineux à celui de migraineux. L'hypothèse peut donc être soulevée que nous soyons tous des migraineux (au moins en puissance) et que la céphalée banale dont nous souffrons quasiment tous un jour ou l'autre, ne soit que la forme la plus fruste de la céphalée migraineuse.

Tant que cette « susceptibilité anormale » qui sous-tend la survenue des crises n'est pas élucidée, le débat se poursuivra sans fin de savoir s'il existe une migraine ou des migraines, si la migraine avec aura et la migraine sans aura sont des maladies différentes et si, à l'extrême, l'une et l'autre ne sont pas plus des symptômes qu'une véritable maladie. Dans l'hypothèse où la possibilité de présenter une aura différerait fondamentalement de celle de présenter une céphalée, l'aura ne serait alors qu'un facteur favorisant, parmi d'autres, du déclenchement d'une céphalée migraineuse chez un sujet prédisposé. Il est vraisemblable que les progrès physiopathologiques qui découleront en particulier de la découverte de nouveaux gènes impliqués dans la migraine permettront, ici comme dans d'autres maladies, de répondre à ces questions et peut-être d'assister au démantèlement de ce qui demeure, aujourd'hui encore, *la migraine*

Paris, le 20 février 1998