

# 3

## Physiopathologie

J.-C. BARON, M. HAMON, J.-M. LAUNAY

### Introduction

Contre la migraine, pathologie invalidante et socialement coûteuse, l'arsenal thérapeutique s'est bâti plus ou moins empiriquement, faute de connaître précisément les mécanismes engendrant la céphalée. Aucune des nombreuses théories actuelles ne rend en effet compte de tous les paramètres de la crise céphalalgique et cet état de chose procède vraisemblablement de deux causes essentielles : la première est la difficulté d'entreprendre des recherches fondamentales sur cette pathologie impossible à reproduire chez l'animal, la seconde est la très grande quantité de paramètres physiologiques (humoraux, neuro-végétatifs, sensoriels,...) dont la modification a été constatée au cours de la crise. De nombreux investigateurs ont porté leur attention sur l'un ou l'autre de ces paramètres et ont cherché à expliquer l'intégralité de la crise à partir de ce point de vue obligatoirement partiel. Par exemple, les théories ophtalmiques et endocrines, aujourd'hui tombées dans l'oubli, soutenaient, respectivement, que les troubles de la réfraction de l'œil ou « l'engorgement » de l'hypophyse provoquaient la migraine. Ces constructions intellectuelles étaient bâties, pour la première, sur le fait que la crise s'accompagne de troubles visuels (aura, photophobie), pour la seconde, sur le fait que pendant la menstruation (souvent associée à la céphalée), il se produit un gonflement de l'hypophyse. Les théories actuelles ne sont pas aussi simplistes mais conservent, néanmoins, le même défaut qui est de focaliser l'attention sur l'un ou l'autre des aspects de la crise sans pouvoir expliquer, selon les cas, soit son mécanisme de déclenchement, soit le mécanisme engendrant la douleur. Il est en effet possible de classer les théories actuelles en deux grands groupes, communément dénommées « théories vasculaires » et « théories neuronales ». L'analyse de ces théories indique que la crise migraineuse associe des facteurs centraux (dont l'influence correspond par exemple aux rôles du « stress », des rythmes biologiques objectivés par le caractère cyclique des crises, aux éventuelles associations migraine/dépression,...) et des facteurs périphériques (intervention quasi-certaine des fibres neurosensorielles C, déficit patent de l'innervation sympathique dans certaines formes de céphalées,...), sans que soi(en)t pour l'instant connu(s) le(s) lien(s) logique(s)

unissant ces différents facteurs ni, parmi ceux-ci, le *primum movens*, c'est-à-dire l'élément cellulaire, central ou périphérique, dont la pathologie est responsable au premier chef de la cascade d'événements aboutissant à la crise migraineuse.

L'intégration des données physiopathologiques actuellement disponibles doit évidemment prendre en compte certains caractères spécifiques de la pathologie migraineuse. Parmi ceux-ci, à côté des problèmes non résolus que posent l'existence ou non d'une aura, parfois chez le même patient, de l'unilatéralité (pourquoi s'agit-il presque toujours d'hémicrânes ?), l'un des plus importants est la localisation exclusive de ce type de douleur à la tête. Cette localisation conduit à envisager l'existence, à ce niveau, d'une innervation particulière ou d'une organisation spécifique de l'innervation « classique ». Les autres particularités potentielles pourraient être la présence de récepteurs vasculaires spéciaux (cette éventuelle démonstration reste à effectuer) ou encore, l'existence d'un endothélium particulier au niveau des vaisseaux cérébraux. Hormis le fait que cet endothélium n'est pas fenestré et que ses capacités de transport vésiculaire semblent restreintes, ses caractéristiques fonctionnelles ne le différencient pas de façon marquée de l'endothélium vasculaire périphérique. De plus, l'endothélium des autres vaisseaux céphaliques également concernés par les céphalées (artères de la dure-mère, artère temporale superficielle...) ne possède aucune spécificité connue.

L'ensemble de ces remarques indique que persistent encore de nombreuses hypothèses dans le domaine de la physiopathologie migraineuse. C'est pourquoi, afin d'influencer le lecteur à minima, nous avons choisi de présenter l'analyse critique des données correspondant à ce domaine sous forme de trois exposés, allant de l'organe (Circulation et métabolisme du cerveau dans la migraine), aux cellules (Cellules et physiopathologie migraineuse), puis aux molécules (Neurohormones impliquées dans la physiopathogénie de la migraine).

**En conclusion,** il nous semble important d'insister sur le fait que bon nombre de points fondamentaux concernant la pathologie migraineuse ne sont toujours pas résolus, en dépit d'un nombre croissant de travaux : hormis les problèmes d'aura, d'unilatéralité, de localisation céphalique déjà évoqués, le(s) lien(s) entre facteurs favorisants ou déclenchants et crises reste(nt) mystérieux tout comme le(s) processus à l'origine non seulement du début mais aussi de la fin d'une crise. Nul doute que l'absence de réel modèle animal ne facilite guère les choses. En conséquence, les traitements actuels de la crise ne sont que symptomatiques et les traitements prophylactiques demeurent empiriques. Un effort de recherche est donc souhaitable pour améliorer la qualité de vie des migraineux.

## Circulation et métabolisme du cerveau dans la migraine

Deux questions principales se posent encore aujourd'hui concernant la physiopathologie de la migraine : quels sont les mécanismes de l'aura et de la céphalée ? La migraine commune et la migraine avec aura relèvent-elles des mêmes mécanismes ou, au contraire, constituent-elles deux entités physiopathologiquement distinctes ?

L'étude de la circulation et du métabolisme du cerveau permet d'aborder ces questions sous l'angle physiologique, et l'ensemble des travaux effectués dans ce domaine au cours des trente dernières années a conduit à une compréhension plus claire de cette affection mystérieuse (Olesen 1992).

Depuis les années 1940, deux grandes théories s'affrontent pour expliquer la céphalée (vasodilatation extracrânienne versus intracrânienne) et deux, également, pour rendre compte de l'aura (ischémie cérébrale versus dépression corticale envahissante). Nous verrons que les idées actuelles orientent vers un compromis entre ces diverses théories, même si tout est loin d'être parfaitement clarifié.

Nous ne traiterons pas ici de l'hypothèse trigémino-vasculaire de la céphalée, qui implique l'innervation, par les fibres du V (trijumeau), des vaisseaux du système carotidien externe, siège de vasodilatation et d'inflammation douloureuses (Iversen *et al.* 1990 ; Buzzi *et al.* 1995). Cet aspect sera, en effet, traité plus loin (voir p. 113). Nous n'aborderons le problème de la céphalée que pour autant que les études de la circulation cérébrale y ont apporté des éléments intéressants.

Nous traiterons en premier lieu le problème de l'aura à laquelle fait suite, dans la migraine accompagnée, une céphalée en hémicrânie qui survient, habituellement mais pas constamment, du même côté que la souffrance cérébrale.

Dès 1935/1936, Goltman émettait l'hypothèse que cette séquence d'événements était en rapport avec un épisode ischémique : chez un sujet ayant un volet crânien, il nota que l'aura correspondait à une dépression du volet, alors qu'un bombement du volet survenait pendant la céphalée, suggérant une ischémie suivie d'une hyperémie, comme dans l'ischémie expérimentale. Un autre élément en faveur de l'hypothèse ischémique est la survenue occasionnelle d'infarctus cérébraux chez les migraineux, mais l'on sait les difficultés d'interprétation qui entourent cette constatation (voir chapitre 2). Enfin, de rares mesures du pH du liquide céphalo-rachidien au cours de la migraine suggèrent l'existence d'une acidose extracellulaire, comme après l'ischémie. Cependant, en 1958, Milner pour la première fois imagina un lien entre la lente propagation de l'hyperactivité suivie d'une inhibition de l'activité corticale, caractéristiques de l'aura migraineuse, à la surface du cortex (calculée à 2 à 3 mm par minute par Lashley en 1941) et le phénomène expérimental de

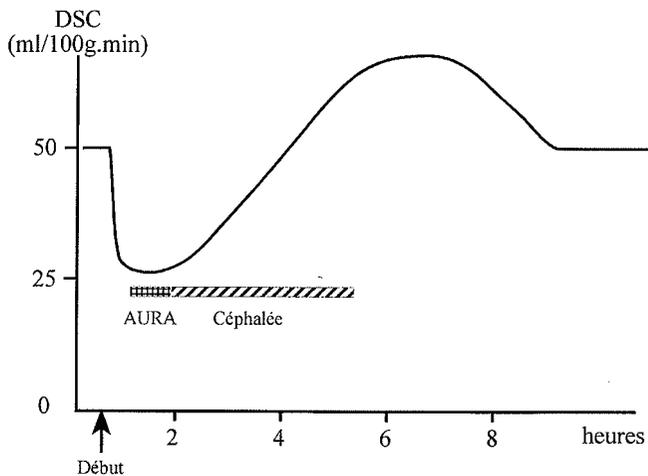
dépression envahissante décrite par Leaô en 1944 chez le rat. C'est dans ce contexte qu'ont commencé, dans les années 1960, les premières études du débit sanguin cérébral (DSC) dans la migraine. Les méthodes classiques ont fait essentiellement appel au  $^{133}\text{Xe}$ , administré, soit par voie systémique (permettant des études bilatérales et même plus récemment tomographiques mais avec une résolution spatiale plutôt médiocre), soit par voie intracarotidienne dans le cadre d'une angiographie cérébrale diagnostique (ce qui, entre les mains de l'équipe danoise, avait le mérite de déclencher fréquemment une crise avec aura, qu'ils ont pu suivre alors séquentiellement, mais a l'inconvénient d'être unilatérale ; cette méthode, peu éthique et qui de surcroît n'est positive que dans une sous-population de migraineux pas forcément représentative, a depuis été abandonnée). Plus récemment, l'on a fait appel soit à la tomographie d'émission monophotonique avec le  $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ , qui permet d'obtenir une image qualitative représentant la perfusion tissulaire, soit à la tomographie d'émission de positrons (TEP), qui permet d'obtenir des images quantitatives du DSC et du métabolisme (notamment consommation d'oxygène ou CMRO<sub>2</sub>) mais qui est extrêmement difficile à mettre en œuvre dans le contexte d'une aura migraineuse brève. Comme on le verra, ce dernier point constitue une limitation de taille à l'étude de ce problème, largement indépendante de la méthode. C'est pour cette raison que les études de qualité ont été lentes à s'accumuler et que les plus informatives ont été celles employant l'artériographie carotidienne comme déclencheur de la crise. A l'inverse, bien que très peu nombreuses pour la raison indiquée, les études TEP sont précieuses car l'interprétation des anomalies du DSC est grandement simplifiée par la mesure concomitante du métabolisme (Baron 1991).

## Études du débit sanguin cérébral dans la migraine avec aura

### Phase d'aura

Dans chacune des 18 études réalisées au cours de l'aura et de qualité méthodologique suffisante publiées à ce jour, des diminutions focales du DSC dans le territoire cérébral cliniquement suspecté ont été rapportées. Les études séquentielles réalisées par l'équipe de Olesen ont bien montré le déroulement, à la fois temporel et topographique, de cette hypoperfusion, qui apparaît dans la partie toute postérieure de l'hémisphère, dans le cortex visuel (exceptionnellement dans le cortex frontal), avant même le début des troubles cliniques (Olesen *et al.* 1981a ; Lauritzen *et al.* 1983 ; Lauritzen et Olesen 1984). Elle progresse ensuite lentement vers l'avant, à la convexité du cerveau, à une vitesse de 2 à 3 mm par minute, avec une limite antérieure variable mais plus volontiers anatomique (ex. : la vallée Sylvienne) que respectant la distribution des territoires artériels majeurs. L'hypoperfusion est dans la grande majorité des cas modérée, au-dessus du seuil classique de la pénombre ischémique

(qui se situe à environ 20 ml/100g.min), donc dans la fourchette dite oligémique, c'est-à-dire d'un degré normalement insuffisant en cas d'obstruction artérielle pour entraîner une souffrance neuronale (Baron 1991). Dans quelques cas, une diminution plus sévère du DSC a été cependant observée alors que, chez de rares sujets, aucune anomalie n'a été objectivée, sans que l'on sache s'il s'agit d'une réalité ou d'un problème méthodologique (notamment, avec la méthode intracarotidienne qui, par définition, n'étudie que le territoire carotidien). Enfin, il a été clairement montré que l'hypoperfusion persiste au-delà de la phase d'aura et existe encore plusieurs minutes, voire plusieurs heures, après que la céphalée a débuté (Olesen *et al.* 1990 ; Olesen 1991) (voir Fig. 3-1 pour illustration de ces déroulements temporels).



**Fig. 3-1** Schéma représentant le déroulement temporel des modifications du débit sanguin cérébral (DSC) au cours d'une crise de migraine avec aura. L'hypoperfusion apparaît avant que les symptômes de l'aura n'aient débuté, et se poursuit après la fin de celle-ci et pendant la phase de céphalée. L'hyperperfusion se développe progressivement pendant la phase de céphalée et se poursuit longtemps après la disparition de celle-ci. Ces faits suggèrent une indépendance au moins partielle entre ces modifications du DSC et les phénomènes cliniques (d'après Olesen 1991).

### Phase de céphalée

Une hyperperfusion a été rapportée dans 7 des 18 études mentionnées ci-dessus. Les études séquentielles après provocation de la crise par ponction carotidienne ont montré qu'en réalité, la céphalée commençait souvent alors que la phase d'hypoperfusion n'était pas encore terminée, l'hyperperfusion survenant de façon retardée, parfois de plusieurs minutes à une heure (Fig. 3-1). Cette évolution biphasique du DSC pendant la période céphalalgique explique probablement les divergences observées d'un patient à l'autre, voire d'une étude à l'autre, lorsque ne sont disponibles que des mesures ponctuelles.

L'hyperperfusion affecte préférentiellement les régions cérébrales précédemment hypoperfusées mais, dans certains cas, semble plus étendue, voire exceptionnellement bilatérale (Anderson *et al.* 1988 ; Olesen 1991). Enfin, il semble établi que l'hyperperfusion persiste au-delà de la céphalée elle-même, et parfois pendant plusieurs heures alors même que la céphalée a disparu (Fig. 3-1). De plus, dans quelques cas, l'hyperperfusion siège du côté controlatéral à la céphalée.

### Interprétations physiopathologiques

Certaines constatations s'imposent au vu de ces résultats, parfois, au premier abord surprenants :

- la progression lente et non systématisée de l'hypoperfusion, elle-même habituellement d'intensité modérée, n'est pas compatible avec une obstruction des grosses artères (spasme ou thrombose) ;
- l'hypoperfusion est congruente avec le déficit neurologique mais déborde celui-ci tant en durée (Fig. 3-1) qu'en extension spatiale ;
- l'hyperperfusion est, au contraire, largement dissociée de la céphalée (Fig. 3-1), suggérant qu'elle ne participe pas au processus douloureux ;
- l'hyperperfusion semble un épiphénomène secondaire à l'hypoperfusion et sans conséquence clinique propre.

### Hypothèse de la dépression envahissante

Ce sont ces constatations qui ont conduit l'équipe d'Olesen à proposer l'hypothèse de la dépression envahissante (DE) à l'origine de l'hypoperfusion et des manifestations de l'aura (Olesen *et al.* 1981a ; Lauritzen *et al.* 1983). Selon cette hypothèse, l'hypoperfusion ne serait qu'un témoin du désordre neuronal (dépolarisation transitoire) et non la cause de celui-ci. En d'autres termes, l'hypofonctionnement neuronal qui caractérise la DE entraînerait une diminution du métabolisme oxydatif et, de façon passive, une hypoperfusion due au couplage physiologique débit-métabolisme. Cela expliquerait pourquoi le DSC est rarement diminué à des valeurs de niveau pénombrial au cours de l'aura. Un autre élément en faveur de cette hypothèse est l'observation, chez au moins deux patients, d'un étroit front d'hyperperfusion précédant l'hypoperfusion, comme cela existe dans la DE expérimentale du rat pendant la phase brève d'hyperactivité neuronale (Lauritzen 1994). Cependant, certains éléments militent contre l'idée de la DE :

- dans la DE, l'hypoperfusion est assez importante, alors que la baisse du DSC peut être discrète chez certains patients ;
- la DE n'a jamais été clairement démontrée chez l'homme vivant ; cet argument classique doit toutefois être nuancé du fait que ni les facteurs déclenchants de la DE chez l'animal (y compris le primate) ni les conditions d'enregistrement du phénomène ne sont habituels chez l'homme, et qu'elle

serait donc quasiment impossible à mettre en évidence dans l'aura migraineuse. Un travail récent de Mayevsky (1996) rapporte une observation de DE après trauma crânien ayant justifié l'implantation d'électrodes intracrâniennes.

### *L'hypothèse ischémique*

Malgré le caractère séduisant de l'hypothèse de la dépression envahissante, il n'en demeure pas moins que le déroulement biphasique des anomalies du DSC, avec une diminution suivie d'une augmentation, est évocatrice d'un phénomène ischémique (Baron 1991). S'il semble bien exister une hyperperfusion après la phase d'oligémie dans la DE, il s'agirait d'un phénomène bref, à la différence de ce qui est observé dans la migraine (Lauritzen 1994). Enfin, l'hypoperfusion semble suffisamment sévère, au moins dans quelques cas, pour expliquer le déficit neurologique, d'autant que la littérature montre qu'une situation d'oligémie tissulaire en rapport avec une pathologie vasculaire connue (dissection carotidienne, malformation du réseau vasculaire) est capable d'entraîner des manifestations neurologiques ayant toutes les caractéristiques cliniques de l'aura migraineuse, y compris la « marche migraineuse » (Cambon *et al.* 1987 ; Olesen *et al.* 1993a).

L'argument le plus convaincant en faveur d'un mécanisme ischémique serait bien entendu la mise en évidence, par TEP, d'une augmentation du taux d'extraction d'oxygène dans les zones cérébrales hypoperfusées (Baron 1991). Malheureusement, et pour les raisons logistiques mentionnées plus haut, de telles études s'avèrent quasiment impossibles à réaliser. Seuls deux cas étudiés pendant la phase de déficit neurologique ont été publiés mais tous deux étaient des migraines atypiques (Baron *et al.* 1983 ; Herold *et al.* 1985). Dans le cas de Herold et coll., il s'agit de crises avec aura prolongée (plusieurs heures) et basculante (hémicorps droit puis gauche), avec de plus coexistence de l'hémicrânie (gauche) et du déficit neurologique. L'étude par TEP, pratiquée alors qu'il existait un déficit de l'hémicorps *gauche* avec hémianopsie latérale homonyme gauche, montra un DSC plus bas dans les régions temporales *gauches* que droites, avec un taux d'extraction d'oxygène (TEO) plus élevé à ce niveau. Cette constatation est surprenante, dans la mesure où l'on se serait attendu à ce que la situation d'ischémie affecte l'hémisphère le plus « parlant » au moment de l'étude TEP, c'est-à-dire le *droit* et non le *gauche*. Les résultats rapportés pourraient peut-être s'interpréter davantage comme une hyperperfusion droite avec diminution relative du TEO (perfusion de luxe) que comme une hypoperfusion gauche avec augmentation du TEO (du fait de la non-congruence avec le côté cliniquement atteint). Dans le cas de Baron et coll. (1983), il s'agit d'une migraine également sévère avec hémiplégie alternant d'une crise à l'autre et, surtout, survenue épisodique de crises extrêmement sévères, avec syndrome hémisphérique complet, troubles de conscience, épisodes convulsifs, œdème hémisphérique et fièvre, durant plusieurs jours avec récupération ad integrum en quelques semaines. L'examen TEP, réalisé pendant l'un de ces épisodes, montra une hyperperfusion de tout

l'hémisphère atteint avec diminution du TEO et, curieusement, une CMRO<sub>2</sub> peu altérée. Il est donc clair qu'aucun de ces deux cas ne fournit d'argument décisif en faveur d'un processus ischémique, bien que les anomalies observées soient dans les deux cas compatibles avec une hyperperfusion post-ischémique.

C'est paradoxalement un travail récent de Friberg et coll. (1994), utilisant la méthode archaïque de Kety et Schmidt, qui a apporté des éléments importants en faveur de la théorie ischémique. Chez 8 sujets chez lesquels une crise de migraine avec aura avait été déclenchée par ponction carotidienne, ces auteurs ont mesuré concomitamment le DSC (par le <sup>133</sup>Xe) et la différence artério-veineuse en oxygène (par cathétérisme de la veine jugulaire interne homolatérale). Ils ont observé que la baisse du DSC pendant l'aura était accompagnée d'une augmentation moyenne du TEO de 8 %, ce qui suggère une augmentation focale beaucoup plus importante.

### ***Mécanisme de l'« hypoperfusion envahissante » de l'aura migraineuse ou hypothèse mixte***

L'existence d'arguments solides en faveur de chacune des deux hypothèses conduit à émettre l'idée que les deux mécanismes pourraient coexister pendant l'aura (Olesen 1987). Cette idée n'est pas gratuite mais provient de la littérature récente concernant les liens entre DE et ischémie. Ainsi, il a été montré que l'ischémie focale pouvait déclencher chez le rat des vagues de dépolarisation qui traversent l'ensemble de l'hémisphère hypoperfusé et qui ont toutes les caractéristiques de la DE classique. De plus, ces événements sont délétères pour le tissu pénombrial et constituent probablement le mécanisme par lequel la pénombre se détériore, du fait de l'augmentation transitoire mais massive du métabolisme au sein d'un tissu hypoperfusé et incapable de répondre par une vasodilatation. L'ischémie peut donc déclencher la DE et celle-ci, à son tour, aggraver les conséquences tissulaires de l'ischémie.

Il devient ainsi envisageable d'imaginer un scénario dans lequel apparaîtrait, en premier lieu, une ischémie focale (localisée à une zone corticale précise et secondaire à la vasoconstriction de plusieurs artéioles piales voisines par un mécanisme de dysrégulation de l'innervation vasculaire), laquelle induirait, à son tour, une dépolarisation neuronale et, chez les sujets prédisposés, une ou plusieurs vagues de DE responsables de la marche migraineuse. L'on pourrait alternativement imaginer une vasoconstriction piale beaucoup plus étendue à la surface du cortex, n'atteignant pas le seuil pénombrial (et par là, asymptotique), mais néanmoins capable de déclencher dans une zone susceptible une DE et donc les symptômes de l'aura. Cette dernière hypothèse aurait le mérite de rendre compte du caractère exceptionnel d'un infarctus dans le processus migraineux, le facteur responsable de la répétition des vagues de DE et donc de la détérioration de la pénombre dans l'ischémie focale par

occlusion artérielle étant très probablement la zone centrale d'ischémie profonde libérant du glutamate de façon prolongée, et la DE en retour accentuant le volume de nécrose ischémique car survenant sur un tissu hypoxique.

## Débit sanguin cérébral dans la migraine sans aura

Sur 12 études du DSC dans la migraine sans aura remplissant des critères de qualité méthodologique suffisante, la moitié n'a rapporté aucune modification significative et l'autre moitié a montré l'existence d'une hyperperfusion significative bien que le plus souvent modérée (Olesen *et al.* 1981b ; Olesen 1991). A la différence de ce qui est observé après l'aura, cependant, l'hyperperfusion est ici décrite comme le plus souvent bilatérale même lorsque la céphalée est unilatérale. De plus, même lorsqu'il a été possible d'étudier les sujets dès le début de la crise, il n'a pas été constaté d'hypoperfusion focale précédant la phase d'hyperperfusion (Olesen *et al.* 1981b). Pour la majorité des auteurs, ces résultats suggèrent donc des différences fondamentales entre les deux types de migraine, tant pour ce qui est de l'hypoperfusion focale typique de l'aura, que pour ce qui concerne l'hyperperfusion dont les caractéristiques diffèrent radicalement. La seule concordance concerne le fait que, dans les deux cas, l'hyperperfusion ne semble pas directement en rapport avec la céphalée, celle-ci traduisant vraisemblablement et dans les deux cas une inflammation/vasodilatation artériolaire dans le territoire carotidien externe.

## Deux travaux récents et tentative de synthèse

Deux études récentes, en tomographie par émission de positrons (TEP), apportent des éléments de grande importance concernant la physiopathologie de la migraine.

### Étude de Woods et coll. (1994)

Woods et coll. (1994) ont rapporté le cas d'une femme migraineuse ayant subi 12 études successives du DSC en 3 heures en tant que volontaire sain pour une étude d'activation cognitive par stimulus présentés visuellement. Elle a développé, à partir de la 6<sup>e</sup> étude, une crise de migraine sans aura semblable à ses crises habituelles, avec céphalée postérieure, nausées puis photophobie, qui s'est amplifiée et a duré jusqu'à la 12<sup>e</sup> étude TEP. A l'interrogatoire, elle a seulement déclaré avoir perçu un vague « flou visuel » dès la 9<sup>e</sup> mesure. Les images TEP après la 6<sup>e</sup> mesure ont montré une hypoperfusion bilatérale, initialement postérieure et s'étendant progressivement vers l'avant, d'amplitude marquée, enfin (il s'agissait malheureusement d'une étude non quantitative). Bien que ces observations après migraine spontanée concordent, pour

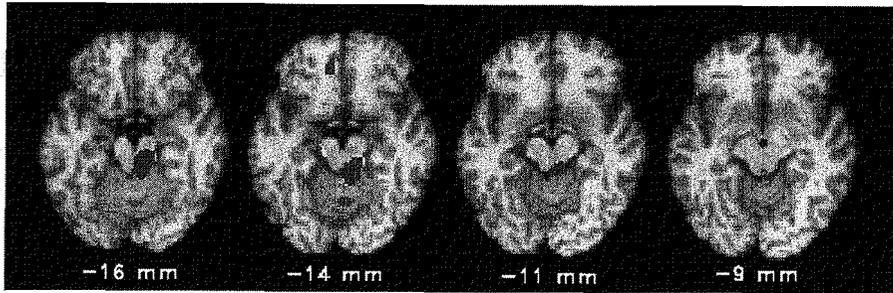
beaucoup, avec celles du groupe de Olesen, il faut remarquer, d'une part, la bilatéralité (exceptionnelle pour Olesen, du moins lorsque l'aura est provoquée par ponction carotidienne) et, d'autre part, l'absence de déficit neurologique concomitant (sauf si l'on tient compte, éventuellement, du discret flou visuel). A l'inverse, les anomalies décrites chez ce sujet sont bien différentes de ce qui a été rapporté dans la migraine sans aura, y compris les études de Olesen effectuées dès le début de la crise (Olesen *et al.* 1981b). Il serait donc tentant de penser qu'il s'agit d'un cas atypique de migraine avec aura paucisymptomatique, en rapport avec une olighémie sans souffrance neuronale ; puisque la DE est supposée engendrer un déficit neurologique (Lauritzen 1994) expliqué par l'altération majeure de l'activité électrique, l'on pourrait en tirer un argument en faveur d'un mécanisme olighémique dans le cas de Woods et coll., ou bien faire l'hypothèse que l'onde d'hypoperfusion dans la migraine n'est ni de la DE ni de l'olighémie, mais qu'elle est d'un « troisième type ». On voit donc les implications importantes qu'a suscitées la description des anomalies du DSC dans l'étude de Woods et coll.

### Étude de Weiller et coll. (1995)

Weiller et coll. (1995) ont mis à profit le paradigme des activations en TEP pour étudier la physiopathologie de la migraine sans aura. Ils ont étudié, à trois reprises, 9 sujets atteints d'une migraine sans aura avec hémicrânie droite. La première étude était faite en dehors d'une crise, la deuxième pendant une crise spontanée et la troisième quelques heures plus tard après administration de sumatriptan (6 mg, par voie sous-cutanée). La comparaison entre les données TEP obtenues dans ces deux dernières études et celles obtenues en dehors de la crise révèle :

- une augmentation modérée du DSC dans les cortex cingulaire, auditif et visuel associatif, disparaissant après sumatriptan et interprétée comme reflétant la douleur et la photo- et phonophobie ;
- une augmentation du DSC localisée à la calotte mésencéphalique gauche, proche du raphé et du locus coeruleus, et persistant après sumatriptan (Fig. 3-2).

Cette dernière anomalie a été interprétée comme reflétant une hyperactivité neuronale en rapport avec le processus migraineux lui-même puisque l'on sait que ce dernier reste sous-jacent même après disparition des symptômes sous sumatriptan. Il est tentant d'y voir une hyperactivité des systèmes sérotoninergiques, noradrénergiques et du V à projection homolatérale, peut-être responsable de la céphalée par action directe sur l'innervation de vaisseaux sensibles, notamment, via le système trigémino-vasculaire. Si une telle anomalie existe pareillement dans la migraine avec aura, elle pourrait rendre compte également de l'hypoperfusion propagée puisqu'il est connu que le raphé dorsal projette des axones sérotoninergiques sur la vascularisation cérébrale intraparenchymateuse.



**Fig. 3-2 Débit sanguin cérébral au cours de la migraine sans aura.** Images d'IRM standard sur lesquelles ont été projetés les voxels siège d'une différence significative de perfusion entre la phase de céphalée et la période inter-critique chez neuf sujets ayant pu être étudiés au moyen de la tomographie par émission de positrons (TEP) pendant leur crise de migraine commune avec hémicrânie droite. Les images TEP des différents sujets ont été moyennées grâce à un logiciel approprié. Les résultats montrent une zone significative d'augmentation de la perfusion localisée à la calotte mésencéphalique gauche, suggérant une hyperactivité neuronale controlatérale à la douleur et située dans une région très proche du raphé dorsal ou incluant celui-ci (Cliché dû à l'obligeance du Pr C. Weiller, Université de Jena, Allemagne).

Ainsi, près de 15 ans après que Lance et ses collaborateurs en aient les premiers émis l'idée (Lance *et al.* 1983), l'on dispose enfin d'éléments objectifs suggérant l'existence, au cours de la migraine, d'un dysfonctionnement unilatéral de plusieurs noyaux voisins du tronc cérébral et, par là, d'une hypothèse physiopathologique plausible, rendant compte à la fois des phénomènes neurologiques et des phénomènes douloureux de la migraine.

## Cellules et physiopathologie migraineuse

### Plaquettes sanguines et migraine

L'implication de la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) dans la pathologie migraineuse dérive de l'observation initiale du groupe de Sicuteri qui a rapporté, en 1961, une élimination accrue du principal métabolite de la 5-HT, le 5-HIAA (acide 5-hydroxyindole acétique), dans les urines de certains migraineux juste après une crise. Lance et ses collaborateurs (Anthony *et al.* 1969) ont ensuite pu associer crise de migraine et diminution du taux sanguin de 5-HT, les crises pouvant être provoquées par des produits libérant la 5-HT de ses sites de stockage intracellulaires. A cette époque, l'efficacité des antimigraigneux était majoritairement attribuée à leurs propriétés antisérotoninergiques périphériques.

Les plaquettes sanguines stockant 90 % de la 5-HT circulante, leur implication possible dans la pathogénie de la migraine a été l'objet de très nombreuses études (voir, pour revue, Malmgren et Hasselmark 1988), d'autant qu'elles constituent jusqu'à présent le moins mauvais « modèle de neurone sérotoninergique » accessible chez l'homme (Da Prada *et al.* 1988). Se basant sur plusieurs modifications mises en évidence au niveau des plaquettes migraineuses, Hanington (1981) a même émis l'hypothèse que la migraine résultait d'anomalie(s) plaquettaire(s) primitive(s). La dernière décrite était un nombre accru de granules denses qui sont les lieux plaquettaires de stockage des bioamines (5-HT et aussi catécholamines et, à un moindre degré, chez l'homme, histamine) et de certains neuropeptides comme la met-enképhaline. En fait, il s'agit d'une modification des populations plaquettaires chez les migraineux en raison d'activations et de dégranulations plaquettaires répétées chez ces malades (Launay *et al.* 1992). Les anomalies plaquettaires observées chez les migraineux sont donc maintenant considérées essentiellement comme des phénomènes secondaires, fort peu susceptibles d'être à l'origine des crises.

C'est dans cette perspective qu'il faut situer les très nombreux travaux consacrés aux taux (sanguins, plaquettaires – ce qui est à peu près la même chose –, plasmatiques), au transport et à la libération plaquettaire de 5-HT, de catécholamines et de met-enképhaline. Quand des anomalies, qu'il est difficile de concevoir comme dissociées en raison du co-stockage de ces molécules dans les granules denses, sont mises en évidence, il est la plupart du temps possible de les attribuer à des modifications plasmatiques responsables, par exemple, de la plus fréquente des caractéristiques plaquettaires retrouvées chez les migraineux : la sensibilité accrue à la sécrétion et à l'agrégation. La présence de facteur(s) plasmatique(s) de libération, suggérée dès 1969 par le groupe de Lance (Anthony *et al.* 1969), semble donc toujours d'actualité. Le(s) rapport(s) éventuel(s) de ce(s) facteur(s) de libération avec l'immunoréactivité plasmatique CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) présente dans la jugulaire externe lors des crises avec ou sans aura (voir, pour revue, Edvinsson et Goadsby 1994), reste(nt) à préciser. Quoi qu'il en soit, le CGRP n'est vraisemblablement pas un médiateur « primaire » de la migraine puisqu'injecté dans le muscle temporal, il n'induit pas de douleur et que, perfusé, il ne provoque aucune céphalée.

La seule modification biochimique plaquettaire qui semble relativement spécifique de la migraine, et qui a toujours été mise en évidence quand elle a été recherchée, est la diminution de l'activité phénolsulfotransférase (PST). Les PST représentent l'une des trois familles de sulfotransférases présentes chez l'homme. Les deux autres correspondent aux hydroxystéroïde-sulfotransférases (sulfoconjugaison des sels biliaires et de diverses hormones stéroïdes) et aux œstrogène-sulfotransférases (sulfoconjugaison des œstrogènes endogènes et xénobiotiques). Deux formes principales de PST, présentes au niveau plaquettaire chez l'homme, ont été décrites : PST-M thermolabile qui agit

préférentiellement sur les monoamines et PST-P thermostable qui agit préférentiellement sur les composés phénoliques. L'importance de la sulfoconjugaison dans le métabolisme des monoamines est illustrée par le fait qu'environ 80 % de l'ensemble des catécholamines plasmatiques sont sulfoconjuguées chez le sujet « normal ». Initialement, une diminution de la seule activité PST-P a été mise en évidence chez des migraineux « alimentaires » (Littlewood *et al.* 1982) puis l'activité PST-M s'est avérée également diminuée chez le même type de malades vis-à-vis de la seule tyramine (Soliman *et al.* 1987). Plus récemment, deux études légèrement discordantes (activité PST-M, et non PST-P, diminuée vis-à-vis de la dopamine et de la 5-HT, Jones *et al.* 1995 ; activité PST-P diminuée, activité inchangée pour la PST-M testée vis-à-vis de la seule dopamine, Alam *et al.* 1997) mais montrant toujours une activité PST réduite ont été effectuées chez des migraineux dont la dépendance alimentaire n'est pas précisée. Néanmoins, la modulation « alimentaire » de ces activités PST est maintenant bien établie. La spécificité de cette diminution d'activité PST dans la migraine tient au fait que la seule autre pathologie où une diminution d'activité PST plaquettaire ait été rapportée (PST-M, substrat : dopamine) est la dépression unipolaire. Du fait de l'existence de corrélations significativement positives entre activités PST plaquettaires et tissulaires, il est fort probable que les modifications observées au niveau plaquettaire reflètent des modifications beaucoup plus ubiquitaires de ces activités enzymatiques.

## Mastocytes et migraine

Les mastocytes, qui font partie du système immunitaire, sont principalement rencontrés aux interfaces hôte/environnement, telles que les muqueuses cutanées, respiratoires et gastro-intestinales, et aussi au niveau des méninges. Ces mastocytes méningiaux (ceux de la pie-mère et surtout de la dure-mère ont été les plus étudiés) pourraient bien être impliqués dans la pathologie migraineuse et, plus généralement, dans les céphalées. En effet, il est actuellement admis qu'il existe des relations, tant topologiques que fonctionnelles, entre les mastocytes de la dure-mère et des fibres nerveuses sensorielles contenant des neuropeptides tels que la substance P ou le CGRP. La présence, sur ces fibres C non adrénergiques et non cholinergiques, d'auto-récepteurs histaminergiques H3 suggère l'existence d'une courte boucle de rétrocontrôle négatif concernant la libération de médiateurs pro-inflammatoires puisque, quel que soit le phénotype mastocytaire (trois ont été décrits), l'histamine est le principal médiateur produit par les mastocytes (Dimitriadou *et al.* 1997).

Dès les années 1930, il a été suspecté que l'histamine, puissant vasodilatateur, pouvait jouer un rôle dans la migraine. Au cours des années 1970, les taux sanguins et urinaires d'histamine ont été trouvés augmentés chez des migraineux mais de façon inconstante, probablement en raison de l'importante

activité diamine oxydase circulante. A partir de 1980, des conditions analytiques adéquates ont permis de montrer, chaque fois qu'elle a été recherchée (Heatley *et al.* 1982 ; Haimart *et al.* 1987), une augmentation du taux d'histamine plasmatique chez les migraineux pendant et en dehors des crises. Comme précédemment pour la 5-HT et les catécholamines libérées à partir des plaquettes lors des crises, cette élévation permanente de l'histamine plasmatique chez le migraineux semble être le fait de facteur(s) de libération (*histamine-releasing factors*, HRF) dont, contrairement au cas précédent, plusieurs ont déjà été identifiés (McDonald 1996). De façon générale, il existe deux grands mécanismes de libération de l'histamine induite par les HRF, l'un dépend de la présence d'IgE sur la surface des cellules contenant l'histamine (mastocytes ou basophiles), l'autre en est indépendant. Ce dernier cas (IgE-indépendant) correspond à deux grands groupes de cytokines, les chémokines et les interleukines (IL). Parmi ces dernières, c'est l'IL-3 qui présente la plus forte activité HRF, suivie par l'IL-5 et le GM-CSF (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*). Les chémokines sont réparties en trois sous-groupes, C-X-C (deux résidus cystéines séparées par un acide aminé quelconque), C-C (deux résidus cystéines adjacents) et C (le plus récemment découvert et dont le seul membre est, pour l'instant, la lymphotactine). Parmi la trentaine de chémokines actuellement connues, les plus actives comme HRF (ce qui est à bien distinguer de leur pouvoir chimiotactique vis-à-vis des basophiles) appartiennent au sous-groupe C-C et plus précisément à la famille des MCP (*monocyte chemotactic proteins*) (Tableau 3-I).

**Tableau 3-I** Activité HRF de quelques chémokines

Chémokines	Activité HRF
C-C	
• MCP-1	+++
• MCP-2	++
• MCP-3	+++
• MCP-4	+
• MIP-1a	±
• RANTES	±
C-X-C	
• CTAP-III	±
• IL-8	±
• NAP-2	±

CTAP-III : *connective tissue activating peptide III* ; MIP-1a : *macrophage inflammatory protein 1a* ; NAP-2 : *neutrophil-activating peptide 2* ; RANTES : *regulated on activation, normal T cell expressed and secreted protein*.

Cependant, l'activité HRF du plasma des migraineux ne semble pas dépendre des IgE, et les taux plasmatiques de la plupart des interleukines et des chémokines présentant une activité HRF demeurent inchangés chez le migraineux.

Les seuls acides aminés pour lesquels des variations des taux plasmatiques ont été observées chez le migraineux sont l'histidine (diminution pendant et en dehors des crises de migraine sans aura, Ferrari *et al.* 1990) et les acides aspartique et glutamique, tous deux neuroexcitateurs. Les taux des deux derniers seraient élevés en dehors des crises et, plus encore, au moment de celles-ci alors que les taux de glutamine, tant plasmatique que plaquettaire, demeureraient inchangés (Ferrari *et al.* 1990 ; Cananzi *et al.* 1995).

Par ailleurs, bien que l'histamine ne franchisse pas la barrière hémato-encéphalique, son injection intraveineuse (0,5 µg/kg/min pendant 20 min) induit, chez des témoins non migraineux, pendant la perfusion, une céphalée bilatérale pulsatile ne correspondant que rarement aux critères de migraine selon l'IHS. Chez les migraineux, cette céphalée initiale est plus intense et se rapproche plus de la migraine. En outre, ces malades développent une crise de migraine (sans aura selon l'IHS) de façon différée par rapport à la perfusion d'histamine (début variant entre 0 et 12 heures après la perfusion et intensité maximale de la crise en moyenne 5 heures après). Dans ces conditions, le flux sanguin cérébral n'est pas modifié. Il faut rapprocher de ces données le fait que les mastocytes associés aux terminaisons sensitives entourant les artères cérébrales humaines libèrent de l'histamine et apparaissent dégranulés, soit après stimulation du ganglion trigéminal, soit essentiellement du côté douloureux de la tête après une crise migraineuse. De plus, l'histamine provoque in vitro une dilatation des artères cérébrales. Cette dilatation ainsi que la céphalée et la migraine induites par l'histamine sont pratiquement bloquées par un pré-traitement à la mépyramine, un antagoniste des récepteurs histaminergiques H1. Des études in vitro ont montré qu'au niveau des cellules musculaires lisses, les récepteurs histaminergiques sont essentiellement de type H2 ; chez l'homme, au niveau de l'endothélium artériel, ils sont de façon prédominante de type H1 pour les artères cérébrales et de type H2 pour les artères temporales, et au niveau des artères méningées, ces deux types de récepteurs sont présents en quantités équivalentes.

## Cellules endothéliales et migraine

Selon la seule étude publiée à notre connaissance (Gallai *et al.* 1994), l'immunoréactivité plasmatique de l'endothéline-1, produite par les cellules endothéliales et l'un des plus puissants vasoconstricteurs connus, augmenterait de façon importante pendant les crises et demeurerait élevée entre celles-ci, sans différence significative entre migraine avec ou sans aura. Cependant, les antagonistes des récepteurs aux endothélines actuellement disponibles ne sont pas efficaces dans le traitement de la crise migraineuse (May *et al.* 1996). Par ailleurs, l'adénosine, vasodilatateur très actif, n'augmenterait au niveau sanguin que pendant les crises (Guieu *et al.* 1994).

La perfusion de nitroglycérine dans les mêmes conditions (0,5 µg/kg/min pendant 20 min) que l'histamine (voir ci-dessus) produit les mêmes effets cliniques (Lassen *et al.* 1995). La très grande similitude de ces effets a suggéré l'existence de mécanisme(s) commun(s). La nitroglycérine est dégradée en monoxyde d'azote (oxyde nitrique, NO) et en nitrosothiols, et pourrait donc provoquer des céphalées en stimulant directement le système NO-guanylate cyclase soluble-GMP cyclique. Il est également possible que les céphalées induites par la nitroglycérine soient, au moins en partie, secondaires à une libération d'histamine puisque ce dérivé trinitré, comme le CRH (*corticotrophin releasing hormone*), est capable d'entraîner une libération d'histamine à partir des basophiles et des mastocytes périvasculaires. Quoi qu'il en soit, la perfusion d'un inhibiteur de la NO synthase (NOS) pendant 15 minutes améliore significativement la douleur, la phonophobie et la photophobie des crises de migraine sans aura (Lassen *et al.* 1997). Ces premiers résultats (seuls 15 migraineux ont reçu l'inhibiteur de la NOS) demandent à être confirmés (une première étude d'association migraine/NOS endothéliale a été négative, Griffiths *et al.* 1997) et étendus, mais l'implication du NO dans la migraine est également confortée par la mise en évidence, au niveau plaquettaire, d'élévations des taux de L-arginine, de GMP cyclique et de production de NO chez les migraineux, surtout avec aura et en cas de migraine menstruelle. Outre ses propriétés vasodilatatrices, NO est également impliqué dans la réactivité mastocytaire, la communication intercellulaire et l'activité de terminaisons nerveuses non adrénérgiques non cholinérgiques présentes autour des artères intracrâniennes. Chez l'animal, certains composés donneurs de NO sont d'ailleurs capables de provoquer la libération de CGRP à partir de terminaisons nerveuses périvasculaires. Enfin, il ne faut pas oublier que NO est en fait présent dans l'organisme sous forme de radical libre, extrêmement réactif. Dans ce contexte, la mise en évidence au niveau plaquettaire d'une quantité (dosage ELISA) et d'une activité superoxyde dismutase dépendante des ions  $\text{Cu}^{2+}$  et  $\text{Zn}^{2+}$  (Cu,Zn-SOD) diminuées suggère une vulnérabilité particulière des migraineux au stress oxydant.

## Mitochondries et migraine

L'idée d'une association entre mitochondries et migraine résulte, initialement, de l'observation de crises pseudo-migraineuses chez des malades atteints du syndrome MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like syndrome*), au cours duquel la perturbation du métabolisme énergétique cellulaire provient d'un déficit du métabolisme mitochondrial. Par ailleurs, un syndrome MELAS incomplet (sans *stroke-like syndrome*) a été retrouvé dans une vaste famille dont plusieurs membres souffraient de fréquentes crises de migraine. La résonance magnétique nucléaire au  $^{31}\text{P}$  a permis de mettre en évidence chez les migraineux, en dehors des crises, un

métabolisme énergétique cortical perturbé ainsi qu'un métabolisme mitochondrial anormal aux niveaux musculaire et plaquettaire.

Une étude (Sangiorgi *et al.* 1994) portant sur les plaquettes de 24 témoins et de 80 migraineux en dehors des crises (40 avec et 40 sans aura) n'a pas trouvé de différence d'activités succinate déshydrogénase et MAO (monoamine oxydase), deux enzymes mitochondriales, entre migraineux et témoins. D'autre part, l'activité NADH-cytochrome-C-réductase était réduite chez les seuls migraineux avec aura alors que les activités NADH-déshydrogénase, citrate synthétase et cytochrome-C-oxydase l'étaient chez tous les migraineux. Du fait de l'absence d'anomalie plaquettaire primitive (voir ci-dessus), ces résultats, qui précisent les données de RMN, sont en faveur d'altérations générales du métabolisme énergétique cellulaire chez les migraineux, au moins au niveau du cycle de Krebs (citrate synthétase) et des complexes I (NADH-déshydrogénase) et IV (cytochrome-C-oxydase) de la chaîne respiratoire. Il est peu probable que ces variations d'activités enzymatiques soient dues à des altérations de l'ADN mitochondrial puisque, jusqu'à présent, aucune transmission maternelle de la migraine n'a été décrite et qu'une enzyme non codée par l'ADN mitochondrial (citrate synthétase) présente une activité réduite. Parmi les nombreux facteurs métaboliques influençant les fonctions mitochondriales, figurent les ions  $Mg^{2+}$  qui participent au maintien du fort couplage de la phosphorylation oxydative mitochondriale. Or des taux de  $Mg^{2+}$  de 20 à 30 % inférieurs à ceux des témoins ont été rapportés aux niveaux sérique, érythrocytaire, salivaire et des cellules mononucléées sanguines chez des migraineux, avec ou sans aura. Expérimentalement, une hypomagnésémie favorise le découplage de la phosphorylation oxydative mitochondriale car elle entraîne une perméabilité accrue des membranes mitochondriales, en particulier celle de la membrane interne, au flux de protons. Si cette hypomagnésémie est également présente au niveau cérébral, une phosphorylation oxydative mitochondriale anormale pourrait survenir à ce niveau, entraînant une hyperexcitabilité neuronale du fait de la modification de l'équilibre ionique. Enfin, les ions  $Mg^{2+}$  « fermant » normalement les récepteurs au glutamate de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate), une telle hypomagnésémie serait susceptible d'accroître la sensibilité cérébrale à la *spreading depression* puisque l'un des mécanismes proposés pour ce processus est la libération de glutamate.

## Neurohormones et physiopathologie migraineuse

### Les neurohormones impliquées

Les symptômes de la migraine, outre la douleur, concernent la vasomotricité céphalique (vasodilatation de vaisseaux intracrâniens), le contrôle réflexe de

l'appareil digestif (nausées, vomissements, etc), au niveau desquels de nombreuses substances neuroactives jouent un rôle régulateur. Il était donc normal de chercher à savoir si des modifications impliquant ces mêmes substances pouvaient être mises en évidence chez les patients migraineux, notamment lors des crises. Par ailleurs, l'étude des mécanismes d'action d'agents antimigraineux a permis d'identifier des cibles sur lesquelles agissent, dans la situation physiologique normale, des substances endogènes. La confrontation des données obtenues à l'aide de ces deux approches a révélé l'existence de convergences, mettant ainsi en avant quelques substances neuroactives dont l'implication dans la physiopathologie de la migraine est très probable. C'est en particulier le cas de la 5-HT dont on connaît les propriétés vasomotrices au niveau de la circulation générale et les fonctions de neuromédiateur dans le système nerveux central. D'autres monoamines, telles la dopamine et l'histamine, ainsi que des neuropeptides, notamment le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), la substance P et, enfin, un gaz, le monoxyde d'azote, NO, semblent aussi participer aux désordres fonctionnels associés à la migraine.

## Sérotonine

La sérotonine (5-HT) a été isolée du sérum il y a une cinquantaine d'années, sur la base de ses propriétés puissamment vasoconstrictrices. Dans la circulation sanguine, elle est stockée dans les plaquettes et sa libération, lors d'une atteinte tissulaire, déclenche la vasoconstriction locale, contribuant ainsi à stopper l'épanchement sanguin. Par ailleurs, elle est présente dans les cellules entérochromaffines de l'intestin et sa libération, à ce niveau, est nécessaire au péristaltisme intestinal. Elle peut aussi conduire à l'excitation des fibres vagues qui se projettent dans les centres bulbaires à l'origine du réflexe du vomissement ; c'est ainsi que l'on explique les nausées et vomissements qui surviennent lors d'une chimiothérapie anticancéreuse, les agents cytotoxiques utilisés entraînant la lyse des cellules entérochromaffines, et donc un relargage massif de 5-HT au niveau intestinal. Enfin, cette monoamine est aussi un neuromédiateur dans le système nerveux central, et les neurones qui la synthétisent et la libèrent sont impliqués dans le contrôle de nombreuses fonctions, tels le rythme veille-sommeil, la thermorégulation, la nociception, le stress, etc.

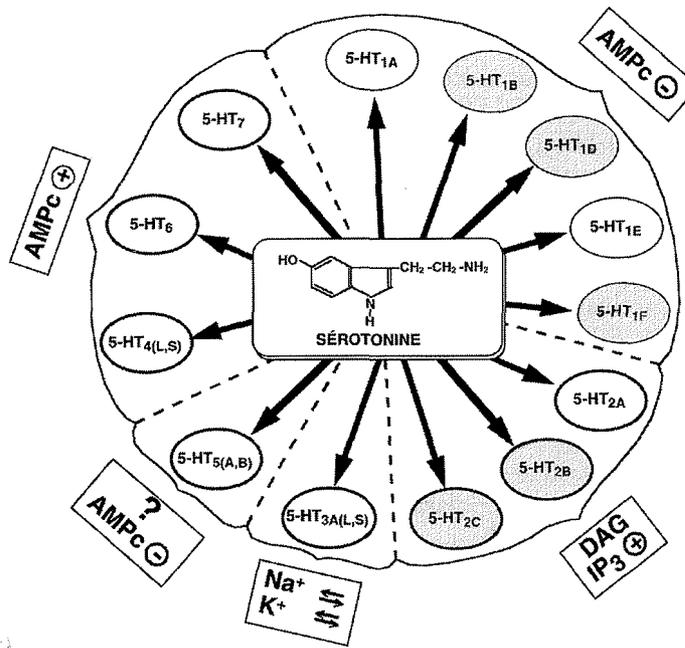
Les multiples actions de la 5-HT s'exercent via la mise en jeu d'une quinzaine de récepteurs correspondant à des protéines distinctes, elles-mêmes codées par des gènes différents (Hamon et Gozlan 1993). A l'exception du récepteur 5-HT<sub>3</sub>, qui est en fait un récepteur-canal ionique du même type que le récepteur nicotinique de l'acétylcholine, tous les autres récepteurs de la sérotonine appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (Fig. 3-3). Chacun d'eux fonctionne donc avec trois composants : 1 - le récepteur proprement dit, c'est-à-dire la protéine de reconnaissance qui lie la

5-HT, ses agonistes et ses antagonistes ; 2 - une protéine G ou transducteur, et 3 - un effecteur qui peut être une enzyme membranaire (adénylate cyclase, phospholipase) ou un canal ionique. Ainsi, les récepteurs du groupe 5-HT<sub>1</sub>, qui comprend les types 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> et 5-HT<sub>1F</sub>, ainsi que le récepteur 5-HT<sub>5</sub>, interagissent avec des protéines G (Gi, Go) qui, elles-mêmes, contrôlent négativement l'adénylate cyclase. La stimulation de ces récepteurs entraîne donc une diminution de la production d'AMP cyclique dans les cellules qui les portent. A l'inverse, les récepteurs 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub> et 5-HT<sub>7</sub> sont couplés positivement à l'adénylate cyclase, par l'intermédiaire de protéines G activatrices de type Gs. Enfin, les trois récepteurs du groupe 5-HT<sub>2</sub>, appelés 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>, sont couplés positivement à la phospholipase C, de telle sorte que leur stimulation entraîne l'hydrolyse, dans la membrane cellulaire, du phosphatidylinositol biphosphate en diacylglycérol et inositol triphosphate. De plus, ces récepteurs sont également couplés à un canal potassique. Leur activation provoque la fermeture du canal, et donc une réponse excitatrice (dépolérisation membranaire) de la part des cellules qui les portent.

Bien que de nombreuses études aient été consacrées au suivi de la 5-HT dans le compartiment sanguin chez des patients migraineux, au cours et entre les crises, peu de données cohérentes ont pu finalement en être tirées. Seule une diminution des taux plaquettaires de 5-HT semble être retrouvée assez régulièrement par les auteurs au cours de la crise de migraine sans aura (Ferrari et Saxena 1993). En fait, les observations en faveur de l'implication de la 5-HT dans la physiopathologie de la migraine sont surtout de nature pharmacologique. Ainsi, l'administration de réserpine, qui provoque une déplétion des stocks plaquettaires de 5-HT, ou de fenfluramine, à l'origine d'une libération massive de l'amine, peut déclencher une crise chez des patients migraineux. Celle-ci est sans doute liée à la baisse des taux circulants de 5-HT à la suite de ces traitements puisque l'infusion intraveineuse de l'indoleamine peut secondairement, au moins chez certains patients, réduire la crise normalement provoquée par ces substances. Par ailleurs, l'administration d'un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>, la m-chlorophénylpipérazine ou mCPP, peut déclencher une crise (sans aura) chez des sujets migraineux mais pas chez des sujets non migraineux (Schmuck *et al.* 1996).

Ainsi, selon la nature du récepteur concerné, la sérotonine pourrait tantôt s'opposer à la crise migraineuse, tantôt, au contraire, contribuer à son déclenchement.

Des études récentes ont montré que les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> sont exprimés dans les cellules endothéliales des vaisseaux des méninges, leur stimulation conduisant (via une augmentation de Ca<sup>2+</sup> intracellulaire) à la production de NO, dont les propriétés vasodilatatrices sont bien connues (Schmuck *et al.* 1996). Comme NO pourrait bien être à l'origine d'un phénomène d'inflammation neurogène du même type que celui qui intervient



**Fig. 3-3 Multiplicité des récepteurs de la sérotonine.** Ces récepteurs sont regroupés en familles selon leurs mécanismes de transduction :

- couplage négatif ou positif avec l'adénylate cyclase, conduisant à des modifications parallèles de la production cellulaire d'AMPC ;
- couplage positif avec cette même enzyme ;
- couplage positif avec la phospholipase C conduisant à l'hydrolyse du phosphatidylinositol biphosphate en diacylglycérol ou DAG et inositol triphosphate ou IP3 ;
- enfin, le récepteur 5-HT<sub>3</sub>, dont il existe deux formes, L(longue) et S (courte), est un canal ionique qui présente une homologie structurale avec le récepteur nicotinique de l'acétylcholine. Ce canal est spécifique des cations Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> et Ca<sup>2+</sup>.

Les récepteurs en gris constituent des cibles avérées ou potentielles pour le développement d'antimigraineux : 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> et 5-HT<sub>1F</sub> pour le traitement aigu de la crise, 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> pour le traitement de fond (voir texte).

probablement au cours de la crise migraineuse (Olesen *et al.* 1994), l'inhibition de sa production par le blocage des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> et/ou 5-HT<sub>2C</sub> pourrait présenter un intérêt dans le traitement de fond de la migraine. A l'appui de cette proposition, Kalkman (1994) a relevé l'existence d'une corrélation positive entre l'affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et/ou 5-HT<sub>2B</sub> de plusieurs médicaments testés dans le traitement de fond de la migraine (méthysergide, pizotifène, cyproheptadine, miansérine, amitriptyline, chlorpromazine, propranolol, etc.) et les doses « classiquement » retenues pour cette indication chez l'homme. L'ensemble de ces observations laissent à penser qu'un antagoniste véritablement sélectif de ces récepteurs (ce qui n'est pas le cas pour les produits utilisés actuellement) pourrait constituer un nouveau médicament efficace pour le traitement prophylactique de la migraine.

En revanche, c'est avec un agoniste, et donc en stimulant d'autres récepteurs, en l'occurrence les types 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub>, qu'on est parvenu à reproduire les effets réducteurs d'une administration i.v. de sérotonine sur la crise migraineuse. Le premier agoniste vraiment sélectif de ces récepteurs a été le sumatriptan, mais d'autres molécules au moins aussi puissantes, tels l'alniditan, le zolmitriptan, le rizatriptan, le naratriptan, l'eletriptan, se sont également révélées efficaces pour stopper les crises (Den Boer *et al.* 1991 ; Goadsby et Hoskin 1996 ; Leysen *et al.* 1996 ; Saxena *et al.* 1997 ; Sciberras *et al.* 1997). Les études de radioliation avec le [<sup>3</sup>H]sumatriptan ont montré que ce composé reconnaissait, non seulement les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub>, mais également les récepteurs 5-HT<sub>1F</sub> (Waeber et Moskowitz 1995 ; Castro *et al.* 1997). Selon certains auteurs (Johnson *et al.* 1997), la stimulation de ces récepteurs serait particulièrement efficace pour prévenir l'inflammation neurogène des méninges chez l'animal, suggérant l'intérêt d'agonistes 5-HT<sub>1F</sub> sélectifs pour le traitement de la douleur migraineuse. Mais aucune étude validée n'a encore été publiée à l'appui de cette hypothèse.

Les nombreux travaux consacrés aux mécanismes d'action du sumatriptan ont beaucoup contribué aux connaissances actuelles sur la physiopathologie de la migraine. Tout d'abord, Humphrey *et coll.* ont établi que ce composé exerce une puissante action vasoconstrictrice, préférentiellement au niveau des vaisseaux extracérébraux intracrâniens (Humphrey *et al.* 1990). En d'autres termes, la vasodilatation de ces vaisseaux contribuerait à contrarier la crise migraineuse. Par ailleurs, d'autres travaux ont montré que les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub> sur lesquels agit le sumatriptan sont situés sur les terminaisons de fibres nerveuses, leur stimulation déclenchant un frein de la libération présynaptique des neuromédiateurs (Hamon et Gozlan 1993). En l'occurrence, la stimulation, par le sumatriptan, des récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> et/ou 5-HT<sub>1D</sub> sur les terminaisons des fibres sensorielles dans la paroi des vaisseaux provoque une inhibition de la libération des neuromédiateurs qu'elles contiennent, notamment des peptides vasodilatateurs comme la substance P et le CGRP (Buzzi *et al.* 1991 ; Arvieu *et al.* 1996 ; Knyihár-Csillik *et al.* 1997). Par son action neuronale inhibitrice, le sumatriptan s'oppose donc aussi à la vasodilatation des vaisseaux des méninges sous l'influence de ces peptides. Au total, à la fois, l'action vasculaire et l'action neuronale du sumatriptan concourent à stopper l'extravasation de plasma qui accompagne la vasodilatation induite par les neuropeptides vasoactifs, empêchant ainsi les substances algogènes issues du compartiment plasmatique d'atteindre les fibres sensorielles dans les parois vasculaires, et donc d'y générer des influx nociceptifs.

## Neuropeptides vasoactifs : substance P et CGRP

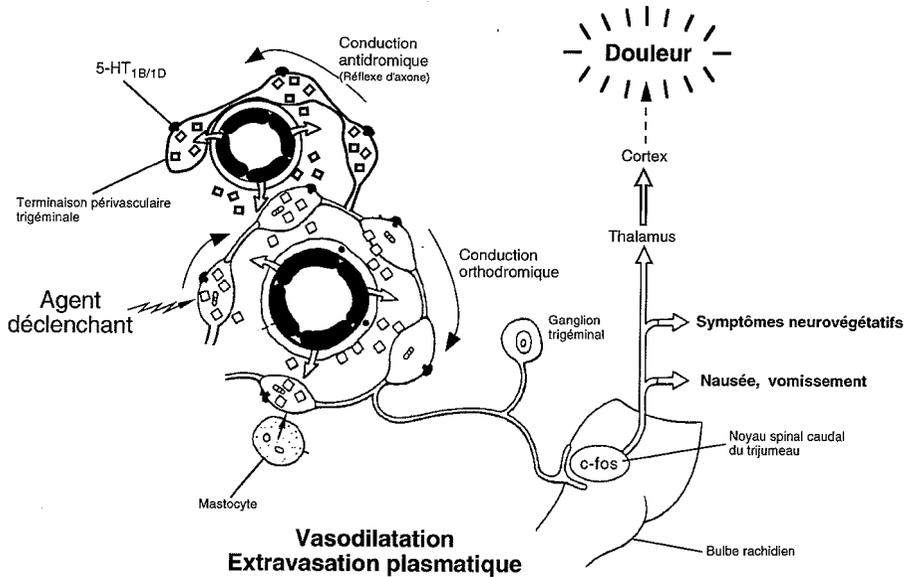
Pour que le mode d'action du sumatriptan tel qu'il est résumé ci-dessus s'accorde avec la physiopathogénie de la migraine, encore faut-il que celle-ci

soit bien associée à une vasodilatation des vaisseaux des enveloppes du cerveau, à une extravasation de plasma et à une libération de substance P et/ou de CGRP. En fait, des dosages réalisés au niveau de la veine jugulaire externe ont mis en évidence une forte augmentation de la libération de CGRP pendant la crise migraineuse avec ou sans aura (Edvinsson et Goadsby 1994). En revanche, ni la substance P, ni d'autres peptides, comme le neuropeptide Y, le VIP (*vasoactive intestinal peptide*), l'ACTH et la vasopressine, n'ont provoqué de modifications reproductibles dans ce type d'études. Le lien entre l'augmentation des taux de CGRP dans la veine jugulaire externe et la crise de migraine a pu être clairement établi par Edvinsson et Goadsby (1994) qui ont noté que l'une et l'autre pouvaient être réduites, de façon concomitante, par l'administration de sumatriptan. Comme le CGRP a pour origine les fibres sensorielles en provenance des neurones du ganglion trigéminal, ces observations ont été à l'origine de plusieurs modèles expérimentaux de la migraine impliquant ce ganglion.

Un premier modèle consiste en la stimulation électrique directe du ganglion trigéminal (Buzzi *et al.* 1991). Les expériences conduites chez le rat ont montré que ce traitement entraînait l'extravasation plasmatique au niveau de la dure-mère et une forte élévation des taux de CGRP dans le sinus longitudinal supérieur (où converge le sang en provenance de la dure-mère). De plus, l'administration de sumatriptan (et de dihydroergotamine, qui stimule également, mais de façon non spécifique, les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub>) prévient, dans une large mesure, ces effets (comme l'élévation des taux de CGRP au cours de la crise, Edvinsson et Goadsby 1994), contribuant ainsi à valider ce modèle pour la recherche d'autres agents antimigraineux.

L'activation des cellules du ganglion spinal caudal du trijumeau dans le bulbe rachidien a pu être obtenue dans un autre modèle, consistant en la stimulation mécanique, chimique ou électrique directe des méninges (Nozaki *et al.* 1992) ou du sinus sagittal supérieur (Goadsby et Hoskin 1996). Ainsi, l'enregistrement des neurones du ganglion spinal du trijumeau révèle une augmentation de leur fréquence de décharge lors de la stimulation du sinus intracrânien, et cet effet peut être prévenu par l'administration d'un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> comme le zolmitriptan (Goadsby et Hoskin 1996). Dans le cas de la stimulation mécanique ou chimique (par la carragénine) des méninges, l'activation des cellules du ganglion spinal du trijumeau a pu être visualisée par immunocytochimie avec des anticorps anti-*fos*, le protooncogène *c-fos* n'étant exprimé que dans les cellules activées (Nozaki *et al.* 1992 ; Hoskin *et al.* 1996). Ainsi, une diminution significative du nombre de cellules exprimant la protéine *fos* a été rapportée chez des animaux traités, au préalable, avec le sumatriptan ou d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> (Nozaki *et al.* 1992 ; Hoskin *et al.* 1996).

Ces modèles basés sur l'activation du complexe trigéminal ont conduit à l'hypothèse physiopathogénique de la migraine, la plus communément admise aujourd'hui. Selon cette hypothèse (Fig. 3-4), l'événement princeps



**Fig. 3-4 Hypothèse physiopathogénique de la crise migraineuse.** Un agent déclenchant (par exemple, un stress mais par des mécanismes encore incomplètement élucidés) provoque l'excitation des terminaisons périvasculaires trigéminales, entraînant la libération locale des neuropeptides vasoactifs qu'elles contiennent (*calcitonin gene-related peptide* ou CGRP, substance P). Il en résulte une vasodilatation et une extravasation plasmatique permettant à des substances algogènes (libérées de plaquettes, des mastocytes, etc) d'exciter d'autres terminaisons périvasculaires. Par ailleurs, l'influx généré par l'excitation peut se propager à distance par le processus de conduction antidromique (réflexe d'axone), contribuant également à l'extension de l'inflammation. La conduction orthodromique, quant à elle, fait parvenir l'influx jusqu'aux terminaisons trigéminales centrales, dans le bulbe rachidien, au niveau du ganglion spinal caudal du trijumeau. Il y est relayé par des neurones qui envoient des collatérales dans les noyaux bulbaires à l'origine des symptômes neurovégétatifs associés à la migraine, et empruntent les voies nociceptives jusqu'au cortex cérébral, conduisant à la sensation douloureuse. La stimulation des récepteurs  $5\text{-HT}_{1B/1D}$  (par le sumatriptan) s'oppose à la vasodilatation et à l'extravasation plasmatique (effet vasoconstricteur), et inhibe présynaptiquement les terminaisons périvasculaires trigéminales (conduisant au blocage de la libération des peptides vasoactifs).

serait l'excitation des terminaisons des fibres trigéminales dans la paroi des vaisseaux intracrâniens extracérébraux (méninges, dure-mère). Cette excitation provoquerait la libération locale des neuromédiateurs contenus dans les terminaisons, en particulier des neuropeptides vasoactifs comme la substance P et, surtout, le CGRP, conduisant à une vasodilatation, à l'extravasation du plasma, l'agrégation des plaquettes et la dégranulation des mastocytes. Les substances algogènes libérées de ces cellules (histamine, sérotonine, etc) et d'autres produites localement dans les cellules musculaires périvasculaires (bradykinine, prostaglandines) viendraient alors exciter les fibres trigémina-

les dans les territoires voisins, entraînant le phénomène d'inflammation neurogène. Par ailleurs, l'excitation pourrait aussi s'étendre aux collatérales de ces fibres via le mécanisme dit de « réflexe d'axone » (activation antidromique), contribuant aussi à la diffusion de l'inflammation. Les influx nociceptifs ainsi générés parviendraient aux neurones du ganglion trigéminal et seraient ensuite relayés jusqu'au niveau du ganglion spinal du trijumeau. A partir de cette structure, les voies supraspinales de la nociception, passant par le thalamus et gagnant le cortex cérébral, seraient mises en jeu, conduisant finalement à la douleur migraineuse (Ollat et Bousser 1992).

Dans ce schéma, le sumatriptan, qui ne passe pas normalement la barrière hématoencéphalique (mais celle-ci pourrait être altérée au cours de la crise migraineuse), agirait exclusivement en périphérie, à la fois sur les vaisseaux eux-mêmes et sur les terminaisons nerveuses périvasculaires. Une plus grande efficacité antimigraineuse pourrait à priori être obtenue avec des agonistes 5-HT<sub>1B/1D</sub> qui franchissent cette barrière puisque, dans ce cas, l'inhibition présynaptique pourrait concerner, non seulement les terminaisons périvasculaires, mais également les projections des cellules ganglionnaires sur les neurones relais du ganglion spinal du trijumeau, dans le bulbe rachidien. C'est en tout cas le pari qui est fait avec les nouveaux agonistes 5-HT<sub>1B/1D</sub> actuellement en développement pour le traitement de la crise migraineuse (par exemple le zolmitriptan). Le risque, cependant, avec de tels produits est de déclencher d'autres effets (anorexie, hyperactivité locomotrice, troubles du sommeil, voire de l'humeur, en fonction des observations faites chez l'animal d'expérience) liés à la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> dans les structures cérébrales antérieures, comme la substantia nigra et les zones limbiques.

Dans la mesure où l'inflammation neurogène à l'origine de la crise pourrait être la conséquence de la libération de peptides vasoactifs comme la substance P et le CGRP, une autre possibilité pour réduire la crise serait de bloquer les récepteurs de ces peptides. Pour l'heure, quelques antagonistes des récepteurs NK1 de la substance P se sont révélés capables de bloquer l'extravasation plasmatique induite au niveau de la dure-mère par la stimulation électrique directe du ganglion trigéminal (Swain et Hargreaves 1996). Cependant, cette action ne semble pas suffisante pour réduire la crise migraineuse puisque les premiers essais cliniques avec des antagonistes des récepteurs NK1, comme le composé RPR 100893 (Moussaoui et Garret 1997) et le lanepitant (Goldstein et Wang 1997), n'ont donné que des résultats négatifs. En fait, bien plus que la substance P, le CGRP semble être le neuropeptide concerné par l'extravasation plasmatique à l'origine de l'inflammation neurogène. Cependant, aucun antagoniste des récepteurs du CGRP (en dehors du fragment peptidique CGRP-8-37 dont l'efficacité est limitée) n'a encore été synthétisé et caractérisé à ce jour.

Enfin, dans le cadre de cette hypothèse physiopathogénique de la migraine, la cause de l'excitation primaire des terminaisons trigéminales périvasculaires demeure inconnue. Elle doit cependant être en relation avec les facteurs

déclenchant de la crise et pourrait mettre en jeu l'innervation sympathique et/ou sérotoninergique des vaisseaux intracrâniens. A cet égard, on peut rappeler que le stress, qui figure en bonne place parmi les facteurs déclenchant, peut activer ces systèmes neuronaux.

## Dopamine

Plusieurs observations convergentes montrent que les sujets migraineux présentent une hypersensibilité aux agonistes dopaminergiques (Bès *et al.* 1986 ; Cerbo *et al.* 1997 ; Peroutka *et al.* 1997). Ainsi, une très faible dose d'apomorphine (2-10 µg/kg, c'est-à-dire 100 fois plus faible que la dose nécessaire pour réduire les symptômes moteurs chez les parkinsoniens) provoque plus fréquemment des bâillements chez les migraineux que chez des sujets témoins. De plus, à une dose plus élevée (0,25 mg/kg), cet agoniste peut déclencher une photophobie, des nausées et une céphalée chez plus de 80 % des sujets migraineux alors qu'aucun effet de ce type ne se produit chez les sujets témoins (Peroutka *et al.* 1997). Enfin, la stimulation de récepteurs dopaminergiques de type D2 peut déclencher des nausées, des vomissements et une chute rapide de la pression artérielle, et ces effets sont régulièrement plus marqués chez les sujets migraineux que dans la population générale (Bès *et al.* 1986 ; Peroutka 1997).

Comme les effets amplifiés chez les sujets migraineux présentent très souvent une forte homologie avec les symptômes prodromiques de la migraine, on peut penser que ces derniers ont aussi quelque chose à voir avec une activation des récepteurs dopaminergiques, en particulier ceux situés à la périphérie, sur les terminaisons présynaptiques des fibres sympathiques au niveau desquelles les agonistes dopaminergiques exercent une influence inhibitrice (diminuant ainsi la libération de noradrénaline). Par ailleurs, des récepteurs dopaminergiques existent aussi sur les vaisseaux pie-mériens, où siège l'inflammation neurogène à l'origine (probablement) de la céphalée migraineuse.

Comme attendu de l'implication possible de la dopamine dans plusieurs symptômes de la migraine, des résultats positifs ont été rapportés avec des antagonistes de ses récepteurs, en particulier des bloquants des récepteurs D2. Ainsi, en traitement aigu, la flunarizine (qui est aussi un antagoniste calcique) et le dompéridone semblent capables de réduire, non seulement les symptômes prodromiques, mais aussi la céphalée, caractéristiques d'une crise migraineuse (Peroutka *et al.* 1997). Étant donné que le dompéridone franchit mal la barrière hématoencéphalique, on peut penser que ce sont bien des récepteurs dopaminergiques périphériques dont l'activation peut contribuer au déclenchement de la crise migraineuse. Quoiqu'il en soit, en pratique, il est fréquent d'inclure un antagoniste dopaminergique (comme le métoclopramide ou le dompéridone) dans une médication antimigraineuse, notamment pour réduire les nausées et vomissements associés à la céphalée.

Récemment, une première étude de liaison entre un polymorphisme génétique et la migraine avec aura a conclu à une fréquence accrue de l'allèle NcoI A1 du récepteur dopaminergique D2, chez 52 sujets migraineux comparés à 121 sujets témoins (Peroutka *et al.* 1997). Cette mutation pourrait rendre compte, au moins en partie, d'une sensibilité plus forte des récepteurs vis-à-vis de la dopamine et d'autres agonistes et donc, selon l'hypothèse énoncée ci-dessus, d'une propension à faire des crises avec aura. Ce résultat, qui s'accorde avec l'idée bien établie d'une composante génétique dans la migraine, devra, bien sûr, être confirmé dans des études sur d'autres groupes de patients (Mascia *et al.* 1998).

## **Monoxyde d'azote**

Le monoxyde d'azote (NO) est synthétisé à partir de l'arginine par la NO synthase au niveau des fibres nerveuses périvasculaires et des cellules endothéliales. Il diffuse ensuite jusqu'aux cellules musculaires de la paroi des vaisseaux où il active la guanylate cyclase cytoplasmique. La formation de GMP cyclique qui en résulte, entraîne une baisse du  $Ca^{2+}$  intracellulaire, l'hypotonie musculaire et donc la vasodilatation. De fait, NO est considéré comme le principal des EDRF (*endothelium-derived relaxing factors*) à l'origine de la relaxation des fibres musculaires lisses des vaisseaux. En outre, NO est un activateur des fibres nerveuses qui transmettent les messages nociceptifs depuis la périphérie jusqu'à la moelle épinière et le bulbe rachidien (Olesen *et al.* 1994). De par ces deux fonctions, vasorelaxantes et pronociceptives, il est donc un excellent candidat pour jouer un rôle important dans la physiopathogénie de la migraine, d'autant qu'en activant les terminaisons nerveuses périvasculaires, il provoque la libération de peptides vasoactifs, comme le CGRP, la substance P et la neurokinine A, à partir des terminaisons des fibres trigéminales au niveau de la pie-mère (Olesen *et al.* 1994 ; Fanciullacci *et al.* 1995).

Des composés qui augmentent la production de NO comme la nitroglycérine (0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ou l'histamine (0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) provoquent, en perfusion intraveineuse, une céphalée pulsatile chez les patients migraineux (Olesen *et al.* 1993b). Comme dans le cas de la dopamine (Bès *et al.* 1986 ; Cerbo *et al.* 1997), on note une sensibilisation de ces patients à l'action du NO puisque l'amplitude des effets de l'infusion de nitroglycérine, par exemple, y est significativement plus grande que chez des sujets non migraineux. Dans le cas de la migraine déclenchée par la perfusion d'histamine, il a pu être démontré qu'elle résultait de l'activation de récepteurs H1 sur les cellules endothéliales, celle-ci provoquant la dilatation des vaisseaux intracrâniens et l'extravasation plasmatique via la formation de NO (Lassen *et al.* 1995).

En comparaison de la migraine spontanée, la crise déclenchée par la nitroglycérine présente de nombreuses homologies (caractère pulsatile ; douleur accrue avec une activité physique ; dilatation des artères temporale et cérébrale moyenne) mais aussi des différences. Il est, en effet, exceptionnel d'induire une photophobie, une phonophobie, des nausées ou des vomissements par la perfusion intraveineuse de ce donneur de NO. En d'autres termes, NO pourrait être impliqué dans la genèse de la céphalée stricto sensu, mais pas dans celle des symptômes associés. Enfin, on peut rappeler que, dans les méninges et la dure-mère, la synthèse de NO pourrait être due à l'activation de récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> et/ou 5-HT<sub>2C</sub> (Schmuck *et al.* 1996), une donnée qui motive plusieurs laboratoires à rechercher des antagonistes sélectifs de ces récepteurs pour le traitement prophylactique de la migraine.

## Conclusion

Bien qu'il n'y ait pas à proprement parler de modèles de la migraine chez l'animal, la mise au point de plusieurs protocoles expérimentaux impliquant l'activation des afférences trigéminales au niveau des enveloppes du cerveau a permis, au cours des dernières années, d'avancer dans la connaissance de la physiopathologie de cette affection. En bref, la céphalée migraineuse serait la conséquence d'une inflammation neurogène provoquée par l'activation des terminaisons nerveuses périvasculaires dans les méninges et la dure-mère, avec, comme conséquence, une vasodilatation. L'événement (qui peut d'ailleurs être multiple) à l'origine de cette activation reste à identifier, il pourrait impliquer la production locale de NO. Une fois activées, ces terminaisons libèrent des neuropeptides vasoactifs, en particulier le CGRP, provoquant ainsi l'extravasation plasmatique et donc l'excitation d'autres terminaisons dans les territoires voisins du fait de l'envahissement des tissus par des substances algogènes (provenant notamment de la dégranulation des mastocytes). Les influx générés dans les fibres trigéminales sont ensuite transmis au ganglion spinal caudal du trijumeau dans le bulbe rachidien, et relayés jusqu'à l'étage thalamique puis cortical où ils provoquent la sensation de douleur. Par ailleurs, sans doute via des collatérales, ces influx gagnent aussi les structures bulbaires responsables des nausées et vomissements (complexe dorso-vagal), voire d'autres symptômes végétatifs associés à la céphalée migraineuse.

De nombreuses données, indirectes le plus souvent, laissent à penser que cette séquence issue de l'expérimentation animale pourrait bien être celle qui intervient lors d'une crise migraineuse chez l'homme. Cependant, l'existence d'une inflammation neurogène des enveloppes cérébrales qui serait consécutive à l'extravasation plasmatique reste à démontrer au cours d'une crise spontanée. En outre, dans le cas de l'extravasation plasmatique induite indirectement par les endothélines (endothéline 3, surtout) – via l'activation des terminaisons trigéminales périvasculaires dans la dure-mère (Brändli *et al.* 1995) –, son blocage par un antagoniste spécifique des récepteurs ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub>

des endothélines comme le bosentan n'est associé à aucune efficacité dans le traitement de la crise migraineuse (May *et al.* 1996). Ce dernier résultat montre que la prévention de l'extravasation plasmatique n'est pas suffisante pour réduire la migraine ; il faut aussi qu'intervienne une vasoconstriction des vaisseaux des enveloppes cérébrales (ce qui n'est pas le cas avec le bosentan ; May *et al.* 1996).

Bien qu'imparfaite, cette séquence « modèle » met en jeu divers acteurs qui se sont déjà révélés comme étant des cibles pour le traitement aigu ou prophylactique de la migraine. C'est ainsi que le contrôle inhibiteur de la libération de CGRP et de substance P à partir des terminaisons des fibres trigéminales, normalement exercé, dans les conditions physiologiques, par la 5-HT, rend compte, pour l'essentiel, de l'action antimigraineuse du sumatriptan et des autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub>. Par ailleurs, des composés qui s'opposent à la synthèse et/ou à l'action du NO, des neuropeptides vasoactifs (le CGRP en particulier) et/ou de la dopamine, sont également d'un intérêt potentiel dans le traitement de la migraine. Dans ce cadre, une polythérapie pourrait constituer une ouverture intéressante, d'autant que les sujets migraineux présentent souvent une hypersensibilité vis-à-vis des agents inducteurs de la céphalée et des symptômes qui l'accompagnent. Ainsi, une association médicamenteuse (par exemple, un agoniste 5-HT<sub>1B/1D</sub> avec un antagoniste D2, voire un antagoniste des récepteurs du CGRP) faiblement dosée (avec, par conséquent, des effets secondaires réduits, voire absents) serait à évaluer dans le traitement de la migraine.

## RÉFÉRENCES

ALAM Z, COOMBES N, WARING RH, WILLIAMS AC, STEVENSON GB. Platelet sulphotransferase activity, plasma sulphate levels and sulphation capacity in patients with migraine and tension headache. *Cephalalgia* 1997 17 : 761-764

ANTHONY M, HINTERBERGER H, LANCE JW. The possible relationship of serotonin to the migraine syndrome. *Res Clin Stud Headache* 1969 2 : 29-59

ANDERSON AR, FRIBERG L, OLSEN TS, OLESEN J. Delayed hyperemia following hypoperfusion in classic migraine. *Arch Neurol* 1988 45 : 154-159

ARVIEU L, MAUBORGNE A, BOURGOIN S, OLIVER C, FELTZ P, HAMON M, CESSÉLIN F. Sumatriptan inhibits the release of CGRP and substance P from the rat spinal cord. *Neuroreport* 1996 7 : 1973-1976

BARON JC. Pathology of acute ischemic stroke : PET studies in humans. *Cerebrovasc Dis* 1991 1(Suppl) : 22-31

BARON JC, SERDARU M, LEBRUN-GRANDIÉ P, BOUSSER MG, CABANIS E, LHERMITTE F. Débit sanguin cérébral et consommation d'oxygène locale au cours d'une migraine hémiparalysique prolongée. In : *Migraine et céphalée*. Éditions Sandoz, 1983, pp. 33-43

- BÈS A, DUPUI P, GÜELL A, BESSELES G, GÉRAUD G. Pharmacological exploration of dopamine hypersensitivity in migraine patients. *Int J Clin Pharm Res* 1986 VI : 189-192
- BRÄNDLI P, LÖFFLER BM, BREU V, OSTERWALDER R, MAIRE JP, CLOZEL M. Role of endothelin in mediating neurogenic plasma extravasation in rat dura mater. *Pain* 1995 64 : 315-322
- BUZZI MG, CARTER WB, SHIMIZU T, HEATH III H, MOSKOWITZ MA. Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion. *Neuropharmacology* 1991 30 : 1193-1200
- BUZZI MG, BONAMINI M, MOSKOWITZ MA. Neurogenic model of migraine. *Cephalalgia* 1995 15 : 277-280
- CAMBON H, TRUELLE JL, BARON JC, CHIRAS J, DINH ST, CHATEL M. Ischémie chronique focale et migraine accompagnée : forme atypique d'une angiomatose de Sturge-Weber ? *Rev Neurol* 1987 143 : 588-594
- CANANZI AR, D'ANDREA G, PERINI F, ZAMBERLAN F, WELCH KMA. Platelet and plasma levels of glutamate and glutamine in migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1995 15 : 132-135
- CASTRO ME, PASCUAL J, ROMON T, DEL ARCO C, DEL OLMO E, PAZOS A. Differential distribution of [<sup>3</sup>H]sumatriptan binding sites (5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> and 5-HT<sub>1F</sub> receptors) in human brain : Focus on brainstem and spinal cord. *Neuropharmacology* 1997 36 : 535-542
- CERBO R, BARBANTI P, BUZZI MG, FABBRINI G, BRUSA L, ROBERTI C, ZANETTE E, LENZI GL. Dopamine hypersensitivity in migraine : role of the apomorphine test. *Clin Neuropharmacol* 1997 20 : 36-41
- DA PRADA M, CESURA AM, LAUNAY JM, RICHARDS JG. Platelets as a model for neurones ? *Experientia* 1988 44 : 115-126
- DEN BOER MO, VILLALON CM, HEILIGERS JPC, HUMPHREY PPA, SAXENA PR. Role of 5-HT<sub>1</sub>-like receptors in the reduction of porcine cranial arteriovenous anastomotic shunting by sumatriptan. *Br J Pharmacol* 1991 102 : 323-330
- DIMITRIADOU V, ROULEAU A, TRUNG TUONG MD, NEWLANDS GJF, MILLER HRP, LUFFAU G, SCHWARTZ JC, GARBARG M. Functional relationships between sensory nerve fibers and mast cells of dura mater in normal and inflammatory conditions. *Neuroscience* 1997 77 : 829-839
- EDVINSSON L, GOADSBY PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia* 1994 14 : 320-327
- FANCIULLACCI M, ALESSANDRI M, FIGINI M, GEPPETTI P, MICHELACCI S. Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from the extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster headache attack. *Pain* 1995 60 : 119-123
- FERRARI MD, SAXENA PR. On serotonin and migraine : a clinical and pharmacological review. *Cephalalgia* 1993 13 : 151-165
- FERRARI MD, ODINK J, BOS KD, MALESSY MJA, BRUYN GW. Neuroexcitatory plasma amino acids are elevated in migraine. *Neurology* 1990 40 : 1582-1586

FRIBERG L, OLESEN J, LASSEN NA, OLSEN TS, KARLE A. Cerebral oxygen extraction, oxygen consumption, and regional cerebral blood flow during the aura phase of migraine. *Stroke* 1994 **25** : 974-979

GALLAI V, SARCHIELLI P, FIRENZE C, TREQUATTRINI A, PACIARONI M, USAI F, PALUMBO R. Endothelin 1 in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Scand* 1994 **89** : 47-55

GOADSBY PJ, HOSKIN KL. Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of the serotonin (5-HT)<sub>1B/D</sub> receptor agonist zolmitriptan (311C90) : are brain stem sites therapeutic target in migraine ? *Pain* 1996 **67** : 355-359

GOLDSTEIN DJ, WANG O. Ineffectiveness of neurokinin-1 antagonist in acute migraine : a crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 1997 **61** : PI-21

GOLTMAN AM. The mechanism of migraine. *J Allergy* 1935/1936 **7** : 351-355

GRIFFITHS LR, NYHOLT DR, CURTAIN RP, GOADSBY PJ, BRIMAGE PJ. Migraine association and linkage studies of an endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphism. *Neurology* 1997 **49** : 614-617

GUIEU R, SAMPIERI F, BECHIS G, ROCHAT H. Use of HPLC to measure circulating adenosine levels in migrainous patients. *Clin Chim Acta* 1994 **227** : 185-194

HAIMART M, PRADALIER A, LAUNAY JM, DREUX C, DRY J. Whole blood and plasma histamine in common migraine. *Cephalalgia* 1987 **7** : 39-42

HAMON M, GOZLAN H. Les récepteurs centraux de la sérotonine. *Médecine-Sciences* 1993 **9** : 21-30

HANINGTON E, JONES RJ, AMESS JAL, WACHOWICZ B. Migraine : a platelet disorder. *Lancet* 1981 **ii** : 720-723

HEATLEY RV, DENBURG JA, BAYER N, BIENENSTOCK J. Increased plasma histamine level in migraine patients. *Clin Allergy* 1982 **12** : 145-149

HEROLD S, GIBBS JM, JONES AKP, BROOKS DJ, FRACKOWIAK RSJ, LEGG NJ. Oxygen metabolism in migraine. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985 **5** (Suppl 1) : S445-S446

HOSKIN KL, KAUBE H, GOADSBY PJ. Sumatriptan can inhibit trigeminal afferents by an exclusively neural mechanism. *Brain* 1996 **119** : 1419-1428

HUMPHREY PPA, APPERLEY E, FENIUK W, PERREN MJ. A rational approach to identifying a fundamentally new drug for the treatment of migraine. In PR Saxena, DI Wallis, W Wouters, P Bevan (Eds.) : *Cardiovascular Pharmacology of 5-HT*. Kluwer, Amsterdam, 1990, pp. 417-431

IVERSEN HK, NIELSEN TH, OLESEN J, Tfelt-HANSEN P. Arterial responses during migraine headache. *Lancet* 1990 **336** : 837-839

JOHNSON KW, SCHAUS JM, DURKIN MM, AUDIA JE, KALDOR SW, FLAUGH ME, ADHAM N, ZGOMBICK JM, COHEN ML, BRANCHEK TA, PHEBUS LA. 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonists inhibit neurogenic dural inflammation in guinea pigs. *Neuroreport* 1997 **8** : 2237-2240

JONES AL, ROBERTS RC, COLVIN DW, RUBIN GL, COUGHTRIE MWH. Reduced platelet phenolsulphotransferase activity towards dopamine and 5-hydroxytryptamine in migraine. *Eur J Clin Pharmacol* 1995 **49** : 109-114

KALKMAN HO. Is migraine prophylactic activity caused by 5-HT<sub>2B</sub> or 5-HT<sub>2C</sub> receptor blockade? *Life Sci* 1994 **54** : 641-644

KNYIHAR-CSILLIK E, TAJTI J, SAMSAM M, SARY G, SLEZAK S, VECSEI L. Effect of a serotonin agonist (sumatriptan) on the peptidergic innervation of the rat cerebral dura mater and on the expression of *c-fos* in the caudal trigeminal nucleus in an experimental migraine model. *Neurosci Res* 1997 **48** : 449-464

LANCE JW, LAMBERT GA, GOADSBY PJ, DUCKWORTH JW. Brainstem influences on the cephalic circulation : experimental data from cat and monkey of relevance to the mechanism of migraine. *Headache* 1983 **23** : 258-265

LASHLEY KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatr* 1941 **46** : 339

LASSEN LH, THOMSEN LL, OLESEN J. Histamine induces migraine via the H<sub>1</sub>-receptor. Support for the NO hypothesis of migraine. *Neuroreport* 1995 **6** : 1475-1479

LASSEN LH, ASHINA M, CHRISTIANSEN I, ULRICH V, OLESEN J. Nitric oxide synthase inhibition in migraine. *Lancet* 1997 **349** : 401-402

LAUNAY JM, SOLIMAN HR, BRULFERT A, FARJAUDON N, GERMANI E, DREUX C, PRADALIER A. Number and function of platelet dense bodies in common migraine : a reassessment. In J Olesen, PR Saxena (Eds.) : *5-Hydroxytryptamine mechanisms in primary headaches*. Raven Press, New York, 1992, pp. 98-102

LAURITZEN M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994 **117** : 199-210

LAURITZEN M, OLESEN J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984 **107** : 447-461

LAURITZEN M, OLSEN TS, LASSEN NA, PAULSON OB. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classical migraine attacks. *Ann Neurol* 1983 **13** : 633-641

LEAO AP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944 **7** : 359-390

LEYSEN JE, GOMMEREN W, HEYLEN L, LUYTEN WHML, VAN DE WEYER I, VANHOENACKER P, HAEGEMAN G, SCHOTTE A, VAN GOMPEL P, WOUTERS R, LESAGE AS. Alniditan, a new 5-hydroxytryptamine<sub>1D</sub> agonist and migraine-abortive agent : ligand binding properties of human 5-hydroxytryptamine<sub>1D $\alpha$</sub> , human 5-hydroxytryptamine<sub>1D $\beta$</sub> , and calf 5-hydroxytryptamine<sub>1D</sub> receptors investigated with [<sup>3</sup>H]5-hydroxytryptamine and [<sup>3</sup>H]alniditan. *Mol Pharmacol* 1996 **50** : 1567-1580

LITTLEWOOD J, GLOVER V, SANDLER M, PETTY R, PEATFIELD R, ROSE FC. Platelet phenol-sulphotransferase deficiency in dietary migraine. *Lancet* 1982 **1** : 983-985

MALMGREN R, HASSELMARK L. The platelet and the neuron : two cells in focus in migraine. *Cephalalgia* 1988 **8** : 7-24

MASCIA A, AFRA J, SCHOENEN J. Dopamine and migraine : a review of pharmacological, biochemical, neurophysiological and therapeutic data. *Cephalalgia* 1998 **18** : 174-182

- MAY A, GIJSMAN HJ, WALLNÖFER A, JONES R, DIENER HC, FERRARI MD. Endothelin antagonist bosentan blocks neurogenic inflammation, but is not effective in aborting migraine attacks. *Pain* 1996 **67** : 375-378
- MAYEVSKY A, DORON A, MANOR T, MEILIN S, ZARCHIN N, OUAKNINE GE. Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system. *Brain Res* 1996 **740** : 268-274
- MCDONALD SM. Histamine-releasing factors. *Curr Opin Immunol* 1996 **8** : 778-783
- MILNER PM. Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1958 **10** : 705
- MOUSSAOUI SM, GARRET C. Are substance P antagonists potential treatment for migraine and related headaches, pain, and emesis ? Preclinical studies with nonpeptide NK1 receptor antagonists. In J Olesen, P Tfelt-Hansen (Eds.) : *Headache treatment : Trial methodology and new drugs*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp. 303-311
- NOZAKI K, MOSKOWITZ MA, BOCCALINI P. CP-93,129, sumatriptan, dihydroergotamine block c-fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis caused by chemical stimulation of the meninges. *Br J Pharmacol* 1992 **106** : 409-415
- OLESEN J. The ischemic hypothesis of migraine. *Arch Neurol* 1987 **44** : 321-322
- OLESEN J. Cerebral and extracranial circulatory disturbances in migraine : pathophysiological implications. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1991 **3** : 1-28
- OLESEN J. Les mécanismes de la migraine. *La Recherche* 1992 **23** : 160-168
- OLESEN J, LARSEN B, LAURITZEN M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981a **9** : 344-352
- OLESEN J, Tfelt-HANSEN P, HENRIKSEN L, LARSEN B. The common migraine attack may not be initiated by cerebral ischaemia. *Lancet* 1981b **2** : 438-440
- OLESEN J, FRIBERG L, OLSEN TS, IVERSEN HK, LASSEN NA, ANDERSEN AR, KARLE A. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990 **28** : 791-798
- OLESEN J, FRIBERG L, OLSEN TS, ANDERSEN AR, LASSEN NA, HANSEN PE, KARLE A. Ischaemia-induced (symptomatic) migraine attacks may be more frequent than migraine-induced ischaemic insults. *Brain* 1993a **16** : 187-202
- OLESEN J, IVERSEN HK, THOMSEN LL. Nitric oxide supersensitivity : a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993b **4** : 1027-1030
- OLESEN J, THOMSEN LL, IVERSEN H. Nitric oxide is a key molecule in migraine and other vascular headaches. *Trends Pharmacol Sci* 1994 **15** : 149-153
- OLLAT H, BOUSSER MG. Physiopathogénie de la migraine. *Ann Med Interne* 1992 **143** : 173-183
- PEROUTKA SJ, WILHOIT T, JONES K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D-2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Neurology* 1997 **49** : 201-206
- SANGIORGI S, MOCHI M, RIVA R, CORTELLI P, MONARI L, PIERANGELI G, MONTAGNA P. Abnormal platelet mitochondrial function in patients affected by migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1994 **14** : 21-23

SAXENA PR, DE VRIES P, WANG W, HEILIGERS JPC, MAASSEN VANDENBRINK A, BAX WA, Yocca FD. Effects of avitriptan, a new 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonist, in experimental models predictive of antimigraine activity and coronary side-effect potential. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1997 **355** : 295-302

SCHMUCK K, ULLMER C, KALKMAN HO, PROBST A, LÜBBERT H. Activation of meningeal 5-HT<sub>2B</sub> receptors: an early step in the generation of migraine headache? *Eur J Neurosci* 1996 **8** : 959-967

SCIBERRAS DG, POLVINO WJ, GERTZ BJ, CHENG H, STEPANAVAGE M, WITTEICH J, OLAH T, EDWARDS M, MANT T. Initial human experience with MK-462 (rizatriptan): a novel 5-HT<sub>1D</sub> agonist. *Br J Clin Pharmacol* 1997 **43** : 49-54

SICUTERI F, TESTI A, ANSEMI B. Biochemical investigations in headache: increase in the hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attacks. *Int Arch Allergy* 1961 **19** : 55-58

SOLIMAN HR, PRADALIER A, LAUNAY JM, DRY J, DREUX C. Decreased phenol and tyramine sulphoconjugation by platelets in dietary migraine. In F Clifford-Rose (Ed.): *Advances in Headache Research*. John Libbey and Co., London, 1987, pp. 117-121

SWAIN CJ, HARGREAVES RJ. Neurokinin receptor antagonist. *Annu Reports Med Chem* 1996 **31** : 111-120

WAEBER C, MOSKOWITZ MA. [<sup>3</sup>H]Sumatriptan labels both 5-HT<sub>1D</sub> and 5-HT<sub>1F</sub> receptor binding sites in the guinea pig brain: an autoradiographic study. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1995 **352** : 263-275

WEILLER C, MAY A, LIMMROTH V, JÜPTNER M, KAUBE H, SCHAYCK RV, COENEN HH, DIENER HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Med* 1995 **7** : 658-660

WOODS RP, JACOBONI M, MAZZIOTTA JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994 **331** : 1689-1692