

# Présentation

Cet ouvrage présente les différents textes rédigés par des spécialistes lors du déroulement de l'expertise collective, discutés par le groupe et modifiés à l'issue de la discussion.

La coordination éditoriale a été assurée par Madame le Professeur Marie-Germaine Bousser, présidente du groupe d'experts, et par le Docteur Roberto Flores-Guevara, chef de projet, membre du SC15.

Le corps de l'ouvrage analyse les connaissances disponibles permettant de mieux comprendre la pathologie migraineuse et d'assurer sa prise en charge médicale dans les meilleures conditions de diagnostic, de traitement, d'amélioration de la qualité de vie des patients et dans le meilleur rapport coût efficacité. On y trouvera, notamment:

- l'analyse épidémiologique de la prévalence de la migraine, de sa répartition en fonction de plusieurs critères (sexe, âge, catégorie socioprofessionnelle...) et des associations avec d'autre pathologies;
- l'évaluation du rôle primordial de la clinique et la détermination des conditions satisfaisantes d'une consultation antimigraineuse;
- l'analyse critique des outils de diagnostic: classification et critères diagnostiques des différents types de migraine, diagnostic différentiel par rapport aux autres céphalées, caractérisation de la crise migraineuse;
- la revue des techniques d'investigation complémentaires modernes (scanner, RMN, TEP, doppler...), leur apport, leurs limites et leur utilisation appropriée;
- la présentation des connaissances scientifiques et des technologies permettant de mieux analyser les mécanismes physiopathologiques (vasculaires, neurogènes);
- l'étude d'une forme particulière de migraine (la migraine hémiplégique familiale) à travers les techniques modernes de la génétique et leur apport du point de vue étiologique;
- la revue critique des traitements médicamenteux (de “ crise ” et de “ fond ”): traitements classiques et nouvelle classe des “ triptans ”. Ce dernier point a comporté une mise au point en fin d'expertise du fait de l'évolution constante de ce domaine de la pharmacologie;
- l'évaluation des thérapeutiques non médicamenteuses, médicales ou non, offertes aujourd'hui aux patients;
- une approche socio-économique et un examen des échelles de qualité de vie permettant de mesurer l'amélioration du patient migraineux.

On trouvera également la reproduction du rapport de synthèse remis au commanditaire.

# Note méthodologique

L'expertise collective est une modalité de partage et de transfert des connaissances issues des résultats de la recherche. Cette activité est naturellement associée à celle du Département pour le partenariat économique et social de l'INSERM.

La présente expertise collective a été réalisée par le Service d'expertise collective “ Médecine moléculaire et impacts en santé ” (INSERM SC 15), à la demande de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN). Elle s'appuie sur l'analyse exhaustive de la littérature scientifique mondiale par un collectif d'experts choisis parmi les cliniciens et scientifiques actifs dans le domaine considéré ou dans des domaines contributifs (neurologie, neurobiologie, génétique, endocrinologie, sociologie, économie de la santé...)

Elle consiste en une analyse effectuée, devant le groupe, par plusieurs spécialistes, un découpage de la question d'un point de vue critique, l'élaboration d'une synthèse et de recommandations. Chaque étape s'effectue sous le contrôle du groupe. Le président et les rapporteurs sont chargés de proposer la synthèse à l'agrément du groupe ainsi que les propositions finales devant aider le commanditaire dans ses décisions.

Les réunions du groupe d'experts se sont tenues entre décembre 1996 et janvier 1998.

## **Groupe d'experts sur les migraines**

**Marie-Germaine Bousser**, professeur de neurologie à la Faculté de médecine Lariboisière Saint-Louis, chef du Service de neurologie, Hôpital Lariboisière, Paris

**Daniel Annequin**, praticien hospitalier, Service d'anesthésie réanimation, Hôpital Armand-Trousseau, Paris

**Jean-Claude Baron**, directeur de recherches INSERM, directeur de l'Unité INSERM 320, directeur scientifique du Groupement d'Intérêt Public CYCERON, Caen

**Isabelle Baszanger**, chargée de recherches CNRS, INSERM U 304, CERMES, Paris

**François Boureau**, MCU-PH, Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, Hôpital Saint-Antoine, Paris

**François Couraud**, professeur à la Faculté de médecine Nord, Marseille

**Bruno de Lignières**, attaché au Service d'endocrinologie -métabolisme, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

**Nelly Fabre**, praticien hospitalier, Service de neurologie, Hôpital de Rangueil, Toulouse

**Michel Hamon**, directeur de recherches INSERM, INSERM U 288, Neuropsychopharmacologie, Faculté de médecine Pitié -Salpêtrière, Paris

**Patrick Henry**, professeur de neurologie à la Faculté de médecine, Département de neurologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

**Isabelle Hirtzlin**, maître de conférences en sciences économiques à l'Université Paris-1, INSERM U 357, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

**Jean-Marie Lannay**, professeur à la Faculté de médecine Lariboisière Saint Louis, Centre de recherches Claude Bernard “ Pathologie expérimentale et communications cellulaires ”, Service de biochimie et biologie moléculaire, Hôpital Lariboisière, Paris

**Hélène Massiou**, médecin des hôpitaux, Service de neurologie, Hôpital Lariboisière, Paris

**André Pradalier**, professeur à la Faculté de médecine, Service de médecine interne 4, Centre migraine et céphalées, Hôpital Louis Mourier, Colombes

**Françoise Radat**, praticien hospitalier, CHS Charles Perrens, Bordeaux

**Jean-Michel Sénard**, professeur à la Faculté de médecine de Toulouse, Laboratoire de pharmacologie, Toulouse

**Élisabeth Tournier-Lasserre**, directeur de recherches INSERM, INSERM U 25, Hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris

**Christophe Tzourio**, chargé de recherches INSERM, INSERM U 360, Hôpital de La Salpêtrière, Paris

### **Experts consultés**

**Virginie Dousset**, chef de clinique-assistante, Département de neurologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

**Philippe Michel**, praticien hospitalier, Département de neurologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

### **Équipe INSERM chargée de l'expertise sur la migraine**

**Roberto Flores Guevara**, chef de projet

**Jean Louis Oliveras**, assistant

**Hélène Carteron**, documentaliste

**Paul Janiaud**, Directeur du SC15

Nous tenons à remercier, pour leur contribution technique, Françoise Berneau, secrétaire et Christophe Caulier, vacataire au secrétariat du SC15.

# I

## Préambule et synthèse

### La migraine

#### Préambule et synthèse

M.-G. BOUSSER

Présidente du groupe d'experts

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

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

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

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

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

L'un des facteurs majeurs de l'obscurantisme qui sévit encore dans le domaine de la migraine est la place dérisoire qu'elle a longtemps occupée (et qu'elle occupe encore en France) dans l'enseignement médical, ce qui contraste – on l'a vu - avec sa situation de vedette auprès du grand public et des médecines alternatives.

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

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

L'approche véritablement scientifique de la migraine, qui s'est développée essentiellement au cours des vingt dernières années, n'a pas remis en cause la primauté de la clinique, apportant simplement, grâce à la classification de l'IHS, la rigueur de critères diagnostiques précis dans un domaine où la simple description tenait lieu de définition.

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

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

Les études épidémiologiques ont confirmé la très grande fréquence de la migraine dont la prévalence globale est de 12 %, trois fois plus élevée chez la femme ( 18 %) que chez l'homme (6 %). Chez l'enfant, la prévalence va de 5 à 10 % avec un sex-ratio proche de 1. Puis au moment de la puberté, la prévalence augmente rapidement chez les filles pour aboutir à la nette prépondérance féminine observée chez l'adulte. Bien qu'aucun âge ne soit épargné, c'est l'adulte jeune qui paie le plus lourd tribut à la migraine car, d'une part, la maladie débute presque toujours avant 40 ans, d'autre part, la fréquence et la sévérité des crises vont en diminuant dans la deuxième moitié de la vie.

De multiples travaux ont été consacrés aux variations de la prévalence en fonction des races, des pays ou des catégories socioprofessionnelles, mais avec des résultats tellement contradictoires qu'ils n'autorisent aucune conclusion formelle. La seule constatation qui peut en être tirée est que la migraine est une maladie véritablement universelle, ne semblant connaître ni terre d'élection, ni zone protégée. Toutes aussi nombreuses ont été les études dévolues à l'association entre la migraine et d'autres pathologies.



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

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

L'approche socio-économique de la migraine est tout aussi balbutiante que celle de la qualité de vie. Elle s'est développée essentiellement depuis l'apparition du premier traitement véritablement onéreux de cette affection: le sumatriptan. Il existe encore peu d'études permettant d'évaluer le coût social de la migraine: les travaux concernant les coûts directs confirment l'importance de l'automédication et la difficulté de connaître les filières de soins empruntées par ceux qui consultent.

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

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

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

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

La troisième constatation est qu'il existe dans la migraine un effet placebo extrêmement important et éminemment variable, de l'ordre de 20 % en moyenne mais pouvant atteindre 60 % dans certaines études, voire davantage 8 chez certains sujets.

La dimension de cet effet placebo, jointe à la variabilité de l'évolution naturelle de l'affection, imposent le recours aux essais thérapeutiques contrôlés conduits en double aveugle pour évaluer l'efficacité d'un quelconque traitement.

Cette méthodologie est aisée à appliquer pour l'étude des médicaments, plus difficile mais possible pour des méthodes comme l'acupuncture, et impossible pour des techniques comme la relaxation ou le *biofeedback*. Face à cette situation, il est essentiel d'adopter une attitude souple, comportant un judicieux mélange d'ouverture d'esprit et de scepticisme scientifique, et de savoir mettre à la disposition des patients le très large éventail des thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses actuellement disponibles.

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

Une des questions majeures qui se posent aux migraineux est de savoir qui consulter: son généraliste ? Un spécialiste, mais lequel ? Un centre spécialisé, mais comment différencier à priori une consultation pluridisciplinaire sérieuse de prise en charge de la migraine ou plus globalement de la douleur, d'une consultation où la multidisciplinarité est utilisée à des fins lucratives, en soumettant le malade à des explorations aussi inutiles que coûteuses ? Il n'existe pas de réponse univoque à ces questions, des arguments différents mais tout aussi valables plaidant en faveur d'une prise en charge par le généraliste ou par le spécialiste. En faveur du généraliste, plaident la fréquence de la migraine et le fait qu'il s'agit d'une affection de toute la vie, frappant souvent plusieurs membres d'une même famille et possédant un retentissement important sur la vie familiale et professionnelle.

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

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

Peu d'affections ont donné lieu à autant d'hypothèses physiopathologiques que la migraine. La diversité de sa présentation clinique et des facteurs déclenchants des crises, jointe à la multiplicité des anomalies biologiques ou fonctionnelles décrites chez les migraineux, ont donné lieu à une vingtaine de " théories " de la migraine: théories vasculaire, neuronale, plaquettaire, pulsatoire, mitochondriale, sans reparler des théories alimentaire, hormonale ou autres, mentionnées plus haut. Cette époque est maintenant révolue, non que le mystère de la migraine soit éclairci, mais parce que nul ne conteste qu'il existe à la fois au cours des crises de migraine des modifications du débit sanguin cérébral, un dysfonctionnement cellulaire neuronal et extraneuronale (plaquettes et mastocytes) un dysfonctionnement subcellulaire notamment mitochondrial, et l'implication de nombreuses molécules telles que la sérotonine, les neuropeptides vaso-actifs, l'histamine, le monoxyde d'azote, la dopamine, les acides aminés neuro-excitateurs, etc.

Toutes ces modifications concernent néanmoins essentiellement les crises de migraine et non la mi-graine en dehors des crises, ce qui souligne l'importance cruciale de la distinction entre le mécanisme des crises et le déterminisme de la maladie migraineuse elle-même.

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

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

En ce qui concerne le déterminisme de la maladie migraineuse elle-même, le caractère familial de la migraine était connu depuis longtemps mais ce n'est que très récemment que cette affection est entrée dans le champ de la recherche génétique. En dépit d'avancées déjà importantes, il faut reconnaître qu'actuellement, les rôles respectifs des facteurs génétiques et environnementaux ainsi que le(s) mode(s) de transmission de cette affection demeurent mal définis.

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

Les travaux que nous venons de résumer sont partis des critères diagnostiques de la migraine tels qu'ils ont été proposés dans la classification de l'IHS et l'on a vu le progrès considérable que cela a constitué. Cependant, ces critères eux-mêmes connaissent des limites, la principale étant de laisser supposer que la migraine est une maladie bien définie. On verra tout au long de cet ouvrage qu'il n'en est rien et que, s'il est aisé de définir une crise (avec aura, sans aura, ophtalmoplégique, etc), il est bien difficile de définir une migraine. Pourquoi, par exemple, qualifier (comme le fait la classification de l'IHS) de migraine avec aura, une migraine dont seulement 5 % des crises comportent une aura ? Pourquoi écarter du cadre strict de la migraine une céphalée évoluant par crises, possédant toutes les caractéristiques de la migraine à l'exception de la photophobie ou des troubles digestifs ? Le fait d'avoir assimilé “ migraine ” et “ crise ” a ainsi permis d'éluder les questions principales: la migraine est-elle 2 un syndrome ou une maladie ? Sommes-nous tous des migraineux ? Existe-t-il une ou des migraines ? A la première question, on peut répondre sans trop de difficultés que la migraine est à la fois un syndrome et une maladie.

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

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

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

Paris, le 20 février 1998

# 1

## **Epidémiologie de la migraine**

P. HENRY, C. TZOURIO

avec la collaboration de V. Dousset et P. Michel

Ce chapitre se décompose en trois parties. Dans la première, nous verrons l'estimation de la prévalence de la migraine en France dans une étude basée sur les critères de l'International Headache Society. La deuxième partie traitera de l'épidémiologie analytique, c'est-à-dire de l'étude des facteurs de risque. Ce terme peut paraître impropre dans une pathologie comme la migraine et doit se comprendre au sens strict comme l'étude des facteurs influençant le risque d'observer une migraine, par exemple, le sexe ou l'âge. Enfin, une troisième partie, inhabituelle en épidémiologie, sera consacrée aux pathologies associées à la migraine. Cette partie se justifie par l'abondance de la littérature sur ce thème, concernant des pathologies aussi diverses que les accidents vasculaires cérébraux, l'épilepsie ou la dépression. Ces études d'association sont soumises à de nombreux biais potentiels qui seront discutés. Mais elles sont aussi les plus intéressantes par les hypothèses qu'elles génèrent et les pistes physiopathogéniques qu'elles permettent d'envisager.

### **Prévalence de la migraine**

#### **Problèmes méthodologiques généraux**

Les taux de prévalence de la migraine retrouvés dans la littérature avant 1988 sont très disparates, compris entre 3,1 % et 26 %. Ces différences s'expliquent par les différents modes de sélection des populations étudiées et la plus ou moins grande précision des critères diagnostiques utilisés. Les études réalisées dans des structures spécialisées dans le domaine des céphalées sont probablement les plus satisfaisantes sur le plan de la qualité du diagnostic mais elles concernent des échantillons de population très sélectionnés. Les études réalisées en population générale sont moins exposées au biais de sélection mais les études publiées avant 1988 se fondaient sur les critères imprécis du Ad Hoc Committee (Ad Hoc Committee on the classification of Headache 1962).



La publication de la classification et des critères diagnostiques des céphalées établie par les experts de l'International Headache Society (Headache Classification Committee of the International Headache Society 1988) a permis de se référer à des critères homogènes reconnus par la communauté scientifique internationale. L'ensemble des travaux publiés depuis cette date se réfèrent à ces critères diagnostiques, ce qui leur confère une homogénéité certaine. Une méta -analyse, portant sur 24 études, publiée récemment par Stewart et coll. (1995), montre la remarquable stabilité des taux de prévalence retrouvés dans les différentes études utilisant ces critères, quels que soient par ailleurs les moyens d'enquête mis en œuvre.

Dans ces diverses études épidémiologiques, seules peuvent être retenues celles qui ont été pratiquées en population générale, puisque il apparaît clairement que plus de la moitié des céphalalgiques ne consultent jamais leur médecin pour ce symptôme (Rasmussen *et al.* 1992; Michel *et al.* 1996). Ces études en population générale se heurtent cependant à des obstacles notables: coût de ces études, représentativité de l'échantillon étudié, nécessité d'un taux de réponse suffisant, modalités de l'enquête. Idéalement, celle-ci devrait être faite, une fois la population sélectionnée, par des spécialistes des céphalées utilisant des critères précis faisant l'objet d'un consensus unanime. Pour des raisons évidentes, de telles modalités ne peuvent être mises en œuvre facilement. Les études pratiquées par enquêtes téléphoniques et auto-questionnaires laissent planer un doute sur la bonne compréhension des questions posées et laissent libre cours à la subjectivité du sujet interrogé. L'utilisation d'enquêteurs spécialisés permet probablement de diminuer ces biais.

Compte tenu des inconvénients propres à chaque méthode, il nous apparaît qu'une première étape de sélection est possible par téléphone ou auto-questionnaire (Michel *et al.* 1993) et qu'ensuite il est souhaitable d'utiliser des enquêteurs spécialisés, formés aux études épidémiologiques, de manière à combiner l'avantage des études portant sur de larges populations (Henry *et al.* 1992) et l'intérêt d'une étude clinique suffisamment fine (Russell *et al.* 1995).

## **Prévalence de la migraine en France**

### **Méthodologie utilisée**

Notre étude (Henry *et al.* 1993) repose sur un échantillon de 4 204 sujets représentatifs de la population française de plus de 16 ans, dont 35 % s'est déclarée céphalalgique. Ces sujets ont été soumis, par des enquêteurs spécialisés ayant eu une information sur la migraine, à un questionnaire diagnostique permettant d'identifier les principales caractéristiques de leurs maux de tête. Celles-ci ont été traitées selon un algorithme diagnostique basé sur les critères 8 de l'IHS et permettant un diagnostic automatisé de migraine.

Une étude préalable nous avait permis d'établir la validité de notre outil diagnostique pour les études épidémiologiques en population générale, avec une sensibilité de 95 %, une spécificité de 78,5 %, une valeur prédictive positive de 87,5 % et une valeur prédictive négative de 93,5 %.

### Résultats d'ensemble

Le taux de prévalence de la migraine en France est de 12,1 %, ce taux variant bien entendu en fonction du sexe et de l'âge. Il est de 6,1 % chez les hommes et de 17,6 % chez les femmes, avec un ratio femmes/hommes de 3,84.

Les variations de prévalence en fonction de l'âge se font parallèlement dans les deux sexes, la prévalence maximale se situant entre 30 et 39 ans (Fig. 1-1). La distribution du taux de prévalence n'est pas significativement différente selon les régions (Fig. 1-2). La prévalence de la migraine selon la profession varie considérablement même après standardisation. Les taux les plus faibles sont rencontrés chez les ouvriers non qualifiés tandis que la prévalence la plus forte est trouvée chez les instituteurs et les infirmières (Tableau 1-I).

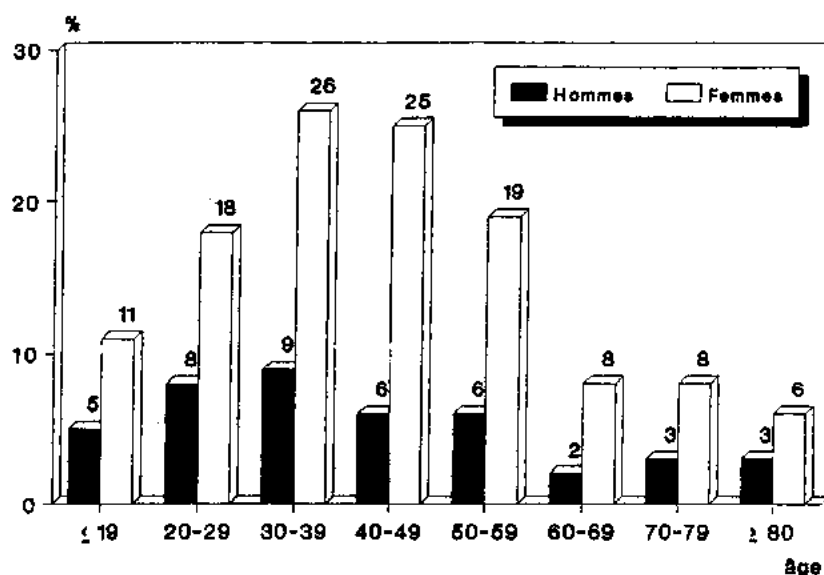


Fig. 1-1 Prévalence estimée de la migraine en France en 1989, en fonction de l'âge et du sexe.

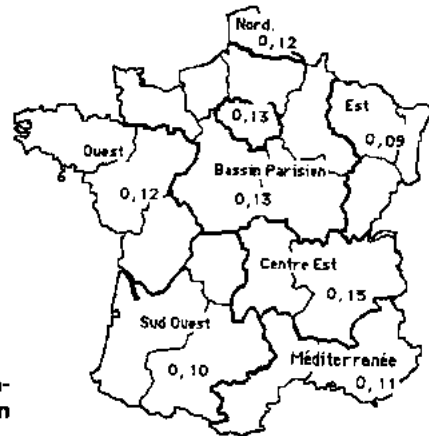


Fig. 1-2 Taux de prévalence estimée, standardisé sur le sexe et l'âge, de la migraine en France en 1989.

Tableau 1-1 Prévalence de la migraine en fonction de la profession (n = 340, résultats en %) et par ordre croissant

Profession	Prévalence (%)
Ouvriers non qualifiés	7,6
Ouvriers agricoles	9,0
Étudiants	10,6
Employés de commerce	10,8
Personnel de services directs aux particuliers	11,0
Ouvriers qualifiés	11,1
Cadres d'entreprise	11,4
Techniciens	11,7
Agriculteurs exploitants	12,2
Employés administratifs d'entreprise	12,6
Employés civils et agents de services de la fonction publique	14,5
Autres employés	15,4
Professions intermédiaires et administratives de la fonction publique	15,7
Professions intermédiaires	15,7
Professions intellectuels et artistiques	16,7
Artisans	17,5
Commerçants	17,5
Professions intermédiaires et commerciales des entreprises	19,6
Professions intermédiaires de la santé et du travail social	21,0
Instituteurs	24,4

## Caractéristiques cliniques des crises

**La durée des crises** est relativement courte, entre 2 et 6 heures, chez la moitié des migraineux, cette durée étant vraisemblablement raccourcie sous l'effet d'un traitement symptomatique.

Un quart des migraineux ont des crises de 24 heures et 10 % relèvent une durée de 48 heures. La durée des crises n'apparaît pas franchement différente, qu'il s'agisse d'hommes ou de femmes (Fig. 1-3).

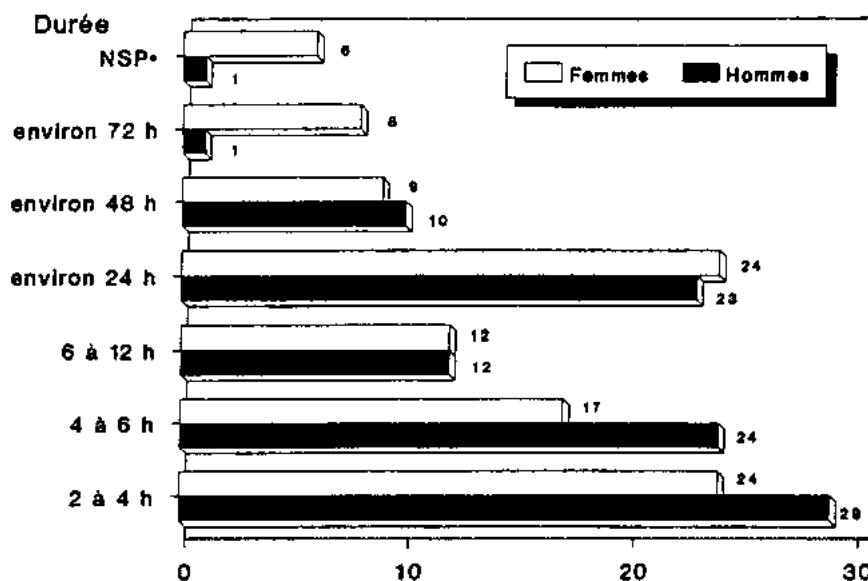


Fig. 1-3 Durée des crises, en fonction du sexe, chez 340 migraineux, en France en 1989.

**La fréquence des crises** est le plus souvent d'une par mois, particulièrement chez la femme du fait du rythme menstruel. Pour les trois quarts des migraineux, la fréquence est comprise entre une crise par semaine et une crise par mois. Environ 10 % des migraineux ont plusieurs crises par semaine. Dans l'ensemble, les femmes ont des crises plus fréquentes que les hommes (Fig. 1-4).

**L'intensité des crises** est vécue comme forte ou très forte pour environ 70 % des migraineux (Fig. 1-5). Dans l'ensemble, les femmes disent avoir des crises plus fortes que les hommes.

**Le handicap** rapporté par les migraineux est nettement supérieur à celui des autres céphalalgiques (Henry *et al.* 1993), les femmes migraineuses étant plus gênées que les hommes. Les mêmes résultats sont observés dans les études de qualité de vie des migraineux (Michel *et al.* 1997). Une exploration extensive du retentissement de la maladie semble indiquer que le déterminant majeur de gêne pendant les crises est représenté par l'existence de vomissements.

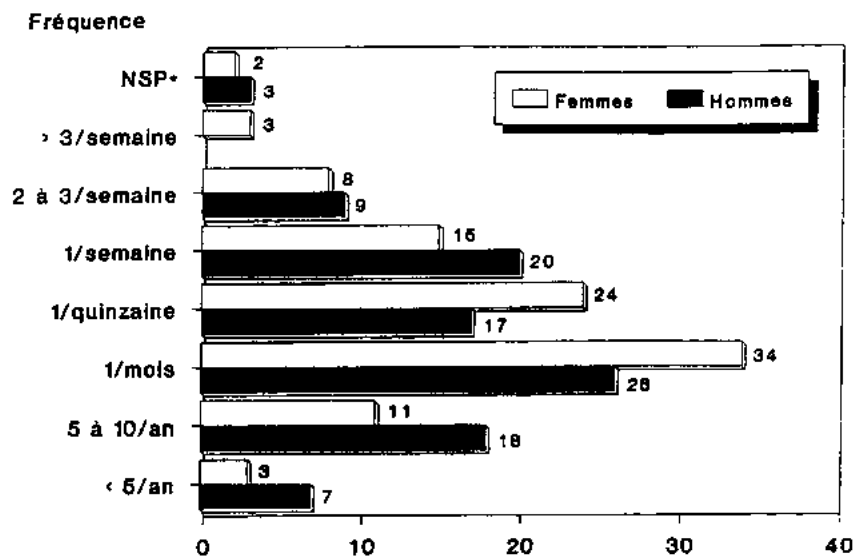


Fig. 1-4 Fréquence des crises, en fonction du sexe, chez 340 migraineux, en France en 1989.

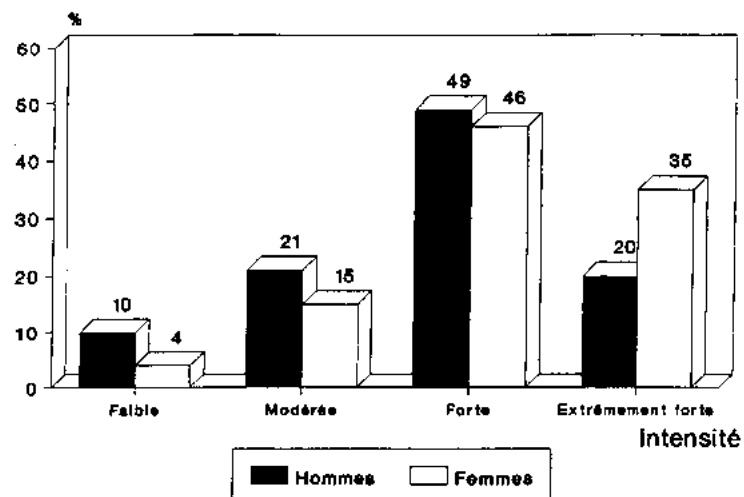


Fig. 1-5 Intensité des crises ressenties par 340 migraineux, en fonction du sexe, en France en 1989.

En dehors des crises, les migraineux sont essentiellement gênés par des difficultés relationnelles et par des conduites d'évitement des facteurs déclenchants.

## **Discussion**

Depuis l'utilisation des critères IHS de la migraine, les résultats des études de prévalence sont remarquablement homogènes, quelle que soit la méthodologie utilisée pour le recueil de l'information (Stewart et *al.* 1995): 12 % de prévalence globale, 6 % chez les hommes, 15 à 18 % chez les femmes, les taux de prévalence les plus élevés se situant entre 30 et 40 ans.

La prévalence de la migraine avec aura par rapport à la migraine sans aura est diversement appréciée du fait de la difficulté clinique à faire décrire les symptômes de l'aura. La plupart des études font état d'environ 30 % de migraine avec aura par rapport à la population migraineuse globale (Rasmussen et Breslau 1993), ce résultat nous paraissant surestimé.

La plupart des études s'appuyant sur les critères diagnostiques de l'IHS font l'impasse sur une population importante se plaignant de céphalées dont les caractéristiques s'écartent de deux critères, ou plus, de la définition de l'IHS mais où le diagnostic de migraine ne peut être exclu. Ce groupe que nous avons appelé les migraineux possibles, représente 10,5 % de la population céphalalgique. Notre expérience clinique nous laisse penser qu'il s'agit de sujets ayant simultanément ou successivement des accès migraineux et d'autres variétés de céphalées, en particulier des céphalées de tension. Cette population pose le problème du continuum possible entre la migraine et les céphalées de tension mais, en l'absence de critère biologique de la migraine, il est difficile d'aller plus loin dans la définition de ce groupe.

## **Facteurs de risque de la migraine**

Le terme de facteur de risque peut paraître impropre dans une pathologie comme la migraine. Il doit se comprendre au strict sens épidémiologique de facteurs associés à la migraine. Les pathologies associées à la migraine seront traitées dans le paragraphe suivant.

### **Âge**

Les études de prévalence de la migraine chez l'enfant sont relativement rares. Le travail de Mortimer et coll. (1992) fait état d'une prévalence de 3,7 à 4,9 %, comparable au travail de référence de Bille (1962).

Il s'agit d'une enquête pratiquée en milieu de médecine générale, amenant à une sous-estimation. En effet, Abu-Arafeh et Russell (1994), sur une population d'enfants scolarisés entre 5 et 15 ans, font état d'une prévalence globale de 10,6 %. Cette prévalence augmente avec l'âge, avec une prépondérance masculine en dessous de 12 ans et féminine au-delà de 12 ans. Ces auteurs, se référant aux résultats de Bille (1962), pensent qu'au-delà de variations liées aux différences méthodologiques, la prévalence de la migraine chez l'enfant a augmenté ces trente dernières années.

L'incidence de la migraine avec aura atteint un pic à l'âge de 5 ans chez les garçons et de 12 à 13 ans chez les filles; celle de la migraine sans aura a un pic d'incidence à 10-11 ans chez les garçons et à 14-17 ans chez les filles. Le pourcentage de migraines avec aura par rapport à celui de migraines sans aura apparaît élevé chez l'enfant: 3 pour 7 dans l'étude de Mortimer et coll. (1992), 3,5 pour 10 dans l'étude d'Abu-Arafeh et Russell (1994); néanmoins, il est difficile de savoir si ces chiffres représentent des patients ou des crises. Bille, en 1989, a suivi une cohorte d'enfants migraineux pendant 37 ans. 62 % des enfants migraineux n'avaient plus de crise en tant qu'adulte jeune, mais, après l'âge de 30 ans, seulement 40 % d'entre eux continuaient à ne pas avoir de migraine.

Plusieurs études ont montré que la prévalence de la migraine était maximale vers 30-40 ans et avait tendance à diminuer par la suite (Ziegler *et al.* 1977; Henry *et al.* 1992; Stewart *et al.* 1992). Cette diminution n'est pas d'interprétation facile puisque les sujets sont généralement interrogés sur l'existence d'une migraine au cours de toute leur vie (*lifetime prevalence*). On devrait donc observer une augmentation de la prévalence en fonction de l'âge. Diverses hypothèses ont été envisagées: biais de remémoration des femmes âgées qui oublieraient qu'elles ont été migraineuses; amélioration de la connaissance de la migraine parmi les médecins et le grand public, faisant que le diagnostic est plus fréquemment posé chez les sujets jeunes actuellement que par le passé; augmentation réelle de la prévalence de la migraine chez les sujets jeunes liée à des facteurs d'environnement tels que pollution, modifications des habitudes alimentaires, stress, etc.

## **Sexe**

La prépondérance féminine de la migraine a été mise en évidence dans toutes les études, avec un ratio femme/homme allant de 2 à 4 (Rasmussen *et al.* 1991; Henry *et al.* 1992; Stewart *et al.* 1992). Cette prédominance féminine et la survenue fréquente, voire élective, de crises de migraine au début de la période menstruelle sont généralement interprétées comme étant directement liées à des facteurs hormonaux.

Le rôle des contraceptifs oraux dans la migraine semble cependant peu clair dans une littérature, il est vrai, quasi inexistante. Ces aspects seront traités dans le chapitre 2 consacré à la clinique.

### **Antécédents familiaux**

Des analyses de ségrégation ont montré que le risque de migraine était augmenté chez les proches au premier degré d'un migraineux. Ces aspects seront traités dans le chapitre 4 consacré à la génétique.

### **Race**

Le problème de la variation de prévalence selon les races a été évoqué par différents auteurs (Rasmussen et Breslau 1993) avec des résultats contradictoires, certains trouvant des taux plus faibles, en particulier en Chine, d'autres des taux comparables aux études pratiquées dans le monde occidental. Un récent travail de Stewart et coll. (1996) a comparé la prévalence de la migraine chez des Américains d'origine caucasienne, africaine ou asiatique. Chez les femmes, la prévalence est plus élevée chez les Caucasiennes (20,4 %) que chez les Noires (16,2 %), le taux le plus faible étant retrouvé chez les Américaines d'origine asiatique (9,2 %). Une distribution comparable est retrouvée chez les hommes (8,6 %, 7,2 % et 4,2 %). Ces résultats n'ont pas d'explication univoque: ils peuvent être expliqués par des facteurs environnementaux comme les facteurs alimentaires ou par des facteurs génétiques.

### **Catégorie socioprofessionnelle**

Selon une croyance ancienne, la migraine serait l'apanage des classes socioprofessionnelles élevées. Les quelques études ayant abordé l'analyse de la prévalence en fonction des revenus ont montré qu'il n'en était rien. En particulier, l'étude récente de Stewart et coll. (1992) a montré que la migraine était plus fréquente chez les sujets ayant des revenus faibles. Les hypothèses avancées par les auteurs sont celles du stress, d'une mauvaise alimentation, voire d'une sélection sociale due à la migraine. Selon cette dernière hypothèse, les migraineux, gênés par leur maladie, feraient de moins bonnes études et auraient donc accès à des métiers moins rémunérateurs que les non-migraineux. Il faut considérer ces résultats avec une certaine prudence: le taux de non-participation était très élevé dans cette étude (37,6 %) et le diagnostic de migraine était fait à partir d'un autoquestionnaire dont les qualités méthodologiques n'ont pas été évaluées. D'autre part, des études sur des populations à très faibles revenus, comme en Chine, ont montré une faible prévalence. Il semble donc ne pas exister de relation simple entre catégorie socioprofessionnelle et risque de migraine.



## **Tabac**

Le rôle du tabac dans la migraine a été peu étudié et par des études antérieures à la parution des critères de l'IHS (Markush *et al.* 1975; Volans et Castleden 1976). Volans et Castleden se sont intéressés à la consommation tabagique de cent sujets consultant pour la première fois pour céphalées dans un centre spécialisé sur la migraine. Il y avait autant de consommateurs de tabac chez les migraineux que chez les sujets souffrant de céphalées de tension. D'autre part, environ deux-tiers des participants déclaraient que le tabac n'avait aucune influence sur leurs céphalées. Dans l'étude de Markush et coll. (1975), 451 femmes de 15 à 44 ans ont été interrogées sur leurs céphalées et leur consommation de tabac. Les femmes qui ne fumaient pas étaient moins sujettes aux céphalées. Cependant, cette relation était faible et les femmes non migraineuses étaient, dans cette étude, significativement moins éduquées, ce qui peut interagir sur leur attitude face au tabac. En conclusion, il n'existe pas de données permettant d'incriminer le rôle du tabac dans la migraine.

## **Pathologies associées à la migraine**

L'association entre deux pathologies est un phénomène relativement fréquent en médecine et dont la mise en évidence peut avoir des conséquences importantes. Elle peut aider à générer des hypothèses physiopathogéniques sur l'une ou l'autre des pathologies impliquées, elle peut être une aide au diagnostic, elle peut orienter la prise en charge thérapeutique, elle peut enfin aider à la mise en place de mesures préventives sur un groupe de sujets.

## **Aspects méthodologiques des études d'association**

De nombreuses études ont été consacrées à l'association entre la migraine et d'autres pathologies, et il serait fastidieux d'en dresser le catalogue complet. Un grand nombre de ces associations ont été décrites à partir d'une seule étude, parfois de petite taille, et certaines n'ont jamais été confirmées. Plusieurs explications, non mutuellement exclusives, peuvent être avancées pour expliquer l'abondance de cette littérature.

- La migraine est une pathologie fréquente et sa présence en conjonction avec une autre pathologie peut être le fait du simple hasard, même chez plusieurs patients. Seules des études bien conduites sur le plan méthodologique peuvent permettre de préciser l'existence et la force de l'association observée.

- Les céphalées sont un symptôme de très faible spécificité et peuvent accompagner de nombreuses pathologies neurologiques et non neurologiques. En l'absence de critères de diagnostic précis ou si des critères précis sont appliqués de façon peu rigoureuse, le diagnostic de migraine peut être fait par excès ou par défaut. Ceci est particulièrement à craindre dans les études cas-témoins quand la personne qui interroge les patients connaît l'hypothèse testée et le statut du patient qu'il interroge. Il peut alors involontairement surestimer la fréquence de la migraine chez les cas en interrogeant ceux-ci de façon plus approfondie que les témoins (biais d'interrogatoire). On peut se prémunir partiellement de ce biais en utilisant des questionnaires structurés où les contraintes données à l'interrogateur sont plus ou moins fortes, allant parfois jusqu'à la formulation mot-à-mot des questions à poser aux patients. On peut également faire en sorte que l'interrogateur ne soit pas au courant de l'hypothèse testée ou du statut du patient qu'il interroge.
- Certaines pathologies ayant été associées à la migraine par le passé peuvent être recherchées plus attentivement chez des patients migraineux que chez d'autres (biais de suspicion diagnostique). Là aussi, seule une démarche codifiée et systématique peut permettre de limiter l'importance de ce biais.
- Certains patients porteurs d'une affection donnée et d'une migraine peuvent être adressés préférentiellement dans certains centres spécialisés parce que l'on considère que les céphalées présentées par ces patients sont un symptôme de gravité, ou sont source de complexité diagnostique. Les études réalisées à partir de ces centres peuvent alors mettre en évidence une association entre cette affection et la migraine par simple sélection des patients (biais de sélection).
- Les patients, surtout ceux atteints par une affection neurologique, peuvent être amenés à faire un effort pour se souvenir avec plus de précision de leurs problèmes médicaux. Ils peuvent ainsi être des meilleurs observateurs des caractéristiques de leurs céphalées et aider à faire le diagnostic de migraine plus fréquemment que des témoins moins motivés (*biais de remémoration*).

Des biais de participation sont également à rechercher dans le cas d'une maladie fréquente et invalidante comme la migraine, en particulier dans le groupe des témoins. Par exemple, si par maladresse l'étude est affichée comme portant sur les céphalées, les témoins céphalalgiques peuvent être tentés de participer plus fortement que des témoins non céphalalgiques (biais de recrutement). Alternativement, des témoins migraineux peuvent être susceptibles de refuser de participer à une étude de recherche clinique du fait de leur migraine et donc faire que la fréquence de la migraine soit sous-estimée chez les témoins (biais de non-participation).

Un grand nombre des biais que nous venons d'évoquer concernent surtout les études cas témoins. Les études de cohorte pourraient permettre de répondre dans de meilleures conditions aux questions posées mais elles sont onéreuses par le nombre de sujets qu'elles concernent et par leur durée. Elles sont donc rares dans la littérature sur la migraine (Buring *et al.* 1995; Merikangas *et al.* 1997).

### **Exemples de pathologies associées à la migraine**

Malgré les limitations évoquées ci-dessus, certaines associations entre la migraine et une autre pathologie ont été retrouvées par plusieurs équipes travaillant dans des conditions et sur des échantillons différents. On peut donc penser que ces associations sont réelles, tout en gardant à l'esprit que certains des biais évoqués plus haut sont des biais puissants et peuvent concerner l'ensemble des études portant sur une association donnée. Les pathologies qui ont souvent été associées à la migraine sont: l'hypertension artérielle (Markush *et al.* 1975; Ziegler *et al.* 1977; Cooper *et al.* 1989; Merikangas et Fenton 1994); l'épilepsie (Andermann et Andermann 1987; Ottman et Lipton 1994); les infarctus cérébraux (Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women 1975; Henrich et Horwitz 1989; Tzourio *et al.* 1993; Buring *et al.* 1995; Lidegaard 1995; Tzourio *et al.* 1995; Carolei *et al.* 1996); et certaines pathologies psychiatriques comme la dépression et l'anxiété (Merikangas *et al.* 1990; Breslau *et al.* 1991; Breslau et Davis 1993; Breslau *et al.* 1994). Chez l'enfant, l'association avec le mal des transports, l'atopie (asthme, eczéma, rhinites) et le somnambulisme a souvent été rapportée mais non formellement prouvée.

### **Migraine et psychopathologie**

La dépression, l'anxiété, les attaques de panique ont été associées à la migraine (Merikangas *et al.* 1990; Breslau *et al.* 1991; Breslau et Davis 1993; Breslau *et al.* 1994). Les associations décrites sont fortes mais le nombre d'études ayant traité cet aspect est limité. Cette partie sera traitée dans le chapitre consacré à la clinique (voir p. 77).

### **Migraine et pathologie vasculaire**

#### ***Hypertension artérielle***

La suspicion d'une association entre migraine et HTA a très probablement pour origine le tableau clinique dramatique de l'encéphalopathie hypertensive et de la toxémie gravidique: dans ces pathologies, des chiffres tensionnels élevés sont associés à des céphalées qui sont au premier plan de la symptomatologie.

Une réelle croyance en cette association s'est installée dans le corps médical et, bien que les premières études négatives soient maintenant relativement anciennes (Waters 1971; Weiss 1972), un des tout premiers gestes médicaux devant une céphalée est toujours de prendre la tension artérielle. On peut donc faire l'hypothèse que le dépistage de l'hypertension artérielle est fait avec un soin particulier chez les patients consultant pour des céphalées.

A l'échelle d'une enquête épidémiologique, cette attitude systématique peut être responsable d'un biais de suspicion diagnostique (voir ci-dessus) et faire croire que l'hypertension artérielle est plus fréquente chez les patients se plaignant de céphalées. Une étude sur l'association devrait donc comprendre une mesure systématique de la pression artérielle et ne pas se contenter du simple interrogatoire sur les antécédents (Tableau 1 -II). Curieusement, seules trois des principales études comprenaient une mesure des chiffres tensionnels (Waters 1971; Weiss 1972; Cooper *et al.* 1989). Sur ces trois études, deux ne montrent pas d'association entre migraine et HTA (Waters 1971; Weiss 1972) et la dernière ne peut être retenue du fait de son imprécision et de l'absence de toute analyse statistique (Cooper *et al.* 1989).

Les données les plus convaincantes viennent de la US Health Examination Survey, dans laquelle 6 672 sujets de 18 à 79 ans ont été interrogés sur leurs céphalées via un questionnaire et leur tension artérielle, mesurée. Il n'y avait aucune relation entre la fréquence des céphalées et le niveau de pression artérielle systolique ou diastolique (Weiss 1972).

En *conclusion*, l'hypertension artérielle modérée n'est pas un facteur de risque important de céphalées. Il n'en est peut-être pas de même quand les chiffres tensionnels sont très élevés, mais les données sont encore fragmentaires et ne permettent pas d'affirmer l'existence d'une association.

### ***Pathologie coronarienne***

Les données sur l'association entre migraine et pathologie coronarienne sont relativement contradictoires. Dans l'étude du Collaborative Perinatal Project portant sur des femmes de 15 à 45 ans consultant pour une prise en charge obstétricale (Chen *et al.* 1987), 508 migraineuses - selon les critères du AdHoc Committee - étaient comparées à 3 192 non-migraineuses. Le risque de maladie coronarienne était multiplié par 3,4 chez les migraineuses mais la différence entre migraineuses et non-migraineuses n'était significative que dans le groupe des femmes noires consommatrices de tabac. Une étude de cohorte (Kaiser Permanent Medical Care Program) incluant 79 588 sujets suivis entre 1971 et 1987 a mis en évidence une augmentation de la fréquence des douleurs thoraciques chez les migraineux mais sans augmentation du risque d'infarctus du myocarde (Sternfeld *et al.* 1995). Une autre étude de grande taille, basée sur la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) a apporté des conclusions différentes (Merikangas et Fenton 1994). Dans cette étude, 12 220 sujets de 25 à 74 ans sélectionnés aléatoirement ont été suivis depuis 1971.

**Tableau 1-II Migraine et HTA : principales études**

Étude	Patients	Diagnostic de migraine	Diagnostic HTA	Relation migraine-HTA
• Waters WE BMJ 1971	1 838 sujets en population générale	Interrogatoire validé sur la migraine	Médecin ne connaissant pas les antécédents de céphalées	Non ni sur la TA moyenne ni sur la fréquence des hypertendus chez les migraineux et les non-migraineux
• Weiss NS NEJM 1972	6 672 sujets 18 à 80 ans en population générale	Autoquestionnaire	Médecin	Non même pourcentage de céphalalgiques dans les différents groupes de TA
• Markush <i>et al.</i> Neurology 1975	451 femmes 15-44 ans	Interrogatoire sur la migraine	Antécédents d'HTA	Oui 51,5 % des hypertendues 21,3 % des normotendues
• Ziegler <i>et al.</i> Neurology 1977	1 809 sujets non représentatifs (congrégations religieuses et organisations professionnelles)	Autoquestionnaire	Antécédents d'HTA	Oui chez les femmes 25 à 39 ans 12,4 % des céphalées sévères 4,8 % des non ou peu céphalalgiques
• Chen <i>et al.</i> Arch Neurol 1987	508 migraineuses 15-45 ans et 3 192 témoins dans le cadre d'une consultation prénatale	Autoquestionnaire	Antécédents d'HTA	Non 2,6 % des migraineuses 2,2 % des non-céphalalgiques
• Cooper <i>et al.</i> J Hum Hypertens 1989	11 710 patients suivis en médecine générale pour un essai thérapeutique	Autoquestionnaire	Médecins participant à l'essai	Oui (pas d'analyse statistique)

Le risque d'infarctus du myocarde chez les migraineux était de 1,8 [1,4; 2,3] et celui d'angine de poitrine était de 1,9 [1,4; 2,4]. Cependant, le diagnostic de migraine et des pathologies cardiaques n'était obtenu, dans cette étude, que par un simple questionnaire sur les antécédents, sans aucun contrôle de l'information. Ainsi, était considéré comme migraineux tout sujet chez lequel un médecin avait fait ce diagnostic. Cette méthode génère, bien évidemment, des biais de classification en ce qui concerne le diagnostic de migraine et celui de pathologie coronarienne. Ce type de biais, s'il n'est pas systématique, a pour seul inconvénient de sous-estimer la force de l'association. Cependant, des biais systématiques peuvent également être présents. Nous en citerons un, potentiellement majeur, qui est celui de l'accès aux soins: les migraineux consultent peu et l'on peut faire l'hypothèse que les migraineux chez lesquels le diagnostic de migraine a été posé ont un meilleur accès aux soins que les autres.

Ce meilleur accès aux soins a pour conséquence une meilleure reconnaissance des pathologies qu'ils pourraient présenter, comme l'infarctus du myocarde ou l'angine de poitrine, créant ainsi l'impression d'une association entre ces pathologies et la migraine. L'existence de biais systématiques de ce type peut être suspectée au vu de l'ensemble des résultats de cette étude: toutes les pathologies testées étaient uniformément associées à la migraine, avec des risques proches de 2, et sans cohérence globale (par exemple, l'hypertension artérielle et la pression artérielle basse étaient toutes deux associées à la migraine) (Tableau 1 -III).

**Tableau 1-III Association entre certaines pathologies et la migraine dans l'étude NHANES**

Pathologies	Odds ratio	95 % CI
Infarctus du myocarde	1,8	1,4-2,3
Angine de poitrine	1,9	1,4-2,4
Pression artérielle basse	1,7	1,5-2,1
Accident vasculaire cérébral	1,7	1,2-2,3
Épilepsie	2,4	1,4-4,1
Colopathie fonctionnelle	2,3	1,8-2,9
Ulcère gastro-duodénal	2,2	1,9-2,6
Troubles respiratoires	2,0	1,7-2,3
Allergie	1,7	1,5-1,9
Hypertension artérielle	1,6	1,4-1,8

*En conclusion*, les problèmes méthodologiques que nous venons de décrire, le nombre limité des études et la variabilité des méthodes diagnostiques ne permettent pas de retenir actuellement l'existence d'une association entre migraine et pathologie coronarienne.

### ***Infarctus cérébral***

L'association entre migraine et infarctus cérébral est une de celles qui ont été le mieux étudiées. La principale raison de cet intérêt est l'existence d'infarctus migraineux, c'est-à-dire d'infarctus cérébraux survenant au cours d'une crise de migraine (Iglesias et Bousser 1990). Ces infarctus migraineux sont probablement beaucoup plus rares que ce que l'on a cru par le passé mais leur existence suggère que la migraine pourrait être un terrain favorisant pour la survenue d'un infarctus cérébral, même en dehors d'une crise de migraine.

Sur les huit études ayant analysé l'association entre migraine et infarctus cérébral, six sont des études cas-témoins et deux des études de cohorte (Tableau 1 -IV). Les études de cohorte sont généralement considérées comme de bien meilleure qualité méthodologique que les études cas-témoins.

Tableau 1-IV Principales études sur migraine et risque d'infarctus cérébral

Étude	Type d'étude	Patients	Critères IHS	Résultats	Commentaires
<ul style="list-style-type: none"> <li>CGSSYW JAMA 1975</li> </ul>	Cas-témoins	140 femmes de 15 à 44 ans ayant un infarctus cérébral. 2 groupes de témoins appariés sur l'âge, l'interview à domicile sur les céphalées.	Non	OR = 1,7 [1,2 ; 2,6] avec témoins de voisinage OR = 1,2 [0,8 ; 1,8] avec témoins hospitalisés	Absence de neuro-imagerie. Taux élevé de non-réponses (27 %). Absence de comparabilité des cas et des témoins. Recrutement rétrospectif.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Henrich et Horwitz Clin Epidemiol 1989</li> </ul>	Cas-témoins	89 patients de 15 à 65 ans ayant un infarctus cérébral. 178 témoins appariés sur sexe, âge, race.	Non	OR = 1,8 [0,9 ; 3,6] OR = 2,6 [1,1 ; 6,6] pour la migraine de type « classic »	Peut être effectués dans les analyses par sous-groupes. Absence de comparabilité des cas et des témoins. Recrutement rétrospectif.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tzourio et al. BMJ 1993</li> </ul>	Cas-témoins	212 patients de 15 à 80 ans ayant un infarctus cérébral. 212 témoins appariés sur le sexe, l'âge, les antécédents d'hypertension.	Oui	OR = 1,3 [0,8 ; 2,3] sur l'ensemble de l'échantillon OR = 4,3 [1,2 ; 16,3] chez les femmes de moins de 45 ans	Recrutement prospectif. Peut être effectués dans l'analyse du sous-groupe des femmes de moins de 45 ans. Interview face à face par un neurologue.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lidegaard Brit J Obst Gyn 1995</li> </ul>	Cas-témoins	692 femmes de 15 à 44 ans ayant un infarctus cérébral. 1 584 témoins appariées sur l'âge.	Non	OR = 2,8 (P < 0,001. IC non disponible)	Diagnostic de migraine à partir d'un auto-questionnaire. Registre national des pathologies.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Buring et al. Arch Neurol 1995</li> </ul>	Cohorte	22 071 médecins américains mâles âgés de 40 à 84 ans suivis pendant 5 ans.	Non	RR = 2,0 [1,1 ; 3,6]	Auto-diagnostic de migraine.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tzourio et al. BMJ 1995</li> </ul>	Cas-témoins	72 femmes de moins de 45 ans ayant un infarctus cérébral. 173 témoins appariés sur l'âge.	Oui	OR = 3,0 [1,5 ; 5,8] migraine sans aura OR = 6,2 [2,1 ; 18,0] migraine avec aura	Recrutement rétrospectif. Interview téléphonique par un neurologue.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Carolei et al. Lancet 1996</li> </ul>	Cas-témoins	308 patients de 15 à 44 ans ayant un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. 591 témoins appariés sur l'âge et le sexe.	Oui	OR = 1,9 [1,1 ; 3,1] sur l'ensemble de l'échantillon OR = 3,7 [1,5 ; 9] chez les femmes de moins de 35 ans OR = 8,5 [1 ; 75] pour la migraine avec aura	Recrutement prospectif.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Merikangas et al. Arch Neurol 1997</li> </ul>	Cohorte	12 220 sujets de 25 à 74 ans en population générale suivis pendant une dizaine d'années.	Non	RR = 2,8 [1,5 ; 5,4] à l'âge de 40 ans et diminuant en fonction de l'âge	Diagnostic de migraine et d'infarctus cérébral rapporté par le sujet.

En effet, le recueil initial de l'information sur l'exposition - ici la migraine - est indépendant, par définition, de la survenue ultérieure d'un événement. Il n'existe donc pas de biais de remémoration, ni de biais d'interrogatoire, ni de biais de sélection. Malheureusement, comme souvent, ces études de très grande taille ne permettent pas d'avoir des renseignements précis sur l'exposition et sur la maladie. Dans la Physician Health Study, le diagnostic de migraine était fait à partir d'une seule question " Etes vous migraineux ? " (Buring *et al.* 1995). Il est très difficile de connaître les qualités de mesure de cette question isolée, même adressée à un médecin généraliste, par rapport à un interrogatoire appliqué par un spécialiste de la migraine selon les critères de l'IHS. On peut faire l'hypothèse que les erreurs de classification générées par cette méthode diagnostique sont aléatoires ou sont, au minimum, indépendantes de la survenue d'un infarctus cérébral lors du suivi. Le risque relatif serait alors sous-estimé. Mais il ne s'agit, en tout état de cause, que d'une hypothèse et la magnitude du problème est inconnue. Dans l'étude de Merikangas et coll. (1997) basée sur la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I), ce problème est encore plus crucial. En effet, le diagnostic de migraine et celui d'accident vasculaire cérébral étaient obtenus à partir de l'interrogatoire des sujets sur leurs antécédents. Plus précisément, on ne retenait un diagnostic que si celui-ci avait été posé par un médecin. C'est là un critère très imprécis en ce qui concerne le diagnostic de migraine car il peut varier en fonction du médecin (généraliste, neurologue, spécialiste des céphalées), des critères utilisés (IHS ou non), du patient (niveau d'éducation, accès aux filières de soins,...).

Globalement, ces études cas témoins et de cohortes, montrent que le risque d'infarctus cérébral est augmenté chez les migraineux. Certains facteurs paraissent augmenter le risque: le type de migraine (migraine avec aura (Henrich et Horwitz 1989; Tzourio *et al.* 1995; Carolei *et al.* 1996)), le terrain (femme jeune (Tzourio *et al.* 1993; Carolei *et al.* 1996)), certains cofacteurs comme le tabac et les contraceptifs oraux chez les femmes jeunes (Tzourio *et al.* 1995).

En *conclusion*, le risque d'infarctus cérébral est augmenté chez les migraineux. Cette association génère de nombreuses questions dont, bien entendu, celle du mécanisme physiopathogénique et, plus largement, celle du rôle et du type de la migraine associée aux infarctus cérébraux. S'agit-il d'une migraine " habituelle " auquel cas tous les migraineux ont un risque augmenté d'infarctus cérébral ou, au contraire, la migraine n'est-elle ici qu'un symptôme d'une affection générale pouvant favoriser la survenue d'un infarctus cérébral ?

#### ***Autres pathologies vasculaires***

D'autres pathologies, que nous ne détaillerons pas ici, ont également été associées à la migraine: le syndrome de Raynaud (Miller *et al.* 1980; O'Keeffe *et al.* 1992), les dissections des artères cervicales (d'Anglejean-Chatillon *et al.* 1989), certaines anomalies valvulaires cardiaques, le syndrome des anticorps antiphospholipides (Briley *et al.* 1989; Silvestrini *et al.* 1993), certaines rares microangiopathies comme le CADASIL (Chabriat *et al.* 1995) ou le MELAS (Montagnaetal. 1988).



## Migraine et épilepsie

Les raisons pour lesquelles l'association entre migraine et épilepsie a été étudiée sont multiples: il s'agit de deux pathologies neurologiques évoluant par crises, fréquentes chez l'adulte jeune, entraînant parfois des symptômes sensitifs, associées toutes deux à des troubles de l'humeur et du comportement, enfin certains traitements sont efficaces dans les deux affections. Ces deux maladies peuvent d'ailleurs poser de difficiles problèmes de diagnostic différentiel aux cliniciens.

Andermann et Andermann (1987) ont fait l'analyse de 13 études sur l'association entre migraine et épilepsie chez des patients migraineux. Ils ont montré que la fréquence de l'épilepsie variait de 1 à 17 % chez les migraineux, avec une médiane de 5,9 %, nettement supérieure à la prévalence de l'épilepsie dans la population générale qui est de 0,5 %. Cette association a été étudiée dans l'autre sens dans une étude récente: les antécédents de migraine ont été recherchés chez 395 épileptiques venant consulter dans un hôpital général (Marks et Ehrenberg 1993). En appliquant les critères de l'IHS, les auteurs ont diagnostiqué une migraine chez 20 % d'entre eux, sans relation temporelle entre les crises de migraine et les crises d'épilepsie. Il n'existait pas de groupe témoin mais le chiffre de 20 % est proche de la prévalence observée en population générale. Cette question de l'association entre migraine et épilepsie a été abordée de façon originale par Ottman et Lipton (1994) qui ont comparé la fréquence de la migraine chez 1 948 sujets épileptiques et chez leurs 1 411 proches du premier degré. Des antécédents de migraine étaient présents chez 24 % des sujets épileptiques, 26 % des proches qui étaient épileptiques et 15 % des proches non épileptiques. Les sujets épileptiques avaient donc une augmentation significative du risque de migraine par rapport aux sujets non épileptiques (odds ratio 2,4). Cependant, comme le reconnaissent les auteurs, les critères de migraine ne sont pas ceux de l'IHS et les sujets ont été recrutés sur la base du volontariat, ce qui pourrait avoir une influence sur l'estimation du risque.

En *conclusion*, il existe encore peu de données fiables sur l'association entre migraine et épilepsie et l'étude " idéale " reste à faire. Elle devra être de taille suffisante, limiter au maximum les biais de sélection et utiliser les critères diagnostics actuels de l'épilepsie et de la migraine.

## Conclusion sur les études d'association

Comme nous venons de le voir, les études d'association concernent des pathologies très variées. Il y a peu de doute que certaines de ces associations sont erronées et liées aux biais et erreurs de classification évoqués plus haut. Cependant, l'apparition des critères de l'IHS a permis de réduire de façon importante la variabilité du diagnostic de migraine entre les études. Certaines associations - comme celle entre migraine et infarctus cérébral - ont pu être ainsi confirmées dans plusieurs études utilisant des échantillons indépendants et peuvent être tenues pour certaines. Il reste maintenant à en expliquer les mécanismes.

## RÉFÉRENCES

ABU-ARAFEH I, RUSSELL G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *Br Med J* 1994 **309**: 765-769

Ad hoc Committee on the classification of Headache. Classification of headaches. *JAMA* 1962 **179**: 717-718

ANDERMANN E. ANDERMANN F. Migraine-epilepsy relationships: epidemiological and genetic aspects. In FA Andermann, E Lugaresi (eds): *Migraine and epilepsy*. Butterworths, Boston, 1987, pp. 281-291

BILLE B. Migraine in schoolchildren. *Acta Paediatrica* 1962 **51** Suppl 136 :1-151

BRESLAU N. DAVIS GC, ANDRESKI P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: An epidemiologic study of young adults. *Psychiatr Res* 1991 **37**: 11-23

BRESLAU N. MERIKANGAS K. BOWDEN CL. Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology* 1994 **44**: S17-S22

BRESLAU N. DAVIS GC. Migraine, physical health and psychiatric disorders: a prospective epidemiologic study in young adults. *J Psychiatr Res* 1993 **27**: 211-221

BRILEY DP, COULL BM, GOODNICHT SH. Neurological disease associated with antiphospholipid-antibodies. *Ann Neurol* 1989 **25**: 221-227

BURING JE, HEBERT P. ROMERO J. KITROSS A, COOK N. MANSON J. PETO R. HENNEKENS C. Migraine and subsequent risk of stroke in the physicians' health study. *Arch Neurol* 1995 **52**: 129-134

CAROLEI A MARINI C DEMATTEIS G FIESCHI C FRONTONI M ZANETTE E INZITART D NENCINI P GANDOLFO C FINOCCHI C PRENCIPE M TOTARO R. LANDI G MOTTO C DEZANCHE L PARMA M SCODITTI U. History of migraine and risk of cerebral ischemia in young adults. *Lancet* 1996 **347**: 1503-1506

CHABRIAT H, VAHEDI K, IBA-ZIZEN MT, JOUTEL A, NIBBIO A, NAGY TG, KREBS MO, JULIEN J, DUBOIS B, DUCROCQ X, LEVASSEUR M, HOMEYER P, MAS JL, LYON-CAEN O, TOURNIER-LASSERVE E, BOUSSER MG. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. *Lancet* 1995 **346**: 934-939

CHEN TC, LEVITON A, EDELSTEIN S, ELLENBERG JH. Migraine and other diseases in women of reproductive age. The influence of smoking on observed associations. *Arch Neurol* 1987 **44**: 1024-1028

Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women (CGSSYW). Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors. *JAMA* 1975 **231**: 718-722

COOPER WD, GLOVER DR, HORMBREY JM, KIMBER GR. Headache and blood pressure: evidence of a close relationship. *J Hum Hypertens* 1989 **3**: 41-44

D'ANGLEJEAN-CHATILLON J, RIBEIRO V, MAS JL, YOUL BD, BOUSSER MG. Migraine - A risk factor for dissection of cervical arteries. *Headache* 1989 **29**: 560-561  
Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988 **8** (Suppl 7): 1-96

HENRICH JB, HORWITZ RI. A controlled study of ischaemic stroke risk in migraine patients. *J Clin Epidemiol* 1989 **42**: 773-780

HENRY P, MICHEL P, BROCHET B, DARTIGUES JF, TISON S, SALAMON R. A nation wide survey of migraine in France. Prevalence and clinical features in adults. *Cephalalgia* 1992 **12**: 229-237

HENRY P, DURU G, CHAZOT G, DARTIGUES JF et le GRIM. *La migraine en France. Étude épidémiologique, impact socio-économique et qualité de vie*. John Libbey Eurotext, Paris, 1993

ICLESIAS S, BOUSSER MG. Migraine et infarctus cérébral. *Circ Métab Cerv* 1990 **7**: 237-249

LIDEGAARD O. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: The influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *Br J Obstet Gynecol* 1995 **102**: 153-159

MARKS DA, EHRENBERG BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology* 1993 **43**: 2476-2483

MARKUSH RE, KARP HR, HEYMAN A, O FALLON WM. Epidemiologic study of migraine symptoms in young women. *Neurology* 1975 **25**: 430-435

MERIKANGAS KR, ANGST J, ISLER H. Migraine and psychopathology. *Arch Gen Psychiatr* 1990 **47**: 849-853

MERIKANGAS KR, FENTON BT, CHENG SH, STOLAR MJ, RISCH N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997 **54**: 362-368

MERIKANGAS KR, FENTON BT. Comorbidity of migraine with somatic disorders in a large-scale epidemiologic study in the United States. In J Olesen (Ed.): *Headache classification and epidemiology*. Raven Press, New York, 1994, pp.301-314

MICHEL P HENRY P LETENNEUR L, JOGEIX M, CORSON A, DARTIGUES JF. Diagnostic screen for assessment of the IHS criteria for migraine by general practitioners. *Cephalalgia* 1993 **13** (Suppl 12): 54-59

MICHEL P. PARIENTE P. DURU G. DREYFUS JP, CHABRIAT H. HENRY P. Mig-Access: a population based, nation wide, comparative survey of access to care in migraine in France. *Cephalalgia* 1996 **16** : 50-55

MICHEL P. LINDOULSI A, DARTIGUES JF, HENRY P. Lost of productivity and quality of life in migraine sufferers among French workers: results of the GAZEL cohort. *Headache* 1997 **37**: 71-78

MILLER D, WATERS DD, WARNIGA W. SZLACHCIC J. KREEFT J. THÉROUX P. Is variant angina the coronary manifestation of a generalized vasospastic disorder ? *N Engl J Med* 1980 **304**: 763-766

MONTAGNA P. GALASSI R. MEDORI R. GOVONI E. ZEVIANI M, DI MAURO S. MELAS syndrome: characteristic migrainous and epileptic features and maternal transmission. *Neurology* 1988 **38**: 751-754

MORTIMER MJ, KAY J. JARON A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad Hoc, Valquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992 **34**: 1095-1101

O'KEEFFE ST, TSAPATSARIS NP, BEETHAM WP. Increased prevalence of migraine and chest pain in patients with primary Raynaud disease. *Ann Int Med* 1992 **116**: 985-989

OTTMAN R. LIPTON RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994 **44**: 2105-2110

RASMUSSEN BK, JENSEN R. SCHROLL M, OLESEN J. Epidemiology of headache in a general population - A prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991 **44**: 1147- 1157

RASMUSSEN BK, JENSEN R. OLESEN J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services. A Danish population study. *J Epidemiol Commun Health* 1992 **46** : 433-436

RASMUSSEN BK, BRESLAU N. Migraine: Epidemiology. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.): *The headaches*. Raven Press, New York, 1993

RUSSELL MB, RASMUSSEN BK, THORVALDSEN P, OLESEN J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol* 1995 **24**: 612-618

SILVESTRINI M, CUPINI LM, MATTEIS M, DE SIMONE R, BERNARDI G. Migraine in patients with stroke and antiphospholipid antibodies. *Headache* 1993 **33**: 421-426

STERNFELD B, STANG P, SIDNEY S. Relationship of migraine headaches to experience of chest pain and subsequent risk for myocardial-infarction. *Neurology* 1995 **45**: 2135-2142

STEWART WF, LIPTON RB, CELENTANO DD, REED ML. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992 **267**: 64-69

STEWART WF, SIMON D, SCHECHTER A, LIPTON RB. Population variation in migraine prevalence: A meta analysis. *J Clin Epidemiol* 1995 **48**: 269-280

STEWART WF, LIPTON RB, LIBERMAN J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology* 1996 **47**: 52-59

TZOURIO C, IGLESIAS S, HUBERT JB, VISY JM, TEHINDRAZANARIVELO A, ALPÉROVITCH A, BIOUSSE V, WOIMANT F, BOUSSER MG. Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study. *Br Med J* 1993 **308**: 289-292

TZOURIO C, TEHINDRAZANARIVELO A, IGLESIAS S, ALPÉROVITCH A, CHEDRU F, D'ANGLEJEAN-CHATILLON J, BOUSSER MG. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *Br Med J* 1995 **310**: 830-833

VOLANS GN, CASTLEDEN CM. The relationship between smoking and migraine. *Postgraduate Med J* 1976 **52**: 80-82

WATERS WE. Headache and blood pressure in the community. *Br Med J* 1971 **1**: 142-143

WEISS NS. Relation of high blood pressure to headache, epistaxis, and selected other symptoms. The United States health examination survey of adults. *N Engl J Med* 1972 **287**: 631-633

ZLEGLER DK, HASSANEIN RS, COUCH JR. Characteristics of life headache histories in a nonclinic population. *Neurology* 1977 **27**: 265-269

## 2

### **Migraine: la clinique**

D. ANNEQUIN, M.-G. BOUSSER, B. de LIGNIERES, N. FABRE, H. MASSIOU, A. PRADALIER, F. RADAT

La migraine se caractérise par la survenue récurrente de crises de céphalées, pouvant être précédées de manifestations neurologiques transitoires (aura). La céphalée a des particularités dans son mode de déroulement et dans les signes cliniques qui lui sont associés. La définition de la migraine était autrefois très floue. L'International Headache Society (IHS) a établi les critères de diagnostic de la migraine (Headache classification committee of the International Headache Society 1988). La définition de ces critères a constitué un progrès considérable permettant d'unifier le vocabulaire, de définir précisément les différentes formes cliniques de la migraine et, ainsi, de déterminer avec rigueur les populations de patients lors d'études cliniques, épidémiologiques ou évaluant l'efficacité des médicaments. Le terme de migraine sans aura (M - A) a remplacé celui de migraine commune et celui de migraine avec aura (M + A), ceux de migraine classique ou migraine accompagnée. Toutefois, les critères IHS, s'ils permettent de définir avec précision la crise de migraine, ne prennent pas en considération la maladie migraineuse elle-même avec ses aspects évolutifs, ses facteurs de sévérité, les difficultés rencontrées parfois pour la différencier d'autres types de céphalées. Nous envisagerons d'abord, en les commentant, les formes cliniques telles qu'elles sont définies par l'IHS. Nous considérerons d'autres aspects de la maladie migraineuse, n'entrant pas dans les critères IHS: le profil évolutif, les problèmes de diagnostic, les facteurs favorisants, l'évolution de la migraine aux différents moments de la vie hormonale de la femme et, enfin, les facteurs psychopathologiques.

#### **Les critères IHS**

Les différentes formes cliniques de migraine reconnues par l'IHS sont:

- Migraine sans aura (M - A),
- Migraine avec aura (M + A),

- Migraine ophtalmoplégique,
- Migraine rétinienne,
- Syndromes périodiques de l'enfant,
- Complications de la migraine,
- Désordres migraineux ne remplissant pas les critères ci-dessus.

Les formes cliniques sont dominées par la M - A et la M + A, les autres formes cliniques étant beaucoup plus rares.

## **Migraine sans aura**

### Critères IHS

---

A - Au moins cinq crises répondant aux critères B - D.

B - Crises de céphalées durant de 4 à 72 heures (sans traitement).

C - Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes:

—unilatérale,

—pulsatile,

—modérée ou sévère,

—aggravation par les activités physiques de routine, telle que montée ou descente des escaliers.

D - Durant les céphalées, au moins l'un des caractères suivants:

—nausée et/ou vomissement,

—photophobie et phonophobie.

E - Au moins l'un des caractères suivants:

—l'histoire, l'examen physique et neurologique ne suggèrent pas une affection codée dans les groupes 5 à 11 (céphalées symptomatiques),

—ou bien celles-ci ont été écartées par les investigations complémentaires

—ou bien celles-ci existent mais les crises migraineuses ne sont pas survenues pour la première fois en relation temporelle étroite avec ces affections .

---

### **Commentaires**

- La migraine évolue par crises totalement régressives. Habituellement, on est amené à porter le diagnostic en dehors d'une crise, chez un malade asymptomatique, uniquement sur un interrogatoire qui doit être précis, détaillé et rigoureux. L'IRIS a fixé à 5 le nombre de crises nécessaire pour porter avec certitude le diagnostic, mais on peut vraisemblablement considérer comme migraineux un patient qui a présenté moins de cinq crises dans sa vie.

- Parfois des signes prémonitoires ou prodromes précèdent de quelques heures la céphalée (Waelkens 1985). Ces signes varient d'un patient à l'autre: troubles de l'humeur, irritabilité, asthénie, somnolence, tendance dépressive ou au contraire euphorie, sensation de faim, constipation...

- La céphalée est constante dans la migraine (à l'exception de l'aura sans céphalée). Elle ne s'installe jamais de manière brutale, en coup de poignard mais de manière progressive sauf quand elle éveille le patient. La céphalée va atteindre son paroxysme en 2 à 4 heures, rester stable pendant plusieurs heures et souvent disparaître avec le sommeil.

- La durée de la céphalée a été fixée par l'IHS de 4 à 72 heures (non traitée ou 40 traitée avec succès). Toutefois, certaines crises durent moins de 4 heures,

particulièrement chez l'enfant de moins de 15 ans. Lorsque le patient s'éveille avec une migraine, l'heure de début de la crise est impossible à préciser.

- La topographie de la céphalée est classiquement unilatérale, tantôt droite, tantôt gauche, mais elle peut être diffuse, soit d'emblée, soit secondairement. La douleur siège plus fréquemment dans la région antérieure de la tête (tempe, front, région péri-orbitaire) mais elle prédomine parfois dans la région occipitale ou la nuque. Le changement de côté d'une crise à l'autre est un excellent signe de migraine mais une céphalée siégeant toujours du même côté reste bien plus souvent due à la migraine qu'à une lésion intracrânienne.

- La céphalée migraineuse est le plus souvent pulsatile, décrite par le patient comme pareille à des battements cardiaques, à des coups de marteau. Le caractère pulsatile ne peut survenir qu'à certains moments de la crise lorsque la céphalée est très intense. Parfois le caractère pulsatile manque et la céphalée est décrite comme continue.

- L'intensité est variable, de modérée à sévère. L'intensité varie d'un patient à l'autre, mais aussi pour un même patient d'une crise à l'autre.

- L'exacerbation de la douleur par les mouvements, particulièrement les mouvements de la tête, et la toux, est l'une des caractéristiques de la céphalée migraineuse. La douleur est par contre améliorée par le repos, l'immobilité, l'occlusion des yeux. Souvent le patient doit s'aliter et essaie de trouver le sommeil.

- La céphalée est accompagnée d'un riche cortège de signes fonctionnels (Rasmussen et Olesen 1992; Silberstein 1995). Les signes digestifs, particulièrement les nausées, quasi constantes, sont au premier plan. Les vomissements sont également très fréquents. Ces symptômes peuvent évoquer pour une affection digestive. La migraine est fréquemment appelée " crise de foie " et de nombreux patients consultent en gastro-entérologie. Nausées et vomissements gênent l'absorption des médicaments et contribuent à la sévérité de la crise, par l'intensité du malaise qu'ils provoquent.

- Phono et photophobie obligent le patient à se retirer dans une pièce calme, volets fermés.

- Bien d'autres signes peuvent être associés à la céphalée: troubles de l'acuité visuelle, mauvaise perception de l'espace, manifestations pseudo-vertigineuses, difficultés de concentration, osmophobie, irritabilité, troubles de l'humeur, troubles mnésiques. Les troubles mnésiques peuvent dans certaines formes rares se manifester comme un ictus amnésique (Caplan *et al.* 1981). Les troubles cardiovasculaires sont fréquents: hypotension orthostatique, pâleur intense du visage avec parfois une turgescence des vaisseaux temporaux superficiels. Parfois se rencontrent des signes de l'aigle vasculaire de la face tels que rhinorrhée ou larmoiement. La crise peut se terminer par un épisode de diarrhée, un accès polyurique. La sévérité d'une crise dépend, non seulement de la sévérité de la céphalée, mais aussi de celle des signes associés. Ainsi, il existe des formes sévères où le patient est couché, vomissant, dos



tourné à la lumière, pâle, hypotendu, refusant de répondre mais demandant un soulagement rapide de sa douleur, et à l'opposé des formes légères n'empêchant pas le migraineux de travailler et où seuls une pâleur inhabituelle ou un trouble de l'humeur sont remarqués par l'entourage (Boussier et Baron 1979).

• L'examen neurologique doit être normal entre les crises.

Si tous les critères réunis sont typiques, si l'examen neurologique est normal, on est autorisé à porter le diagnostic de migraine, et cela dispense d'examen complémentaires.

Toute atypie, ou toute anomalie de l'examen, doit faire rechercher une rare migraine symptomatique, notamment d'une affection locale (tumeur, malformation vasculaire) et requiert le recours aux examens complémentaires, au premier rang desquels un scanner cérébral. D'autres types de céphalées, aiguës ou chroniques, notamment des céphalées de tension, peuvent coexister chez un migraineux. Seul l'interrogatoire très précis joint à un examen clinique rigoureux permettra de les identifier.

### **Migraine avec aura**

Les termes antérieurement utilisés étaient migraine classique, migraine ophtalmique, hémiplégique ou aphasique, migraine accompagnée, migraine compliquée.

#### *Critères IHS*

---

A - Au moins deux crises répondant aux critères de B.

B - Au moins 3 des 4 caractéristiques suivantes:

—un ou plusieurs symptômes de l'aura, totalement réversibles et indiquant une perturbation corticale focale ou une perturbation du tronc cérébral

—le symptôme de l'aura se développe progressivement sur plus de quatre minutes et en cas de deux ou plusieurs symptômes, ils surviennent successivement;

—la durée de chacun des symptômes de l'aura n'excède pas 60 minutes. S'il y a plusieurs symptômes, la durée acceptée est augmentée en conséquence;

—la céphalée fait suite à l'aura après un intervalle libre de moins de 60 minutes mais peut parfois commencer avant l'aura ou lui être contemporaine.

C - Au moins un des caractères suivants:

—l'histoire, l'examen physique et neurologique ne suggèrent pas de désordre organique;

—l'histoire, l'examen physique et neurologique suggèrent un désordre organique mais celui-ci est écarté par la neuro-imagerie ou tout autre procédé de laboratoire;

—un désordre organique existe mais les crises migraineuses ne sont pas apparues pour la première fois en liaison temporelle avec celui-ci.

---

#### *Commentaires*

• L'aura migraineuse, manifestation d'un dysfonctionnement cérébral, a des caractéristiques sémiologiques qui lui sont propres et qui, par leur originalité, font discuter du mécanisme physiopathogénique en cause. La caractéristique essentielle est l'extension progressive, en plus de 4 minutes, des symptômes,

constituant “ la marche migraineuse ”. L'aura est brève, durant moins de 60 minutes, mais plusieurs types d'aura peuvent se succéder dans le temps. Habituellement, la céphalée fait suite à l'aura mais peut la précéder, ou lui être contemporaine. L'IHS exige 2 crises avec aura pour porter le diagnostic. Un même patient peut avoir des crises de migraine tantôt avec aura tantôt sans aura.

- Lorsque l'aura est typique dans son mode d'installation, dans sa durée, dans sa répétition, dans son accompagnement par une céphalée également typique, et que l'examen neurologique est normal, le diagnostic peut être porté sans examens complémentaires.
- En revanche, s'il existe des atypies dans la description, ou à fortiori une anomalie à l'examen, il faudra recourir à des examens complémentaires, les diagnostics différentiels les plus fréquents étant l'accident ischémique transitoire et la crise d'épilepsie partielle.

## **Migraine avec aura typique**

### *Critères IHS*

---

A - Correspond aux critères de M + A (voir p. 42) et, en particulier, à l'ensemble des critères de B.

B - L'aura correspond à un ou plusieurs des symptômes suivants:

- perturbations visuelles homonymes;
  - paresthésie e/ou engourdissement unilatéral;
  - faiblesse unilatérale
  - aphasie ou difficultés de parole inclassables.
- 

### *Commentaires*

Il existe quatre grands types d'aura: par ordre de fréquence décroissante, ce sont les auras visuelles, sensitives, aphasiques et motrices. Les auras visuelles peuvent être isolées mais les autres auras sont pratiquement toujours associées à des auras visuelles. Ainsi, il est exceptionnel, dans la migraine, d'avoir une aura sensitive, aphasique ou hémiplégique isolée.

**Aura visuelle** L'aura visuelle (autrefois migraine ophtalmique) est de loin la plus fréquente (90 % des auras migraineuses) (Russell et Olesen 1996a). S'il existe d'autres types d'aura, ceux-ci s'associent le plus souvent à une aura visuelle. Le scotome scintillant est caractéristique de la migraine. Il s'agit d'une tache aveugle bordée d'un arc scintillant s'agrandissant progressivement, le plus souvent dans un héli-champ mais pouvant affecter aussi la vision centrale. Cet arc brillant et scintillant est formé de lignes brisées continues, évoquant le dessin des “ fortifications à la Vauban ” (Boussier et Baron 1979). Ce trouble visuel persiste les yeux fermés et touche les deux yeux. Après disparition du scintillement, le scotome diminue progressivement du centre vers la périphérie. D'autres phénomènes lumineux sont rencontrés plus fréquemment. Il s'agit de phosphènes, taches lumineuses

scintillantes très variables d'un individu à l'autre (flashes, taches colorées, zébrures, zig zags), extensives ou non, dont certaines peuvent se transformer en scotome et dont la disposition est le plus souvent latérale homonyme mais peut parfois toucher l'ensemble du champ visuel. Parfois, le trouble de la vue est purement déficitaire: impression de vision à travers un verre dépoli, ou de fumée. Parfois, il s'agit d'une hémianopsie latérale homonyme complète de survenue progressive ou brutale, exceptionnellement d'une cécité corticale totale. Beaucoup plus rarement, il s'agit d'un trouble de la perception visuelle (syndrome d'Alice au pays des merveilles, chez l'enfant): les objets peuvent être déformés (métamorphopsie) ou leur taille modifiée (micropsie ou macropsie). Les hallucinations visuelles sont exceptionnelles.

***Aura sensitive*** Les manifestations sensibles sont exceptionnellement isolées. Dans 90 % des cas, elles sont précédées ou accompagnées de troubles visuels, ou surviennent avec une aphasie ou un déficit moteur (Russell et Olesen 1996a). L'aura sensitive consiste, le plus souvent, en un engourdissement ou des paresthésies unilatérales, parfois accompagnées d'hypoesthésie et siégeant de façon typique selon une distribution cheiro-orale: les fourmillements débutent à la main, puis s'étendent à l'avant bras, gagnent l'hémiface homolatérale, siégeant avec prédilection sur la langue et le pourtour des lèvres. La progression est lente et l'extension maximale se fait en plusieurs minutes. Plus rarement surviennent des troubles de la perception du schéma corporel: un hémicorps est ressenti comme plus petit ou comme immense (Boussier et Baron 1979).

***Aura aphasique*** Les troubles du langage sont exceptionnellement isolés mais, le plus souvent, associés à des troubles visuels et/ou des troubles sensitifs. Rarement ces troubles phasiques revêtent le type d'une aphasie motrice ou bien d'une jargonaphasie avec troubles de la compréhension, alexie, agraphie, acalculie. Ces troubles sont généralement discrets. Il peut s'agir d'un manque du mot, de paraphasies isolées, de difficultés isolées de lecture.

***Aura motrice*** Un déficit moteur unilatéral à type d'hémiplégie, voire d'hémiplésie, est une forme rare d'aura migraineuse. Il s'associe pratiquement toujours à des troubles sensitifs et visuels. Souvent, l'interprétation d'un déficit moteur est délicate, le patient prenant parfois l'engourdissement pour un symptôme moteur.

#### ***Déroulement de la crise de migraine typique***

L'aura comporte dans la majorité des cas des troubles visuels qui atteignent leur maximum en environ 15 minutes et durent 20 minutes en moyenne. Les troubles sensitifs, moteurs, phasiques, s'ils sont présents, succèdent le plus souvent aux troubles visuels mais peuvent être parfois concomittants. Dans la plupart des cas, la céphalée suit les symptômes de l'aura mais peut parfois s'installer à leur acmé. Cette céphalée est souvent plus légère, plus brève que dans la crise de migraine

sans aura et, souvent, n'a pas toutes les caractéristiques migraineuses (en particulier peuvent manquer les nausées). Si la céphalée est unilatérale, dans 90 % des cas elle est controlatérale aux symptômes de l'aura (Russell *et al.*1994).

Les auras typiques, telles que nous venons de les décrire, sont, de loin, les plus fréquentes et ne présentent aucune difficulté à être identifiées en pratique clinique. Les formes atypiques de la migraine avec aura sont en revanche beaucoup plus rares, elles doivent être envisagées avec prudence et requièrent des examens complémentaires pour éliminer tout autre diagnostic.

### **Migraine avec aura prolongée**

#### *Critères IHS*

---

A - Remplit les critères de M + A (voir p. 42) mais au moins l'un des symptômes dure plus de 60 minutes et moins de 7 jours.

Si la neuro-imagerie révèle une lésion ischémique, le code 1.6.2 d'infarctus migraineux doit être utilisé, quelle que soit la durée des symptômes.

---

#### *Commentaires*

- Il s'agit d'une aura qui dure moins de 7 jours, sans anomalie neuroradiologique.
- Un bilan complet doit exclure toute autre étiologie, notamment un accident vasculaire ischémique.
- L'aura prolongée survient comme un événement exceptionnel chez un patient qui a habituellement des auras typiques.

### **Migraine hémiplégique familiale**

#### *Critères IHS*

---

A - Répond aux critères de M + A (voir p. 42).

B - L'aura comporte une hémiparésie.

C - Au moins l'un des parents au premier degré a des crises identiques.

---

#### *Commentaires*

- La migraine hémiplégique familiale doit être considérée comme une entité plutôt qu'une forme clinique de migraine avec aura. Les arguments plaidant en faveur de cette distinction sont: sa rareté, les particularités sémiologiques, le mode de transmission, la localisation au chromosome 19 (Joutel *et al.* 1994;1995), puis l'identification récente d'un gène (canal calcique) (Ophoff *et al.* 1996). Plus de 40 familles ont été rapportées depuis 1910.
- Il s'agit d'une affection autosomique dominante, débutant dans l'enfance, l'adolescence ou chez un adulte jeune.

- Le déficit moteur unilatéral dure de 30 à 60 minutes et est presque toujours associé à des troubles visuels, sensitifs ou du langage.
- Le tableau clinique est parfois inquiétant (présence d'une hémiplégié sévère, d'une confusion mentale, d'un coma ou d'une fièvre).
- La récupération est totale. La neuro-imagerie est normale.
- Dans 20 % des familles, il existe en outre un nystagmus et une ataxie cérébelleuse (Elliot *et ai.* 1996). 50 % des familles sont liées au chromosome 19, dont toutes celles qui ont un syndrome cérébelleux.
- Une nouvelle localisation (chromosome 1) vient d'être découverte (voir chapitre 4).

## **Migraine basilaire**

### *Critères IHS*

---

A - Répond aux critères de M + A (voir p. 42).

B - Deux ou plusieurs symptômes de l'aura correspondent aux symptômes suivants:

- symptômes visuels intéressant, à la fois, les champs nasaux et temporaux des deux yeux,
  - dysarthrie,
  - vertige,
  - bourdonnement d'oreille,
  - hypoacousie,
  - diplopie,
  - ataxie,
  - paresthésies bilatérales,
  - parésies bilatérales,
  - baisse du niveau de conscience.
- 

### *Commentaires*

L'individualisation de cette forme paraît artificielle. En effet, les symptômes de l'aura typique mettent en jeu également le cortex occipital, voire le tronc cérébral, et surviennent donc aussi dans le territoire basilaire. Il s'agirait ici d'une variante de la forme habituelle marquée par des symptômes sensitifs ou moteurs bilatéraux. Certains symptômes sont d'interprétation difficile, particulièrement en cas d'anxiété et d'hyperventilation.

### **Aura migraineuse sans céphalée**

#### *Critères IHS*

A - Répond aux critères de M + A (voir p. 42).

B - Pas de céphalée.

---

### *Commentaires*

Il arrive que chez un patient présentant une migraine avec aura typique, l'aura ne soit pas suivie de céphalée. Cela se voit notamment au cours du vieillissement.

Il convient toutefois d'éliminer, par des examens appropriés, un accident ischémique transitoire (AIT), particulièrement après 40 ans.

### **Migraine à aura brusque**

#### *Critères IHS*

---

A - Répond aux critères de M + A (voir p. 42).

B - Les symptômes neurologiques se développent brusquement (< 4 minutes).

C - La céphalée dure de 4 à 72 heures.

D - Durant la céphalée, au moins deux des caractères suivants:

—localisation unilatérale;

—caractère pulsatile;

—intensité modérée ou sévère (empêche les activités quotidiennes);

—aggravation par les activités physiques quotidiennes.

E - Durant la céphalée, au moins l'un des caractères suivants:

—nausée e/ou vomissement;

—photo et phonophobie.

F - AIT thromboemboliques et autres lésions intracrâniennes écartés par les explorations appropriées.

---

#### **Commentaires**

Les auras brusques sont, le plus souvent, des erreurs d'interprétation liées à des difficultés d'interrogatoire. Il convient alors de s'en assurer en demandant au patient de noter soigneusement la chronologie de l'aura lors des prochaines crises.

### **Migraine ophtalmoplégique**

#### *Critères IHS*

---

A - Au moins 2 crises correspondant aux critères B.

B - Céphalée avec parésie d'un ou plusieurs nerfs oculo-moteurs (III, IV, VI).

C - Lésion para-sellaire éliminée par les investigations appropriées.

---

#### **Commentaires**

Il s'agit d'une forme exceptionnelle (8 cas sur 5 000 dans la série de Friedman et coll. (1962). Le plus souvent, on observe une atteinte du III<sup>e</sup> nerf crânien généralement extrinsèque et intrinsèque (Chabriat *et al.* 1990). Une mydriase unilatérale régressive pourrait également se rencontrer (Manai *et al.* 1995). La migraine ophtalmoplégique est un diagnostic d'élimination et les examens neuroradiologiques les plus performants doivent éliminer une cause compressive, notamment vasculaire.

### **Migraine rétinienne**

#### *Critères IHS*

---

A - Au moins 2 crises répondant aux critères B - C.

B - Scotome ou cécité monoculaire durant moins de 60 minutes, confirmé par l'examen durant la crise ou par un schéma du patient précisant son déficit durant la crise.

C - La céphalée fait suite aux symptômes visuels avec un intervalle libre de moins de 60 minutes mais peut les précéder.

D - Examen ophtalmologique normal en dehors de la crise. Embolie éliminée par les investigations appropriées.

---

## **Commentaires**

Cette forme est d'une extrême rareté. Les erreurs d'interprétation sont fréquentes; souvent les patients décrivent une hémianopsie latérale homonyme comme une cécité monoculaire, ne pensant pas à fermer alternativement un œil puis l'autre. Les signes objectifs ne sont observables qu'en crise (spasme de l'artère centrale de la rétine ?). Les autres causes (notamment l'embolie) doivent impérativement être éliminées.

## **Syndromes périodiques de l'enfant**

Ces syndromes peuvent précéder la migraine ou lui être associés (terme antérieurement utilisé: équivalents migraineux).

## **Vertige paroxystique bénin de l'enfant**

Ce trouble probablement hétérogène est caractérisé par de brèves crises de vertiges chez un enfant par ailleurs en bonne santé.

### *Critères IHS*

---

A - Épisodes sporadiques, brefs, multiples, de déséquilibre, d'anxiété, avec souvent nystagmus et vomissement.

B - Examen neurologique normal.

C - Électroencéphalogramme normal.

---

## **Commentaires**

Dans une enquête concernant une population d'enfants d'âge scolaire (n = 2165), interrogés par questionnaire, 45 enfants (2,6 %) ont été reconnus porteurs d'un vertige paroxystique. Le diagnostic de vertige paroxystique reposait sur les critères suivants: épisodes brefs de sensation rotatoire de la tête ou de l'environnement sans perte de conscience, sans trouble neurologique ou de l'audition, survenus 3 fois au moins durant l'année précédente; une résolution du symptôme était observée entre les crises. Parmi les 45 enfants remplissant ces critères, les crises survenaient en moyenne 11 fois par an avec une durée moyenne de 6 minutes (10 secondes à 2 heures), 24 % des enfants présentaient une migraine typique (Abu Arafeh et Russell 1995a).

## **Hémiplégie alternante de l'enfant**

Ces attaques d'hémiplégie se produisent chez le petit enfant et touchent alternativement les deux côtés du corps. Elles sont associées à d'autres phénomènes paroxystiques et à une atteinte intellectuelle.

### Critères IHS

---

A - Début avant l'âge de 18 mois.

B - Attaques répétées d'hémiplégie atteignant un côté ou l'autre du corps.

C - D'autres phénomènes paroxystiques tels que accès de contractures, postures dystoniques, mouvements choréo-athétosiques, nystagmus ou autres anomalies de la motricité oculaire, troubles dysautonomiques sont associés aux attaques d'hémiplégie ou surviennent indépendamment.

D - Existence d'un déficit mental ou neurologique.

---

### **Commentaires**

La nature de ce trouble n'est pas claire. Un lien avec la migraine est suggéré sur des considérations cliniques, mais une forme inhabituelle d'épilepsie n'est pas écartée.

### **Autres syndromes périodiques non retenus par l'IHS**

D'autres syndromes périodiques, non retenus par l'IHS, peuvent survenir chez l'enfant. Ainsi les douleurs abdominales récurrentes, appelées aussi " migraine abdominale ", surviendraient chez 4 % des enfants dans l'enquête d'Abu-Arafeh et Russell (1995b). Les caractères retenus pour définir la " mi graine abdominale " ont été les suivants:

- sévérité altérant les activités quotidiennes,
- douleur sourde ou à type de colique,
- localisation péri-ombilicale ou mal définie,
- association avec au moins 2 des critères suivants:
  - nausées,
  - vomissements,
  - anorexie,
  - pâleur,
- la durée de chaque crise est d'au moins une heure,
- disparition complète des symptômes entre chaque crise.

D'autres tableaux ont été rapportés: la douleur récurrente des membres, les vomissements cycliques (Forbes 1995), le torticolis paroxystique bénin de l'enfance. Toutes ces manifestations ont un point commun avec la migraine: facteurs déclenchants, symptômes associés, soulagement par le repos. Des investigations appropriées doivent toutefois être entreprises pour éliminer les autres étiologies (Hockaday 1988).

Dans les formes de l'enfant, l'IHS individualise les syndromes périodiques, mais ne différencie pas les caractères cliniques de la migraine avec aura et sans aura de ceux de l'adulte. Pourtant, il existe des caractères cliniques particuliers à la migraine de l'enfant.

### **Caractères cliniques de la migraine de l'enfant**

Chez l'enfant, la céphalée est souvent plus courte que chez l'adulte, sa durée pouvant être inférieure à 1 heure (Hockaday 1988; Mortimer *et al.* 1992)



Elle est plus souvent frontale, bilatérale (2/3 des cas) qu'unilatérale. Durant les crises, il a été montré que 50 % des enfants pleurent (Mortimer *et al.* 1992); 69 % évaluent leur douleur comme maximale sur une échelle de visages à 5 niveaux; 96 % d'entre eux doivent se coucher (Hamalainen *et al.* 1996). Les signes digestifs peuvent être au premier plan et les douleurs abdominales sont fréquentes. Enfin, le sommeil clôt souvent la crise et il est presque toujours réparateur.

Certaines formes d'auras visuelles se retrouvent préférentiellement chez l'enfant: métamorphopsie, micro ou macropsie, polyopie, hallucinations visuelles élaborées (syndrome d'Alice au pays des merveilles). Certaines formes rares de migraine débutent souvent durant l'enfance: la migraine confusionnelle (Shaabat 1996), la migraine basilaire, la migraine hémiplégique familiale et la migraine ophtalmoplégique.

## **Complications de la migraine**

### **État de mal migraineux**

#### *Critères IHS*

---

A - Le sujet remplit les critères de M ~ A (voir p. 41) ou de M + A (voir p. 42).

B - La crise répond aux critères d'une des variétés de migraine mais la céphalée dure plus de 72 heures, traitée ou non.

C - La céphalée est continue ou peut être interrompue par des intervalles libres de moins de 4 heures, sommeil exclu.

---

#### *Commentaires*

Les crises de migraine qui durent plus de 72 heures sont rares mais possibles pouvant aller jusqu'à 8 ou 10 jours. Il faut toujours rechercher une intrication avec d'autres facteurs (abus médicamenteux, facteurs psychologiques) et se méfier également d'une migraine symptomatique d'une autre affection (vasculaire, tumorale, etc).

## **Infarctus migraineux**

#### *Critères IHS*

---

A - Le sujet répond aux critères de M + A.

B - La crise est typique, mais le déficit neurologique n'est pas complètement réversible dans les 7 jours e/ou la neuro-imagerie confirme l'existence d'un infarctus dans la zone concernée.

C - Les autres causes d'infarctus ont été éliminées par les explorations appropriées.

---

#### *Commentaires*

Si les critères de définition sont respectés, l'infarctus migraineux est extrêmement rare. Quatre conditions doivent être réunies: antécédents de migraine

avec aura; déficit reproduisant mais de façon prolongée celui de l'aura; présence d'un infarctus à la neuro-imagerie et, enfin, exclusion de toutes les autres causes. Extrêmement peu de cas remplissent ces conditions (Welch et Levine 1990; Iglesias et Boussier 1990), d'autant que le perfectionnement incessant des moyens d'investigations artérielles et cardiaques peut conduire à déceler ultérieurement une cause passée inaperçue au moment de l'infarctus cérébral. La prépondérance de la localisation occipitale des infarctus migraineux a été soulignée avant les critères IHS (Sacquegna *et al.* 1989). Avec les critères IHS, cette prépondérance occipitale doit être retrouvée, puisque l'infarctus doit se produire dans le territoire de l'aura (visuelle dans 90 % des cas). Enfin, il est possible que les migraines symptomatiques d'ischémie cérébrale (dans lesquelles des conditions hémodynamiques précaires prédisposent le cerveau à développer une aura) soient plus fréquentes que les infarctus migraineux (Olesen *et al.* 1993).

La physiopathogénie de ces infarctus demeure obscure (Iglesias et Boussier 1990). Les études artériographiques sont d'interprétation difficile, montrant des images faisant discuter un spasme ou une dissection locale. Mais en l'absence fréquente de corrélation entre les signes cliniques et le siège des lésions, ces anomalies sont peut-être un épiphénomène et non la cause réelle de l'infarctus.

### **Désordres migraineux ne remplissant pas les critères cidessus**

Il s'agit des cas interprétés comme des migraines mais dans lesquels manque un des critères diagnostiques (par exemple, il existe une phonophobie sans photophobie) et qui ne répondent pas aux critères de céphalées de tension. De tels cas sont fréquents (2 à 5 % de la population) et ont été, selon les études, classés ou non avec la migraine.

Les formes cliniques, telles qu'elles sont définies par l'IHS, sont dominées, nous l'avons vu, par la migraine sans aura et la migraine avec aura, clairement distinguées. Cela conduit à s'interroger sur le fait de considérer ces deux formes cliniques comme deux entités séparées ou non.

### **Migraine sans et avec aura: une ou deux entités ?**

Rappelons tout d'abord l'ambiguïté majeure de la classification qui permet aisément de définir des crises mais non des migraines ou des migraineux puisque certains sujets (la majorité) n'ont que des crises sans aura, d'autres (rares) que des

crises avec aura et d'autres (environ 30 %), les deux variétés de crises. Ces derniers sont arbitrairement classés comme migraineux avec aura, même si la majorité de leurs crises ne comporte pas d'aura. Malgré l'ambiguïté de la classification (ou à cause d'elle ?), partisans et adversaires de l'unicité s'affrontent.

Les arguments en faveur d'une même entité sont les suivants (Blau 1995): chez un même patient peuvent coexister migraines avec et sans aura et, dans les deux cas, la céphalée est identique. Facteurs déclenchants, prodromes, signes associés, réponse au traitement sont identiques dans les deux variétés.

Les arguments en faveur de deux entités différentes (Russell *et ai.* 1996) sont les suivants: prévalence différente des migraines avec et sans aura, facteurs déclenchants électifs de l'une ou l'autre variété. Ces arguments cliniques sont très ténus, et cette discussion n'a guère de portée pratique. Il est de toute façon hautement vraisemblable que l'identification, actuellement en cours, des gènes impliqués aboutira à une explosion du cadre de la migraine et à une nouvelle classification.

### **Profil évolutif de la migraine**

La maladie migraineuse débute dans la majorité des cas avant 40 ans, souvent dans l'enfance et l'adolescence. L'âge de début semble plus précoce dans la migraine avec aura que sans aura. Il existe des formes d'installation tardive après 45 ans (Fisher 1986). Il s'agit souvent de migraines avec aura. La fréquence des auras sans céphalée est remarquable (40 % dans la série de Fisher) dans les formes tardives. Ces formes soulèvent des problèmes de diagnostic différentiel avec les accidents ischémiques transitoires.

La périodicité des crises est très variable d'un individu à l'autre mais également pour le même individu. Ainsi, le handicap sera totalement différent chez un patient présentant une crise par semaine, et chez un patient présentant au total cinq crises dans sa vie. Les migraines avec aura sont plus espacées et moins fréquentes que les migraines sans aura mais on peut observer la survenue, sans raison évidente, de crises avec aura très répétées, parfois sans céphalée. Enfin, tout peut se voir dans l'évolution d'une migraine. Un patient peut rester des années sans souffrir, puis voir survenir ses crises de manière rapprochée, sans cause apparente. Le vieillissement apporte souvent une diminution de la fréquence et de la sévérité des crises, voire leur disparition. Ainsi, dans une étude effectuée chez des migraineux adultes, au bout de 15 ans de suivi, 32 % des hommes et 42 % des femmes n'avaient plus de crise. Néanmoins, celles-ci peuvent réapparaître dans le grand âge, après de très longues rémissions. Beaucoup de femmes attendent un soulagement après la ménopause, soulagement qui ne survient cependant que moins d'une fois sur deux.

Les crises elles-mêmes peuvent rester toujours identiques dans leurs caractères cliniques mais elles peuvent aussi se modifier: apparition d'une migraine avec aura chez un patient n'ayant présenté jusque-là que des crises sans aura, ou bien raréfaction des vomissements, raréfaction de l'aura, diminution de l'intensité de la céphalée... De nombreuses études ont montré l'existence d'un sous-groupe de migraineux dont, au fil des années, les crises deviennent de plus en plus fréquentes, aboutissant à un syndrome aux appellations diverses: migraine transformée, migraine évolutive, migraine maligne, céphalée chronique quotidienne (Mathew *et al.* 1987; Solomon *et al.* 1992; Mathew 1993; Silberstein *et al.* 1994). La céphalée est alors quotidienne, pouvant, ou non, s'exacerber en crises possédant encore quelques caractères migraineux. Dans 80 % des cas, il existe un abus de médicaments antimigraineux de crise, aboutissant à une véritable toxicomanie avec phénomène de dépendance et, lors de l'arrêt des médicaments, à une céphalée de "rebond" qui explique l'installation d'un véritable cercle vicieux. L'arrêt de l'intoxication médicamenteuse est indispensable pour juguler cette céphalée chronique quotidienne. Dans environ 20 % des cas, il n'y a pas de véritable abus médicamenteux: il peut alors s'agir d'une intrication de la céphalée migraineuse avec d'autres céphalées, céphalée de tension surtout, aboutissant à une céphalée mixte (migraine + tension), céphalée due à une dépression plus ou moins masquée, voire une céphalée de cause organique.

## **Diagnostic de la migraine**

### **Diagnostic chez l'adulte**

Il n'existe pas de critère paraclinique de diagnostic de migraine. Celui-ci repose essentiellement sur les données de l'interrogatoire, le patient étant vu, le plus souvent, en consultation en dehors d'une crise alors qu'il est asymptomatique. Les critères cliniques de définition sont très précis et le diagnostic n'offre aucune difficulté dans la majorité des cas. Les examens complémentaires ne se discutent qu'en cas de signe clinique atypique ou d'anomalie retrouvée à l'examen neurologique en dehors d'une crise. En fait, les patients ont parfois déjà eu un scanner cérébral pour apaiser leur anxiété et celle du médecin. Tous les autres examens (ultrasonographiques, électrophysiologiques, de neuro-imagerie...) sont uniquement du domaine de la recherche. On peut néanmoins avoir certaines difficultés dans des conditions cliniques particulières: par exemple, lors d'une première crise sévère ou atypique de migraine. Certes, les éléments cliniques, l'évolution favorable sous surveillance clinique sont des éléments importants du diagnostic mais parfois les examens complémentaires (PL, scanner) sont nécessaires pour éliminer formellement d'autres causes de céphalée aiguë, en particulier une hémorragie méningée ou

une méningite. De manière exceptionnelle, la migraine peut être symptomatique (tumeur, malformation vasculaire), particulièrement quand les symptômes de la migraine (aura ou céphalée) se produisent toujours du même côté. La migraine peut être aussi un symptôme d'une maladie générale telle que CADASIL, mitochondriopathie, syndrome des antiphospholipides, etc.

## **Diagnostic différentiel de la céphalée**

### ***Céphalées autres que la migraine***

Il est généralement facile d'éliminer les céphalées autres que la migraine. Cependant, certaines céphalées évoluant aussi par crises peuvent poser des difficultés diagnostiques.

*L'algie vasculaire de la face*, trop souvent méconnue ou confondue avec la migraine ou avec la névralgie du trijumeau, a des caractères pourtant bien distincts: affection à prédominance masculine, comportant une douleur extrêmement intense, centrée sur l'œil toujours du même côté, durant moins longtemps que la migraine (3 h au maximum), se répétant une à cinq fois par 24 h et s'accompagnant de signes vasomoteurs (rhinorrhée, larmoiements, etc). Il existe néanmoins des formes frontières entre migraine et algie vasculaire de la face (Lance et Antony 1971). Une céphalée migraineuse par ailleurs typique peut s'accompagner de signes vasomoteurs intenses ou bien une algie vasculaire peut devenir plus longue, moins intense et s'accompagner de signes digestifs.

*Les céphalées de l'hypertension artérielle paroxystique* se manifestent lors d'à coups tensionnels de haut degré manométrique (par exemple, dans les phéochromocytomes). Mais le contexte est évocateur. La céphalée est volontiers occipitale et associée à des sueurs.

*La céphalée de l'hypertension intracrânienne paroxystique* peut être trompeuse. En effet, certaines tumeurs faisant clapet sur les voies d'écoulement du LCR peuvent donner des céphalées paroxystiques liées à la position ou à l'effort, avec nausées et vomissements, avec parfois peu ou pas d'anomalies de l'examen clinique et donc constituant un piège diagnostique. C'est le cas, en particulier, des kystes colloïdes du III<sup>e</sup> ventricule qui peuvent provoquer une hydrocéphalie aiguë parfois mortelle en l'absence d'intervention.

*Les céphalées de cause locale* sont en général faciles à éliminer, qu'elles soient ophtalmologiques (glaucome, troubles de la réfraction), dentaires, sinusiennes (sinusite aiguë),...

*Les céphalées liées à l'absorption d'une substance*: alcool, dérivés nitrés, monoxyde de carbone, glutamate (syndrome du restaurant chinois) sont éliminées par l'existence du lien chronologique entre la céphalée et l'absorption de la substance et la disparition de cette céphalée à l'élimination du produit incriminé.

*Les céphalées liées à l'effort* (toux, exercice, colt) sont intenses, parfois explosives, de brève durée et se répétant dans les mêmes conditions.

### **Difficultés du diagnostic chez le migraineux avéré**

Les difficultés de diagnostic sont en fait rencontrées chez un migraineux avéré qui présente, intriqué à la migraine, un autre type de céphalée:

*Céphalée de tension:* Ce type de céphalée se rencontre fréquemment chez le migraineux, et on a évoqué un continuum entre céphalée de tension et migraine. La céphalée de tension est plus diffuse, plus continue, moins pulsatile, moins intense, avec peu ou pas de signes digestifs. Elle peut être épisodique ou chronique, et s'accompagner, ou non, d'une tension des muscles de la nuque. Il est parfois difficile chez un migraineux se plaignant d'accès fréquents de faire clairement la distinction entre migraine et céphalée de tension, notamment en situation de stress. On peut alors demander au patient de tenir un cahier où il notera les caractéristiques cliniques de ses céphalées, ce qui aidera à faire la part entre les deux types de céphalées.

*Céphalée d'origine cervicale* (voir p. 67).

*Céphalées avec abus de médicaments:* Elles représentent un motif fréquent de consultation. Il s'agit, le plus souvent, d'un migraineux qui se met à avoir mal à la tête de plus en plus fréquemment et qui, de ce fait, va consommer de plus en plus fréquemment des antalgiques ou du tartrate d'ergotamine. Il est alors impossible de faire la part entre migraine, céphalée de tension et céphalée liée au sevrage médicamenteux. En effet, les antalgiques, surtout s'ils contiennent de la codéine ou de la caféine, et le tartrate d'ergotamine sont à l'origine d'une céphalée de sevrage pouvant ressembler à la migraine par son intensité, sa pulsatilité et l'association à des signes digestifs. L'accentuation de ce processus peut aboutir à des céphalées quotidiennes chroniques. Cela impose parfois l'hospitalisation de manière à procéder à un sevrage médicamenteux.

*Céphalées d'une autre nature survenant chez un migraineux:* Il faut se méfier du migraineux que l'on connaît trop bien, que l'on aurait tendance à interroger trop rapidement et qui, un jour, présentera une céphalée inhabituelle néanmoins interprétée comme une migraine alors qu'il s'agit d'une hémorragie méningée, d'une tumeur ou de toute autre variété de céphalée.

### **Diagnostic différentiel de l'aura**

Les problèmes de diagnostic peuvent se poser également avec les signes cliniques de l'aura, qui font discuter principalement deux diagnostics, l'épilepsie et les accidents vasculaires cérébraux.

### ***Migraine et épilepsie***

Il existe parfois une intrication de migraine et épilepsie qui avait été soulignée par des auteurs anciens (Gowers, Jackson). Ces formes frontières sont parfois

difficiles à reconnaître chez l'enfant (Andermann 1987). Une crise d'épilepsie peut s'accompagner d'une céphalée post-ictale ayant certains points de ressemblance avec la migraine (Schon et Blau 1987). L'EEG peut être perturbé au cours d'une crise de migraine. Les phénomènes " positifs " tels que les phosphènes se rencontrent, à la fois, dans l'épilepsie et dans la migraine mais il faut bien insister sur la marche beaucoup plus lente des troubles dans la migraine que dans l'épilepsie.

### ***Accident vasculaire cérébral***

Une céphalée est souvent présente dans les accidents vasculaires cérébraux (AVC), qu'ils soient hémorragiques ou ischémiques. Il n'y a cependant guère de difficulté diagnostique car la céphalée n'a que rarement un caractère migraineux (Vestergaard *et ai.* 1993) et il existe un déficit focal associé qui permet d'authentifier l'AVC. Le problème de diagnostic différentiel se pose surtout chez les sujets au-delà de 45 ans qui voient s'installer une migraine avec aura, surtout en l'absence de céphalée. Le diagnostic est alors celui d'un AIT. Typiquement, l'aura migraineuse est progressive, s'étendant et s'intensifiant pendant plusieurs minutes. Les phénomènes positifs (phosphènes) sont évocateurs de migraine alors que la symptomatologie vasculaire est le plus souvent négative (scotome ou hémianopsie latérale homonyme). Les patients présentant ce type d'aura migraineuse sans céphalées ne semblent pas exposés à un risque vasculaire cérébral accru et ne doivent pas être soumis à des examens complémentaires trop exhaustifs (Dennis et Warlow 1992). Dans le doute, il est néanmoins préférable d'effectuer le bilan étiologique comme s'il s'agissait d'un AIT et de proposer un traitement de fond par l'aspirine.

### **Diagnostic chez l'enfant**

Dans ce cas aussi, le diagnostic de migraine est purement clinique; il repose sur l'interrogatoire. L'examen neurologique est strictement normal. Chez l'enfant, le diagnostic de migraine peut poser davantage de problèmes que chez l'adulte, car l'interrogatoire est souvent malaisé chez un jeune enfant, et le nombre de crises n'est pas toujours suffisant pour permettre d'affirmer le diagnostic. Il est nécessaire de revoir l'enfant et de le réexaminer à intervalles réguliers. L'imagerie (scanner ou IRM) est quasi systématique chez les enfants de moins de 6 ans. Au-delà de cet âge, l'imagerie n'est faite que dans les cas suivants (Maytal 1995):

- anomalie de l'examen neurologique,
- crises de migraine complexes ou atypiques,
- crises de plus en plus fréquentes,
- modifications du comportement,
- difficultés d'apprentissage,
- retard de croissance.

Les erreurs de diagnostic les plus fréquentes sont les erreurs par défaut. Il est surprenant de constater que nombreux sont les médecins qui ne savent pas que la migraine peut toucher l'enfant, et il n'est pas rare que d'authentiques crises de migraine soient considérées comme des sinusites ou des troubles de la réfraction. L'enfant peut avoir d'autres types de céphalées essentielles que la migraine: des céphalées de tension, où comme chez l'adulte les facteurs psychologiques sont souvent prépondérants, et des crises d'algie vasculaire de la face qui ont été décrites dès l'âge de 3 ans.

**En conclusion**, la migraine ne pose pas, dans la majorité des cas, de difficultés de diagnostic. Il s'agit d'un diagnostic d'interrogatoire. L'expression clinique est dominée par la migraine sans aura et la migraine avec aura typique, telles qu'elles sont définies par l'IHS. Si tous les critères sont remplis et que l'examen neurologique est normal, les examens complémentaires sont inutiles. Par contre, devant toutes les autres formes cliniques, ou bien s'il existe un élément clinique atypique à l'interrogatoire ou à l'examen, des examens complémentaires (scanner en particulier) sont utiles car la migraine peut être, exceptionnellement, le symptôme d'une autre affection cérébrale diffuse ou localisée. Les céphalées autres que la migraine sont facilement écartées. En revanche, il peut être plus difficile, chez un migraineux connu, d'identifier d'autres types de céphalées coexistantes, particulièrement les céphalées de tension ou les céphalées avec abus de médicaments. La migraine reste donc, dans une pratique médicale où les examens complémentaires ont tendance à prendre le devant de la scène, une affection dont le diagnostic est fondé sur l'interrogatoire et l'examen clinique. Cela implique que la première consultation d'un migraineux soit nécessairement longue, de l'ordre de 30 minutes à 1 heure.

### **Facteurs favorisant de la migraine**

L'écoute des migraineux, l'utilisation de questionnaires systématisés incriminent divers facteurs comme favorisant la survenue ou la fréquence des crises. L'identification et l'élimination de ces facteurs pourraient, théoriquement, être un élément efficace au long cours sur le plan thérapeutique pour diminuer la fréquence des crises. De plus, une telle approche thérapeutique aurait l'avantage de ne pas mettre en œuvre de médicaments.

Plusieurs questions se posent cependant:

- Quels sont les facteurs favorisant mis en cause par les migraineux ?
- Ces facteurs sont ils particuliers à la migraine ou signalés également par les patients ayant une céphalée non migraineuse, notamment une céphalée de tension



- La céphalée qu'ils favorisent est-elle une migraine ?
  - L'action de ces facteurs est elle reproductible ?
  - Le contrôle de ces facteurs réduit -il la fréquence des crises ?
  
  - Quels sont les rôles joués par les traumatismes crâniens et le rachis cervical ?
- Signalons aussi, sur le plan méthodologique, que:

- le recueil des facteurs favorisants est variable selon les études: recueil spontané ou par interrogatoire ou utilisation de questionnaire rempli par le patient et listant les divers facteurs favorisants;
- les facteurs allégués par les patients peuvent être la conséquence de leur expérience ou la traduction de leur vécu familial, personnel, psychologique, sociologique, culturel...;
- les mots utilisés par les patients (par exemple, stress, anxiété, dépression) n'ont pas obligatoirement une signification comparable pour le médecin;
- certains " facteurs favorisants " décrits par les patients sont peut-être parfois en fait des prodromes de la crise (bâillements et fatigue, exacerbation des odeurs, envie ou dégoût de certains aliments).

On comprend ainsi la difficulté d'interprétation des études sur les facteurs favorisants des crises, d'autant qu'il est aussi utile de distinguer: les facteurs favorisants, augmentant le nombre de crises, par exemple, les facteurs psychologiques; et les facteurs déclenchants: circonstances précédant immédiatement le début d'une crise, par exemple, luminosité extrême (et migraine avec aura visuelle), choc traumatique et migraine du footballeur. Cependant cette distinction n'est pas toujours claire ou possible, d'autant que les patients confondent volontiers facteur favorisant des crises et étiologie de la migraine !

### **Quels sont les facteurs favorisants mis en cause par les migraineux ?**

Globalement, entre un tiers et la moitié des patients migraineux incriminent certains facteurs pour certaines de leurs crises. Cependant, la plupart des études sur les facteurs favorisants sont rétrospectives et ces facteurs sont souvent notés à distance des crises (Amery et Vandenberg 1987; RobLins 1994).

Dans une étude sur 23 patients, Blau (1988) a observé que les patients migraineux signalaient spontanément, en moyenne, par individu, 4 facteurs favorisants mais l'interrogatoire à l'aide d'un questionnaire en retrouvait en moyenne 5,5 autres de plus.

En France, Henry et coll. (1993) étudiant 340 migraineux ont noté, selon les patients, le rôle favorisant de l'anxiété, des soucis et contrariétés (48 % des cas); des règles (36 %); de la fatigue (45 %); des alcools (25 %) dans le 58 déclenchement des crises (Tableau 2-1).

Tableau 2-1 Rôle des facteurs favorisant des crises migraineuses dans quelques études

	Vandenbergh <i>et al.</i> (1987)	Pradalier (1996)	Henry <i>et al.</i> (1993)	Galiano <i>et al.</i> (1995)
<b>Facteurs psychologiques</b>				
• Stress	48,8 %	68 %	*	73 %
• Anxiété		43 %	48 %	
• Contrariété		32 %	43 %	
• Soucis		32 %	36 %	
• Grandes émotions	6,9 %	18 %	20 %	
• État dépressif		18 %	36 %	
<b>Facteurs généraux</b>				
• Vie génitale				
- règles (sur 217 femmes)	48 %	62 %	45 %	51 %
- pilule		12,6 %	9 %	
- migraine menstruelle vraie		5,1 %		
• Fatigue	16,1 %	35 %		28,1 %
• Surmenage		32 %	34 %	
<b>Rythme de vie</b>				
• Pas assez ou trop dormir		31,5 %	19 %	63 %
• Odeurs fortes	4,6 %	17 %	23 %	
• Changement de rythme de vie (déménagement, départ en vacances)		27 %	11 %	
• Sauter des repas - repas irrégulier		29,6 %	5 %	
• Jeûne		8 %	9 %	37 %
• Activité sexuelle		3,7 %		7,9 %
• Travail prolongé sur écran		38 %		
• Lectures prolongées		9 %	12 %	
• Tabagisme important	4,1 %	30 %	35 %	
<b>Facteurs alimentaires et boissons</b>				
• Boissons alcoolisées		54 %	25 %	20,1 %
- vin rouge	51,6 %	28 %	10 %	
- vin blanc		48 %	20 %	
• Aliments gras/frits		29 %	17 %	
• Aliments en sauce	44 %	25 %		17,3 %
• Œufs		27 %		
• Chocolat		52 %		
<b>Environnement climatique</b>				
• Exacerbation saisonnière		9 %		25 %
• Luminosité (soleil, ciel très clair, néon...)		32 %	29 %	
• Vent violent		13 %	22 %	54 %
• Pression atmosphérique	12 %	15 %	12 %	
• Froid		10 %		
• Chaleur		41 %		
• Changement de temps	6,9 %	18 %	18 %	

\* Item non utilisé ou donnée manquante. Selon les études, les items utilisés ne sont pas toujours les mêmes ou recouvrent des notions variables. Ainsi, « stress » n'est pas utilisé dans l'étude GRIM. Par ailleurs, certains items sont de nature générale (aliments, boissons) dans certaines études alors qu'ils sont détaillés dans d'autres.

Pour Vandenberg et coll. (1987), les facteurs le plus fréquemment mentionnés sont, alcool (toutes boissons alcoolisées): 51,6 %; période des règles: 51,5 %; stress émotionnel: 48,8 %; certains aliments: 44,7 %. Pour Galiano et coll. (1995), les chiffres sont du même ordre (Tableau 2 I).

Pradalier(1996), à partir de 294 réponses à 500 questionnaires adressés aux patients, note le rôle du stress dans 68 % des cas, des règles dans 62 %, de la fatigue dans 35 %, du jeûne dans 8 %, des boissons alcoolisées dans 54 %, des aliments gras ou frits dans 29 % des cas (Tableau 2-I).

### **Facteurs alimentaires**

Amery et Vandenberg (1987) ont rapporté le rôle d'un ou plusieurs aliments chez 44 % de la population migraineuse étudiée: le chocolat était mis en cause dans 22 % des cas, les fromages dans 19,5 % d'entre eux.

Gibb et coll. (1991) ont donc testé chez des migraineux incriminant le chocolat comme facteur déclenchant de leurs crises, l'effet du chocolat (une tablette de 40 g) ou d'un placebo dans un essai double aveugle groupe parallèle. L'ingestion de chocolat fût suivie d'une migraine typique chez 5 des 12 patients testés alors qu'aucun des 8 patients testés par le placebo n'en présenta. Le délai d'apparition de la crise fût en moyenne de 22 heures (de 3,5 à 27 heures). Par contre, Moffett et coll. (1974), dans des études en double aveugle utilisant tyramine ou chocolat par sonde nasogastrique chez des migraineux, n'ont pas observé de migraine.

Dans une étude par questionnaire de Pradalier et Ollat (1991), 51 % des migraineux ayant répondu citent un facteur alimentaire, aliment ou boisson, comme favorisant leur crise de migraine: boissons alcoolisées: 68 %; chocolat: 63 %; graisses cuites: 50 %; œufs: 36 %; mayonnaise: 27 %; oignons: 13 %; nourritures chinoises: 13 %.

Dans la plupart des études, ce sont les boissons alcoolisées qui paraissent les plus importants facteurs déclenchants des céphalées chez le migraineux (notamment le vin blanc), et les boissons alcoolisées sont d'une manière générale éliminées par ce type de patients. Notons dans cette étude rétrospective fondée sur la plainte des malades, que le vin rouge n'est indiqué comme facteur favorisant qu'en avant dernière position. A l'opposé, en Grande-Bretagne par exemple, le facteur le plus souvent cité est le vin rouge. Sensibilité ethnique particulière aux divers constituants des vins, différence de composition des vins ou, plus simplement et probablement, "biais de notoriété" pour le vin blanc par rapport au vin rouge pour des raisons psychologiques et socioculturelles pourraient expliquer cette divergence entre les deux pays.

Il faut probablement distinguer, selon l'interrogatoire clinique, au moins deux types de population, l'une accusant les aliments et boissons, l'autre ne les accusant pas. Les plus importants facteurs liés à l'alimentation, mis en cause

dans les céphalées et plus particulièrement dans la migraine, sont: le jeûne, l'hypoglycémie, le froid, le contenu de l'alimentation en histamine, phényléthylamine, tyramine, nitrite, glutamate de sodium, théobromine, caféine. Le rôle d'une allergie alimentaire fait encore l'objet de fortes controverses (Ste venon 1991). La migraine ne paraît pas en relation avec une allergie de type IgE dépendante d'un aliment (Pradalier *et al.* 1983).

Le rôle de la tyramine comme facteur favorisant la survenue des crises migraineuses, au moins chez certains patients, fût proposé dès 1967 par Hanington. Depuis, 11 études ont testé des migraineux en double aveugle (tyramine contre placebo): 6 donnent un résultat positif pour la tyramine; 4 un résultat négatif; 1 est discutable (Kohlenberg 1982).

Cette difficulté à obtenir des résultats concluants, les différences parfois observées même entre études en double aveugle, suggèrent, soit que la méthodologie utilisée est imparfaite, soit qu'il existe d'autres facteurs en jeu tels que l'existence de sous groupes de migraineux sensibles aux aliments, à la tyramine... Pour Scopp (1992), chez les sujets se plaignant de céphalées induites par l'alimentation, le test à la tyramine donne un taux de céphalées de 65 % alors que dans la population migraineuse générale, ce test ne donne qu'un taux de 25 %.

S'agissant des boissons alcoolisées, le rôle possible de l'éthanol, de l'histamine, de la tyramine, des congénères de l'alcool et des phénols a été étudié. Pour les phénols, Littlewood *et coll.* (1982) et Launay *et coll.* (1988) ont montré l'existence, au niveau plaquettaire, d'un déficit de la phénolsulfo-transférase P chez les patients migraineux se plaignant des facteurs alimentaires, ce qui reste à confirmer dans des études plus larges. On sait que cette enzyme détoxifie les phénols; elle pourrait ainsi être mise en cause dans une détoxification insuffisante des phénols présents dans les vins, le chocolat, les fromages.

Un autre point de controverse est la différence, parfois notée, dans les taux de positivité obtenus dans des études en double aveugle faites sur un petit nombre de malades ou dans des conditions différentes (par exemple, au domicile ou dans un environnement médical comme cela a été démontré pour l'aspartam). Ainsi, Schiffman *et coll.* (1987), chez 40 patients testés à l'hôpital, ne trouvent pas de différence par rapport au placebo lors d'un test de courte durée avec 30 mg/kg d'aspartam, alors que Kœhler et Glaros (1988), sur 25 patients prenant, à domicile, aspartam 1200 mg/jour ou placebo pendant 4 semaines, trouvent une aggravation de la fréquence des céphalées lors de la prise d'aspartam.

La phényléthylamine (présente dans le chocolat et les vins rouges) et le glutamate de sodium, testés en double aveugle, ont été trouvés comme facteurs favorisant des crises. Dans la " dite " migraine du week end, certains auteurs ont proposé que la céphalée soit, en fait, due à un syndrome de sevrage de la caféine ou à un sommeil trop prolongé. Ceci s'observerait chez les grands consommateurs de

café qui se lèvent habituellement tôt, sauf les samedi et dimanche où, se levant tard, ils ne prennent pas leur caféine du matin (ou la prennent trop tard).

Au total, tout est loin d'être clair quant au rôle des facteurs alimentaires, d'autant qu'il est important de signaler qu'alimentation et boisson ne sont, au mieux, qu'un type de facteurs parmi d'autres et que leur rôle est peu reproductible. Des habitudes alimentaires trop rigides, un régime trop restrictif peuvent conduire à des déficits, notamment vitaminiques ou en oligo-éléments, et à aggraver l'éventuelle personnalité obsessionnelle névrotique d'un patient.

### **Facteurs d'environnement**

Les divers événements de la vie, notamment les stress mais aussi la personnalité du patient, sa manière de réagir à la douleur et aux diverses sensations, influencent la fréquence des céphalées, en particulier celle des crises migraineuses (voir Tableau 2-1).

Le stress est un facteur bien connu de migraine ou de céphalée de tension, son origine pouvant être familiale, professionnelle ou scolaire chez les enfants... Les émotions, les conflits, les attentes, les soucis, les contrariétés, l'anxiété jouent un rôle important. Il est difficile d'en faire une règle car, bien entendu, les effets de tels facteurs changent au cours du temps, leur retentissement sur l'individu variant avec l'âge, la répétition des agressions ou leur espacement, l'adjonction d'autres éléments... sans oublier bien sûr l'effet du traitement (Pradalier *et al.* 1990; Passchier *et al.* 1991; Packard 1993).

Van den Bergh et coll. (1987) notent que 48 % des patients migraineux signalent le stress comme un facteur précipitant des crises migraineuses. Dans notre expérience, 61% des migraineux mentionnent le stress comme le facteur le plus fréquemment inducteur de crises. Le changement de nature des caractéristiques de la céphalée, la “ transformation ” des crises de migraine en céphalées de tension quotidiennes, est volontiers généré par un stress excessif, une “ hypersensibilité ” vis à-vis des événements de la vie ou un état dépressif; il est également souvent associé à la prise importante, excessive, de médicaments analgésiques (céphalée avec abus d'antalgiques).

Les caractéristiques de personnalité ont été largement étudiées chez les patients ayant une migraine ou une céphalée de tension (voir p. 82).

Si l'on tient compte de l'effet des divers facteurs de comportement ou d'environnement, la réduction du “ stress ”, dans son sens large, par relaxation, *biofeedEack*, thérapie comportementale (Adler et Adler 1984; Blanchard *et al.* 1987; Duckro 1991), peut augmenter la capacité de contrôle par le patient de la fréquence de ses crises. Dans un certain nombre de cas, ce contrôle est même accentué en combinant ces diverses techniques avec le traitement médicamenteux.

## Vie quotidienne et migraine

Chez la femme, les épisodes de la vie hormonale (puberté, grossesse, règles, contraception, ménopause) rythment souvent le cours de la migraine. Ainsi, la migraine apparaît souvent autour de la puberté, s'améliore dans 2/3 des cas environ pendant la grossesse, s'aggrave volontiers au cours des menstruations, paraît parfois provoquée ou favorisée par la pilule notamment fortement dosée, s'estompe dans 2/3 des cas environ après la ménopause (voir p. 69).

De nombreux facteurs de la vie quotidienne sont également signalés comme pouvant favoriser les crises migraineuses: le sommeil (trop ou pas assez), les repas (irrégularité des repas, repas sautés, jeûne), les week-ends, les départs en voyage..., d'une manière générale, les changements de vie sont fréquemment mis en cause. L'accumulation de plusieurs de ces facteurs peut conduire à l'apparition de crises fréquentes et sévères.

Selon Blau (Blau 1988; Blau et Diamond 1990), 13 % des céphalées chez les étudiants sont apparemment liées à la faim; il en est de même pour les migraineux, spécialement les jeunes, qui sont également très sensibles à la faim et à l'hypoglycémie. Ainsi, on peut proposer la prise régulière de trois repas principaux avec, si nécessaire, quelques en-cas supplémentaires. Certains patients ont remarqué que leur migraine du réveil pouvait disparaître par la prise du petit déjeuner, de café ou de Coca cola. Il est difficile de savoir si cet effet bénéfique est lié à l'apport alimentaire proprement dit ou à l'effet vasoconstricteur de la caféine.

Quant aux vacances, ce sont généralement des périodes où le stress s'estompe, où la fréquence des crises se réduit. Il n'en est pas toujours ainsi, de nombreux problèmes pouvant survenir pendant cette période: complications familiales, surcharge de travail, bruit, chaleur, surmenage sportif... On a ainsi défini un *holiday-stress* (Sillanpaa 1991).

Certains facteurs d'environnement tels qu'un bruit important et répété, une luminosité intense (notamment chez les malades présentant une migraine avec aura visuelle), des odeurs fortes (notamment cigare), un vent fort, une chaleur humide, semblent pouvoir aggraver la fréquence des crises. Dans l'étude de Henry et coll. (1993), ces facteurs sont cités dans 22 % des cas pour le bruit, 39 % pour la luminosité, 23 % pour les odeurs fortes. Chez les patients très sensibles à la luminosité, le port de lunettes teintées est capable de réduire la photophobie et les migraines sensibles à la lumière. D'autres facteurs climatiques sont plus controversés ou déniés: saisons, pression barométrique, température, vent, humidité, activité géomagnétique... (Marrelli *et al.* 1988; Larmande *et al.* 1996).

N'oublions pas non plus le rôle de l'exercice physique. S'il est modéré, il entraîne généralement une diminution du stress, une relaxation musculaire mais, chez les sujets peu habitués, un effort physique intense (football, squash...) peut être responsable du déclenchement d'une crise de migraine.

Signalons également le rôle de l'activité sexuelle avec la possibilité de crises induites chez 7 % environ des patients.

### **Ces facteurs sont-ils particuliers à la migraine ?**

Le signalement, par les patients, de facteurs favorisant leurs céphalées n'est pas propre aux migraineux; ainsi, dans une étude sur la céphalée bénigne commune chez des étudiants non traités pour céphalées (Blau 1988), 97,9 % des étudiants ont déjà eu des céphalées dont les facteurs déclenchants les plus fréquents sont le stress: 38,8 %; le sommeil insuffisant: 38,8 %; l'alcool: 38,5 %; la chaleur intense: 36,7 %; les bruits forts: 29,9 %; la forte lumière: 27,7 %; le sommeil trop prolongé: 23,6 %. Toutefois la nature de cette "céphalée bénigne commune" reste aussi mystérieuse que celle de la migraine et rien ne permet de savoir actuellement s'il s'agit de deux entités différentes ou d'une seule.

L'enquête de Henry et coll. (1993) décrit également de nombreux facteurs favorisant d'ordre psychologique, alimentaire ou autre, tant chez les migraineux que chez les patients souffrant de céphalées non migraineuses (non-migraineux). Il existe cependant des différences de significativité selon le facteur étudié; ainsi, s'il n'existe aucune différence significative entre les deux populations pour le vin blanc (rôle chez 20 % des migraineux et chez 16 % des non migraineux) ou pour le fromage, les aliments gras et les plats en sauce (17 % vs 12 %), en revanche, les différences semblent très significatives ( $p < 0,001$ ) pour l'anxiété, l'angoisse, les contrariétés, la présence des règles; de manière moindre, pour les chocs émotionnels et l'excitation, les soucis, le fait de se pencher en avant ou de s'exposer au soleil ( $p < 0,01$ ), et pour la fatigue, le changement de rythme de vie, l'éblouissement ou la prise de chocolat ( $p < 0,005$ ).

Pour Donias et coll. (1991), étudiant, par entretiens semi structurés et batteries psychométriques, l'état émotionnel personnel et la vulnérabilité aux chocs émotionnels, l'anxiété et la peur-angoisse sont des facteurs favorisant plus souvent les céphalées de tension que les migraines.

Dans une étude réalisée dans une Headache Clinic et portant sur 577 patients céphalalgiques (Peatfield 1996), parmi les 429 patients migraineux, 16,5 % signalent comme facteur favorisant le fromage ou le chocolat, 18,4 % signalent une sensibilité à tous les alcools, alors que 11,8 % sont sensibles seulement au vin rouge et non au vin blanc. Il existe une association statistiquement significative entre sensibilités au fromage, au chocolat et au vin rouge. Par contre, les 40 patients ayant une céphalée de tension ne signalent aucune sensibilité aux aliments et un seul se dit sensible aux boissons alcoolisées.

Enfin, Scharff et coll. (1995) ne retrouvent pas chez le migraineux de facteur favorisant spécifique de la migraine mais un comportement de vie différent de

celui du non migraineux: ils évitent plus les facteurs favorisant leurs crises. Pour les auteurs, cet évitement serait la conséquence de l'intensité très forte de la douleur migraineuse.

### **La céphalée qu'ils favorisent est-elle une migraine ?**

Il est nécessaire d'être prudent sur ce point dans la mesure où, bien souvent, les études ne précisent pas exactement les caractéristiques de la céphalée notamment par rapport aux critères IHS. Cependant, les migraineux décrivent habituellement des céphalées déclenchées par les facteurs favorisant sus-mentionnés, comparables à leur migraine spontanée. Dans une étude de céphalée provoquée par le vin rouge, le chocolat et le fromage cheddar chez des patients sensibles à ces aliments, 16 des 38 sujets testés (42 %) présentent une céphalée décrite comme comparable à leur migraine spontanée, la crise ayant duré de 30 minutes à 72 heures (Lai *et al.* 1989).

### **L'action de ces facteurs favorisants est-elle reproductible ?**

L'interrogatoire des migraineux montre que:

- un facteur favorisant pour l'un ne l'est pas obligatoirement pour un autre;
- le même facteur favorisant n'est pas toujours mis en cause régulièrement à chaque crise;
- souvent, plusieurs facteurs doivent être présents en même temps pour induire une crise;
- certains migraineux ne décrivent aucun facteur favorisant;
- le délai entre la présence des facteurs favorisants et l'apparition de la migraine n'est pas toujours constant; il existe même, peut-être, des populations différentes quant à ce délai;
- la quantité de facteurs favorisants (s'il s'agit de facteurs alimentaires) peut jouer également un rôle important.

L'interrogatoire ne suffit donc pas et il est absolument nécessaire, nous l'avons vu, de réaliser des tests en double aveugle autant qu'il est possible.

### **Le contrôle des facteurs favorisants peut-il modifier l'évolutivité de la maladie migraineuse ?**

Aucune étude contrôlée n'a réellement apporté la preuve qu'un tel contrôle modifie durablement l'évolutivité de la migraine. Pourtant, empiriquement, les migraineux ont, d'eux même, supprimé certains facteurs: peu de boissons alcoolisées, hygiène de vie...



Une étude ouverte sur 23 patients (Blau 1988) montre que la suppression des facteurs favorisants cités par les migraineux entraîne, dans les 3 mois suivants, une diminution de la fréquence moyenne des crises de 2 à 1 par mois, ceci chez 19 patients; 4 patients n'ont aucune amélioration. En fait, ce n'est qu'en cas de facteur favorisant sélectif que ce contrôle semble réellement efficace:

*Migraine cataméniale:* La suppression de la baisse de l'œstradiol responsable de la survenue des crises menstruelles peut être combattue par l'apport d'œstradiol percutané ou per os ou la poursuite de la pilule (de Lignières *et ai.* 1986).

*Migraine du week-end:* Le lever aux horaires habituels de semaine ou l'utilisation préventive de dérivés ergotés pris la veille au soir du week end est généralement efficace.

*Migraine du sportif:* Le risque de survenue de crise après un exercice physique trop intense peut être diminué par un léger entraînement (échauffement) d'une dizaine de minutes avant l'effort et en stoppant progressivement l'effort (Lambert et Burnett 1985).

## **Migraine, traumatisme crânien et rachis cervical**

### **Migraine post traumatique**

Les céphalées sont extrêmement fréquentes après un traumatisme crânien. La classification de l'IHS distingue les céphalées post-traumatiques aiguës apparaissant dans les quatorze jours après le traumatisme et régressant en moins de 8 semaines, et les céphalées chroniques qui surviennent habituellement après un traumatisme crânien mineur et s'intègrent, le plus souvent, dans le syndrome post-traumatique crânien. Celui-ci associe des céphalées chroniques quotidiennes, des sensations vertigineuses, une insomnie, des troubles de mémoire, des difficultés de concentration, une asthénie. Bien différente de cette céphalée chronique et infiniment plus rare qu'elle, est la migraine post traumatique, variété secondaire de migraine, reconnue par la classification de l'IHS (Behrman 1977; Guthkelch 1977; Weiss *et ai.* 1991; Russell et Olesen 1996b). Il s'agit, chez un sujet auparavant non migraineux, de l'apparition de crises de migraine moins de 14 jours, soit après le traumatisme crânien lui-même, soit après la sortie du coma post-traumatique. Cette migraine post-traumatique est à distinguer des crises déclenchées par un traumatisme crânien chez un sujet préalablement migraineux (Haas et Sovner 1969). Cette éventualité n'est pas rare chez l'enfant, où, après un choc parfois minime sur le crâne (coup sur le crâne, choc avec un copain), peut survenir une crise parfois très sévère, avec cécité, hémiplégie, confusion mentale, voire coma. Ce type de crises se produit essentiellement chez les enfants atteints de migraine hémiplégique familiale.

L'incidence de la migraine post traumatique varie de 0,5 à 4 % des sujets hospitalisés pour un traumatisme crânien. Récemment, dans une enquête en population générale, Russell et Olesen ( 1996b) ont trouvé une prévalence de 1,4 % avec un sex-ratio homme-femme de 1/2,4 à partir d'une population de 4 000 sujets de 40 ans. La migraine post-traumatique n'est donc pas une éventualité exceptionnelle. Dans cette étude, parmi les 29 sujets atteints de migraine post traumatique, 20 avaient des crises sans aura, 2 avaient des crises avec aura et 7 avaient d'autres variétés de crises. La symptomatologie des crises était tout à fait identique à celle de la migraine non traumatique. L'étude de la prévalence de la migraine dans la fratrie des sujets atteints a montré que celle -ci était plus faible que celle de la prévalence de la migraine non traumatique. Cela suggère des étiologies différentes aux migraines liées et non liées à un traumatisme crânien, et indique que la migraine post-traumatique n'est pas seulement la révélation, par un traumatisme crânien, d'une migraine latente.

La migraine post-traumatique est importante à reconnaître et à différencier de la céphalée chronique post traumatisme crânien, d'une part, pour des raisons médico-légales, d'autre part, pour des raisons thérapeutiques, car elle doit être traitée comme une migraine, les médicaments antimigraineux, que ce soit de crise ou de fond, étant habituellement efficaces.

### **Migraine d'origine cervicale**

Une migraine peut également apparaître de novo après un traumatisme du rachis cervical et avoir alors une symptomatologie particulière, caractéristique d'une migraine d'origine cervicale. Il s'agit d'un sujet très controversé car, s'il est vrai que certaines pathologies du rachis cervical sont susceptibles de provoquer des crises migraineuses, ceci est une éventualité rare, et la responsabilité du cou dans le déclenchement de la migraine est beaucoup trop souvent surestimée. La classification de l'IHS reconnaît l'existence de céphalées d'origine cervicale mais pas celle de la “ migraine d'origine cervicale ”.

Le cou contient des nocicepteurs, au niveau des articulations, des ligaments, du périoste du rachis, des muscles cervicaux, des artères, de la dure-mère médullaire. Les influx nociceptifs provenant de ces structures sont véhiculés par les racines et nerfs rachidiens; l'existence d'anastomoses entre les trois premières racines cervicales et le noyau du trijumeau rend compte de la possibilité de survenue de céphalées lors de certaines pathologies cervicales.

Les erreurs diagnostiques par excès sont en effet fréquentes. Elles sont généralement liées au fait qu'il existe chez deux tiers des migraineux des douleurs ou une raideur du cou durant les crises (Blau et MacGregor 1994). Ces symptômes ne présument pas de l'origine cervicale de la migraine; ils font partie intégrante de la crise migraineuse et ne doivent pas induire des explorations et des traitements du rachis cervical. L'arthrose cervicale banale, qui touche généralement les segments

inférieurs du rachis cervical qui ne contiennent pas de nocicepteurs anastomosés avec le trijumeau, ne doit pas être considérée comme facteur déclenchant de la migraine.

Il existe néanmoins d'authentiques, mais rares, migraines d'origine cervicale (Sjaastad *et al.* 1990) dont les principaux éléments du diagnostic sont:

- l'unilatéralité de la douleur qui est généralement décrite comme démarrant en un point précis dans la région occipitale latérale en regard de l'émergence du grand nerf occipital, puis se projetant vers l'avant pour revenir jusqu'à l'œil;
- son déclenchement par certains mouvements ou certaines postures du cou;
- la reproduction de la douleur par la pression de la région d'émergence du grand nerf occipital;
- l'absence d'aura neurologique;
- le soulagement de la douleur par un bloc anesthésique de C2 ou du grand nerf occipital;
- l'apparition des crises dans certains cas après un traumatisme cervical avec “ coup du lapin ”.

Ces critères sont cependant pour la plupart dénués de spécificité vis-à-vis du caractère spécifique de l'atteinte cervicale et, malheureusement, les examens radiologiques sont de peu de secours, hormis les rares cas où existent des lésions du rachis cervical haut. Plus souvent, les radiographies du rachis sont strictement normales et le diagnostic repose sur le faisceau d'arguments cliniques énoncés ci-dessus, parmi lesquels, le déclenchement de la douleur par certains mouvements ou positions du cou nous paraît être un critère particulièrement important.

Bien que rares, ces migraines d'origine cervicale sont importantes à reconnaître, d'une part, pour des raisons médico-légales, d'autre part, parce qu'elles peuvent être améliorées parfois de façon spectaculaire par des traitements locaux: infiltration du grand nerf occipital, infiltration de C2, intervention de neurolyse, manipulations. Toutefois, certains de ces traitements et en particulier les manipulations, ne sont pas dénués de risques puisque des cas de dissection de l'artère vertébrale après manipulation cervicale ont été rapportés. L'indication de ces traitements locaux doit donc être mûrement réfléchi et si l'option des manipulations est choisie, celles-ci doivent donc être effectuées avec la plus grande douceur par un médecin entraîné à ce type de traitement.

**En conclusion**, la migraine est classiquement considérée comme une affection à “ seuil critique ”. Ce seuil de déclenchement de la céphalée dépend de nombreux facteurs, génétiques et d'environnement. En clinique, l'empirisme a montré que ce seuil n'est pas constant et peut varier selon la fréquence et l'importance des facteurs favorisants. Les facteurs favorisants changent parfois d'une crise à l'autre chez un patient bien que, d'une manière générale, un

patient signale habituellement quelques facteurs particuliers. Parfois à l'interrogatoire, un facteur apparaît suffisant par lui-même pour favoriser la survenue des crises de manière quasi régulière (les règles, par exemple) mais, d'une manière générale, la probabilité de survenue d'une crise migraineuse est plus importante lorsque plusieurs facteurs favorisants sont réunis. En cas de facteur unique, son élimination peut constituer un traitement très efficace (voir migraine menstruelle pure) mais, en cas de facteurs multiples, l'élimination des facteurs présumés déclenchants est rarement suffisante et il faut habituellement y adjoindre un traitement médicamenteux. Chez certains patients, enfin, il est impossible de mettre en cause quelque facteur que ce soit.

A côté des facteurs favorisants des crises, il existe des facteurs qui paraissent déclencher la maladie migraineuse elle-même: ainsi en est-il des rares migraines apparues après un traumatisme crânien ou cervical chez des sujets qui n'avaient jamais eu de crises auparavant.

### **Migraine et vie hormonale de la femme**

La prépondérance féminine de la migraine, son apparition fréquente à la puberté, le déclenchement de crises au moment des règles, l'amélioration durant la grossesse, témoignent de liens étroits entre migraine et hormones féminines.

### **La puberté**

Dix à 20 % des migraineuses voient débiter leur maladie au moment de la puberté. Le sex-ratio avant la puberté est proche de 1, il atteint 2 à 3 après la puberté. Cependant la prépondérance féminine est déjà retrouvée dans l'enfance pour la migraine avec aura, alors qu'elle n'apparaît qu'à la puberté pour la migraine sans aura (Abuh-Arafé et Russell 1994; Russell *et al.* 1996). C'est donc cette forme clinique, la plus fréquente, qui est aussi la plus probablement hormone sensible. Les crises peuvent apparaître de 1 à 3 ans avant les premières règles, coïncidant avec le début des oscillations de la sécrétion ovarienne d'estradiol et le développement des seins. Les migraines apparues à la puberté ont une plus grande probabilité d'être sensibles au cycle ovarien et plus de 60 % des femmes dont la maladie a débuté à cette période ont, par la suite, des crises périmenstruelles, contre seulement 20 % pour celles dont les crises ont débuté dans d'autres circonstances (Russell *et al.* 1996).

## **La période périmenstruelle**

### **Aspects épidémiologiques**

L'incidence des crises en période périmenstruelle est évaluée de façon très différente selon le type d'enquête (rétrospective ou prospective), selon le recrutement des populations étudiées (population générale, migraineuses consultant en neurologie ou en gynécologie) et selon les limites acceptées pour définir cette période. La plupart des études la font débiter 1 à 3 jours avant l'apparition des règles et la prolonge ensuite pendant 4 à plus de 7 jours. Une augmentation de l'incidence des crises en période périmenstruelle concernerait ainsi de 17 à 60 % des migraineuses selon les enquêtes (MacGregor 1996). Les mêmes problèmes de définition faussent l'évaluation du pourcentage de migraineuses qui souffrent surtout ou uniquement de crises périmenstruelles. Selon que l'on accepte une exclusivité totale (100 % des crises) ou partielle (90 % des crises sont périmenstruelles), selon que la répétition de la crise à chaque cycle est obligatoire ou non, on peut conclure que 5 à 25 % des migraineuses ont des crises essentiellement ou purement menstruelles.

### **Caractéristiques cliniques des crises cataméniales**

La période menstruelle apparaît comme un facteur déclenchant certain des crises de migraines sans aura, mais non des crises avec aura (Russell *et al.* 1996). Beaucoup de migraineuses affirment que leurs crises menstruelles sont plus intenses, plus durables et plus résistantes aux traitements que leurs autres crises. Aucune étude comparative entre les crises menstruelles et celles survenant à un autre moment du cycle n'a cependant été réalisée pour confirmer cette notion. Un essai contrôlé contre placebo (Massiou *et al.* 1991) a démontré l'efficacité de la dihydroergotamine en spray nasal (Diergo-spray) lors des crises cataméniales; le taux d'efficacité est comparable à celui retrouvé dans l'ensemble des études portant sur ce produit, tous types de crises confondus, mais l'essai n'était pas comparatif. L'efficacité de deux agonistes des récepteurs 5HT<sub>1</sub>, le sumatriptan par voie sous cutanée (Imigrane®) et le zolmitriptan, est similaire sur les crises menstruelles et sur les autres (Solbach et Waymer 1993; Dalessio *et al.* 1996). La récurrence de la céphalée après un traitement initialement efficace par le sumatriptan tend à être plus fréquente chez les femmes qui souffrent de crises périmenstruelles (Visser *et al.* 1996).

L'association de la migraine avec d'autres symptômes prémenstruels reste controversée (Reid 1983; de Lignières 1986; Facchinetti *et al.* 1993). La crise est souvent précédée de quelques jours par des symptômes d'hyperestrogénie, particulièrement de mastodynie bilatérale, plus rarement de troubles de l'humeur avec agitation agressive, qui disparaissent au moment de la migraine. La crise est souvent accompagnée d'une perturbation dépressive de l'humeur qui constitue un

autre symptôme périmenstruel, parfois sévère, d'hypoestrogénie (Fourestié *et al.* 1987). En revanche, la coïncidence avec d'autres symptômes douloureux périmenstruels, comme la dysménorrhée, est exceptionnelle, et de nombreuses patientes affirment que les dysménorrhées ont disparu quand les migraines ont commencé à se manifester à la même période du cycle menstruel.

### **Mécanismes d'action**

La chute de l'estradiol en fin de cycle représente le facteur déclenchant essentiel des crises menstruelles. Tant que l'estradiolémie est maintenue artificiellement par une injection intramusculaire d'estradiol à cette période, la survenue de la crise peut être retardée malgré la chute spontanée de la progestéronémie endogène (Somerville 1972a). L'administration intramusculaire de progestérone naturelle en période périmenstruelle n'a, à l'inverse, pas d'influence détectable sur les crises dont elle ne retarde pas la survenue. Dans la période périmenstruelle, l'estradiolémie passe, en quelques jours, des valeurs de la phase lutéale moyenne ( $> 150$  pg/ml) aux valeurs du début de la phase folliculaire ( $< 40$  pg/ml). En moyenne, l'estradiolémie la plus basse coïncide avec le 1<sup>er</sup> jour des règles mais, chez certaines femmes, le taux d'estradiol minimal d'environ 30 pg/ml peut être observé jusqu'à 5 jours avant le début du cycle menstruel (Godfrey *et al.* 1981), et certaines crises potentiellement hormonodépendantes peuvent donc survenir à cette période. L'estradiolémie endogène augmente ensuite de nouveau au cours des premiers jours du cycle et la fin des règles coïncide en moyenne avec le rétablissement d'une estradiolémie supérieure à 60 pg/ml.

Des études récentes animales et humaines montrent que l'estradiol participe à la régulation de la vasomotricité, non seulement dans des organes cibles comme le sein et l'utérus, mais aussi dans l'avant-bras, le myocarde et le cerveau. Cette hormone exerce un effet vasodilatateur d'intensité différente selon la concentration plasmatique et le territoire vasculaire considéré. Dans la glande mammaire, elle induit une augmentation du diamètre et du débit artériels, directement dose-dépendante et sans seuil d'activité. Dans l'utérus, elle augmente aussi le diamètre et le débit artériels mais un effet maximal est obtenu avec une estradiolémie d'environ 70 pg/ml. Dans le myocarde et l'avant-bras, les concentrations physiologiques d'estradiol n'ont pas d'effets mesurables sur le diamètre et le débit artériels de base, mais régulent les réactions de vasodilatation au froid, à l'ischémie ou à l'acétylcholine. Chez des femmes normales, les réponses vasodilatatrices sont diminuées pendant la période périmenstruelle quand l'estradiolémie ne dépasse pas 40 pg/ml et elles sont optimales au milieu de la phase folliculaire quand l'estradiolémie dépasse 60 pg/ml (Hashimoto *et al.* 1995).

Les mécanismes d'action de l'estradiol sur la paroi artérielle sont probablement multiples et impliquent différents types de récepteurs dont certains non nucléaires. La synthèse et la demi-vie du monoxyde d'azote (NO) augmentent

parallèlement à la stimulation estrogénique. La concentration plasmatique des métabolites du NO s'élève significativement quand l'estradiolémie dépasse 80pg/ml chez la femme (Cicinelli *et al.* 1997). Cependant, l'effet vasodilatateur de l'estradiol, lié à une augmentation de l'activité NO, devrait logiquement favoriser la survenue de crises migraineuses. Il est donc vraisemblable que le déclenchement des crises menstruelles par la chute de l'estradiol en fin de cycle fait intervenir d'autres mécanismes.

### **Traitement des crises menstruelles**

Le traitement des migraines péri-menstruelles fait appel, soit aux traitements habituels des crises, soit aux traitements spécifiquement hormonaux.

#### ***Traitements des crises***

Les traitements des crises sont: les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les dérivés ergotés (tartrate d'ergotamine ou dihydroergotamine par voie nasale ou injectable), les agonistes sérotoninergiques 5HT 1 (triptans). Il a aussi été proposé d'utiliser quelques jours avant les règles des traitements prophylactiques antimigraineux: bêta-bloquants, méthysergide, inhibiteurs calciques, dihydroergotamine orale, anti-inflammatoires non stéroïdiens, mais leur efficacité n'a pas été établie par des essais contrôlés convaincants.

### **Traitements hormonaux**

Afin de limiter les conséquences des oscillations de l'estradiolémie, il a été proposé d'utiliser des anti-gonadotropes: progestatifs, estroprogestatifs, androgènes, anti-estrogènes, analogues de la LH-RH. Les résultats publiés concernent généralement de faibles effectifs inhomogènes, et le rapport bénéfice/risque est loin d'être établi. La chute des estrogènes apparaissant comme le facteur déclenchant des migraines péri-menstruelles, le traitement préventif le plus logique est l'estrogé-nothérapie. Alors qu'avec les estrogènes par voie orale ou par implants sous-cutanés il est difficile de trouver une dose efficace qui ne perturbe pas le cycle menstruel (Magos *et al.* 1983), plusieurs études ont démontré l'efficacité de l'estradiol par voie percutanée. Chez les femmes souffrant de migraines menstruelles pures et dont les cycles sont réguliers, l'estradiol en gel percutané à la dose de 1,5mg/jour a une bonne efficacité préventive lorsque le traitement est commencé 48 heures avant la date prévue de survenue de la migraine et poursuivi pendant les 7 jours suivants (de Lignières *et al.* 1986; Dennerstein *et al.* 1988). Il permet de maintenir l'estradiolémie moyenne aux environs de 70 pg/ml. Ces résultats favorables ne s'accompagnent pas de perturbation du cycle menstruel et sont compatibles avec l'eutrophie de l'endomètre utérin, du sein et des parois vasculaires, comme le

montre l'utilisation à long terme de traitements hormonaux substitutifs (de Lignières et Vincens 1997). Les résultats sont moins bons lorsque les migraines ne sont pas menstruelles pures, comme si l'hormonodépendance n'était alors que partielle. Les patchs transdermiques d'estradiol dosés à 50 µg d'estradiol ne sont pas supérieurs au placebo pour prévenir la migraine menstruelle dans deux études (Pfaffenrath 1993; Smits *et al.* 1993). La raison pourrait en être une dose trop faible d'estrogènes: le taux plasmatique minimal d'estradiol pour normaliser les réactions vasoactives et pour prévenir la crise cataméniale est probablement de 60 à 80 pg/ml, alors que le taux plasmatique moyen obtenu avec les patchs dosés à 50 µg reste souvent inférieur à 40 pg/ml (Dennerstein *et al.* 1988; MacGregor 1996). Cela paraît corroboré par une étude ouverte (Pradalier *et al.* 1994) qui trouve une meilleure efficacité préventive des crises menstruelles avec les patchs dosés à 100µg, donnant un taux plasmatique moyen d'estradiol de 74 pg/ml, qu'avec ceux dosés à 25 µg, donnant un taux de 23 pg/ml.

### **L'ovulation**

Certaines femmes rattachent leurs crises migraineuses à l'ovulation. Un tel lien, décrit dans quelques études anecdotiques (Reid 1983) n'apparaît généralement pas dans les enquêtes plus larges (Russell *et al.* 1996). La raison pourrait en être la brièveté de l'hypoestrogénie qui suit immédiatement le pic périovulatoire chez la majorité des femmes. Il reste cependant possible que certaines femmes aient une phase hypoestrogénique post-ovulatoire suffisamment prolongée pour déclencher une crise (Reid 1983).

### **La grossesse**

#### **Évolution de la migraine durant la grossesse et le post-partum**

L'amélioration de la migraine durant la grossesse est retrouvée par tous les auteurs. Elle concerne 55 à 90 % des migraineuses. Chez 10 à 20 % d'entre elles, les crises peuvent même disparaître complètement. Dans certaines enquêtes (Ekblom et Waldenling 1981; Bousser *et al.* 1990; Russell *et al.* 1996), les pourcentages d'amélioration sont comparables, qu'il s'agisse de migraine avec ou sans aura; dans d'autres, l'amélioration s'observe surtout pour les migraines sans aura (Somerville 1972b; Rasmussen et Olesen 1992).

L'amélioration, généralement plus marquée pendant les deux derniers trimestres de la grossesse, concerne surtout les femmes atteintes de crises péri-menstruelles avant la grossesse. La migraine peut aussi subsister ou, plus rarement, s'aggraver durant la grossesse (3 à 7 % des migraineuses). Il s'agit alors le plus souvent de migraines avec aura (Bousser *et al.* 1990). Enfin, il n'est pas exceptionnel qu'une maladie migraineuse, particulièrement avec aura, débute durant la grossesse.



L'existence de céphalées lors de la première semaine du post-partum est notée chez 30 à 40 % des femmes (Ekbohm et Waldenling 1981; Stein 1981). Elles sont d'autant plus fréquentes que les accouchées souffraient antérieurement de migraine et, plus particulièrement, de crises périmenstruelles. Ces céphalées surviennent avec un maximum de fréquence entre le troisième et le sixième jour du post-partum, et durent en moyenne de un à six jours. Leur cause n'est pas univoque: certaines correspondent vraisemblablement à des céphalées de tension contemporaines de la dépression du post-partum; d'autres sont décrites comme des crises de migraine vraies, avec ou sans aura, souvent moins sévères que celles dont souffraient les femmes avant leur grossesse. Cependant, la survenue de crises migraineuses répétées et particulièrement intenses dans les premiers jours, voire les premières heures, suivant l'accouchement n'est pas exceptionnelle, tant pour la migraine sans aura que pour la migraine avec aura. Elle a aussi été décrite dans un cas de migraine hémiplégique familiale (Dooling et Sweeney 1974). La maladie migraineuse peut également débuter durant le post-partum.

Les taux élevés d'estrogènes plasmatiques pendant la grossesse pourraient, au moins partiellement, expliquer l'amélioration fréquente de la migraine durant cette période, et leur chute, la recrudescence des crises en post-partum. D'autres explications ont été proposées, comme la variation du métabolisme de la sérotonine et du taux des endorphines plasmatiques durant la grossesse (Sicuteri 1980).

### **Migraine et devenir de la grossesse**

Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse d'une corrélation entre migraine et hypertension gravidique. Trois études sur quatre concluent positivement (Rotton *et al.* 1959; Moore et Redmann 1983; Marcoux *et al.* 1992), la quatrième négativement (Wainscott et Volans 1978). Les études les plus anciennes comportent des biais méthodologiques importants. L'étude la plus récente (Marcoux *et al.* 1992), effectuée avec la méthodologie la plus précise, trouve une corrélation significative entre une histoire récente de migraine et une hypertension induite par la grossesse, qu'il s'agisse d'éclampsie ou d'hypertension gravidique. Il faut cependant noter que les critères de définition de l'IHS pour le diagnostic de migraine n'ont pas été utilisés dans ce travail.

### **Traitement de la migraine pendant la grossesse**

Si le traitement de la migraine est plus rarement indiqué pendant la grossesse, compte tenu de l'amélioration fréquemment observée, il se complique des problèmes que pose toute prescription médicamenteuse durant cette période. Pour de nombreux produits, les données concernant les risques potentiels concernant la grossesse, l'accouchement et l'allaitement sont incomplètes. Si 74 les crises migraineuses sont peu sévères, il est préférable de privilégier les

méthodes non médicamenteuses (relaxation, *biofeedback*). Lorsque les médicaments de crise s'avèrent nécessaires, on propose d'abord le paracétamol, puis en cas d'échec, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, sauf durant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. Le problème du traitement de fond se pose plus rarement. En cas d'échec des méthodes non médicamenteuses, on peut utiliser, dans un premier temps, un bêta-bloquant (propranolol ou métoprolol) sauf s'il s'agit de migraines avec aura car des aggravations ont alors été décrites (Massiou et Bousser 1995).

### **Migraine et contraception orale**

La prise de contraceptifs oraux peut modifier le cours d'une maladie migraineuse préexistante (Kudrow 1975; Ryan 1978). Une aggravation de la fréquence ou de la sévérité des crises est observée dans 15 à 50 % des cas. Le plus souvent, les crises sont limitées à la semaine d'interruption du contraceptif pendant laquelle se produit un effondrement de la stimulation estrogénique souvent plus brutal qu'au cours d'un cycle spontané. Trente à 40 % des migraineuses ne notent aucune modification de leurs crises sous pilule, certaines constatent même une amélioration. Une maladie migraineuse peut débuter durant la prise de contraceptifs oraux, le plus souvent, dès les premiers cycles, plus rarement, après une utilisation prolongée. L'arrêt des contraceptifs n'apporte pas toujours une amélioration immédiate des migraines qui persistent parfois sous forme de crises péri-menstruelles. Aucune étude comparative sur des populations importantes ne permet aujourd'hui de connaître l'influence moyenne du contenu en estrogène et en progestatif des pilules sur le cours de la maladie migraineuse. Comme pour les traitements antimigraineux, il faut rechercher, cas par cas, la meilleure adaptation individuelle.

Plusieurs études récentes (Lidegaard 1995; Tzourio *et al.* 1995; Carolei *et al.* 1996) aboutissent à la conclusion que la migraine est un facteur de risque d'accident ischémique cérébral chez les femmes de moins de 45 ans. Le risque relatif se situe entre 3,5 et 4,3. Il est environ deux fois plus élevé chez les femmes souffrant de migraines avec aura que chez celles qui n'ont que des migraines sans aura (Tzourio *et al.* 1995). L'association migraine-tabac (> 20 cigarettes par jour) représente un risque relatif de 10,2 dans l'étude de Tzourio, et l'association migraine-contraceptifs oraux un risque de 13,9. Le risque absolu d'accident ischémique cérébral reste néanmoins très bas: chez une femme jeune, il est d'environ 10/100 000 femme-année, 6/100 000 chez les non-migraineuses et 19/100 000 chez les migraineuses. La contraception orale est, par elle-même, un facteur de risque d'accident ischémique cérébral. Ce risque est d'autant plus faible que le contenu en estrogène de la pilule est bas. Dans une étude cas-témoins (Lidegaard 1993), ce risque est diminué d'un tiers (risque relatif: 1,8) pour les pilules contenant 30-40µg d'estrogène par rapport à celles en contenant 50 µg (risque relatif: 2,9). Les pilules progestatives pures n'augmentent pas le risque

d'accident ischémique cérébral dans cette étude. Il y a donc une relative opposition entre la nécessité de maintenir une dose suffisante d'éthinyl-estradiol pour prévenir les crises migraineuses et le souci d'abaisser ou même de supprimer la partie estrogénique du contraceptif pour prévenir les accidents thrombo-emboliques. Le risque relatif ne s'accroît pas avec l'âge, mais le risque absolu est multiplié par 10 de 20 à 40 ans.

Compte tenu des chiffres très faibles de risque absolu d'accident ischémique cérébral chez les femmes jeunes, la migraine ne représente pas une contre-indication à la contraception orale, sous réserve de quelques règles de prudence:

- une migraineuse sous estro-progestatifs ne devrait pas fumer;
- en cas d'aggravation des migraines sous pilule, en particulier des crises avec aura, il est souhaitable d'interrompre les estro-progestatifs.

Le traitement des migraines chez une femme sous pilule ne diffère pas du traitement habituel. Lorsque les crises sont péri-menstruelles pures, l'estradiol percutant est particulièrement facile à utiliser car la date de la crise est habituellement connue de façon précise (de Lignières 1991). Dans la plupart des cas, l'estradiol est prescrit durant la semaine d'arrêt de la pilule. L'utilisation ininterrompue du contraceptif, 28 jours sur 28, entraîne rapidement des métrorragies chez un nombre important d'utilisatrices (Sulak *et al.* 1997).

## **La ménopause**

La prévalence de la migraine décroît avec l'âge, dans les deux sexes, mais le sex-ratio de la migraine est encore de 2,5 femmes pour 1 homme après 70 ans (Stewart *et al.* 1992). Il est classique de dire que la migraine s'aggrave juste avant et au moment de la ménopause, et s'améliore ensuite. Les résultats des études épidémiologiques sont contradictoires, sans doute en raison de la grande variabilité inter-individuelle de l'amplitude des oscillations estrogéniques dans les années qui précèdent et suivent l'arrêt des règles. Dans des publications anciennes, aucun changement de la maladie migraineuse n'a été retrouvé après la ménopause dans plus de 50 % des cas. Dans une étude plus récente, 67 % des migraineuses âgées en moyenne de 56 ans estiment que la ménopause spontanée a fait disparaître ou, au moins, a considérablement amélioré les crises (Neri *et al.* 1993). Le traitement hormonal substitutif de la ménopause a un effet variable sur la migraine, qui peut être aggravée, améliorée ou inchangée (Silberstein et Merriam 1991). Lorsque l'hormonothérapie substitutive aggrave la maladie migraineuse, diverses stratégies ont été empiriquement proposées: réduire la dose de progestatifs, changer le type d'estrogène, de progestatif, augmenter la dose d'estrogène, traiter en continu lorsque les crises surviennent durant la période d'arrêt de l'estrogène.

## **Conclusion**

Tous les événements hormonaux de la vie de la femme peuvent modifier le cours de la maladie migraineuse. La chute des estrogènes en fin de cycle apparaît comme le facteur déclenchant principal des migraines pérимenstruelles. Son mécanisme d'action reste hypothétique. Aucune étude épidémiologique ne permet de savoir si certaines pilules, qui incorporent le même estrogène à diverses doses et différents progestatifs synthétiques, ont une influence plus favorable que d'autres sur l'évolution de la maladie migraineuse. Il en est de même pour les différents traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Il faut donc, comme pour les traitements antimigraineux, rechercher pour chaque femme les doses et les séquences optimales. Des études récentes montrent que la migraine représente un risque d'accident ischémique cérébral les femmes jeunes. Ce risque est faible en chiffre absolu, mais invite à certaines précautions: proscrire le tabac en cas d'association à la pilule et interrompre les estro -progestatifs en cas d'aggravation importante des migraines.

## **Psychopathologie et migraine**

La question de la psychopathologie de la migraine regroupe trois aspects différents qu'il convient de bien distinguer. Le premier de ces aspects concerne la psychiatrie proprement dite: existe-t-il une comorbidité entre certains troubles psychiatriques et la migraine ? Si tel est le cas, peut-on actuellement en inférer certains modèles étiologiques ? Nous envisagerons tout particulièrement les troubles affectifs, troubles de l'humeur et troubles anxieux pour lesquels il existe une littérature récente et relativement satisfaisante sur le plan méthodologique. Le deuxième aspect concerne la psychologie des migraineux, c'est-à-dire, non plus l'étude des rapports existant entre la migraine et la pathologie mentale, mais l'étude de certaines structures psychologiques (non pathologiques au sens proprement psychiatrique) chez les migraineux. Beaucoup de choses ont été écrites à propos d'une éventuelle personnalité des migraineux. Il convient donc de réfuter par l'examen de la littérature les modèles de personnalité non étayés dans le cas des migraineux. Enfin, nous nous contenterons d'effleurer le troisième aspect qui concerne les modèles psychopathologiques, psychosomatiques, psychodynamiques et les modèles comportementalo-cognitivistes.

## **Migraines et troubles psychiatriques**

Il existe une littérature abondante et ancienne concernant la présence de troubles anxieux et dépressifs chez les migraineux (Moersch 1924): “ la plainte la plus fréquente est une dépression modérée avec apathie, somnolence, fatigue, manque d'énergie et anxiété ”.

Depuis, les troubles psychiatriques ont fait l'objet de classifications, et des critères diagnostiques précis ont été validés. Les deux principales classifications actuellement utilisées sont la 10<sup>e</sup> révision de la classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la santé, CIM-10 (1993) et la 4<sup>e</sup> version du manuel de l'American Psychiatric Association, DSM-IV (1994). Ainsi, les études dont la méthodologie peut être considérée comme satisfaisante devront se référer, en ce qui concerne la migraine, aux critères de l'International Headache Society, IHS (Headache classification committee 1988), et en ce qui concerne les troubles psychiatriques, à la CIM-10 ou au DSM-IV.

D'autres exigences concernent la population parmi laquelle se fait le recrutement. En effet, d'excellents arguments permettent de penser que les patients migraineux consultant dans les centres spécialisés ne sont pas représentatifs de la population migraineuse générale et présentent un excès de risque quant à la pathologie psychiatrique: Stewart et coll. (1989), dans un échantillon de 10 000 personnes de la population générale interrogées par téléphone, remarquent que, chez les migraineux, le risque d'avoir un trouble panique est significativement associé au fait de consulter un médecin pour une migraine. Les problèmes méthodologiques qui se posent dans les études d'association entre migraines et autres troubles ont été développés dans cet ouvrage (voir chapitre 1). Il est possible qu'en ce qui concerne la comorbidité psychiatrique, le “ biais d'évaluation de l'exposition ” soit particulièrement important, les patients qui présentent des troubles affectifs sur déclarant les douleurs par rapport au reste de la population. L'intérêt des travaux effectués avec des hétéroquestionnaires et de façon prospective est donc ici tout à fait remarquable.

### **Migraine et troubles de l'humeur**

Deux études prospectives effectuées sur de larges échantillons de population générale sont actuellement publiées. A partir d'une population de 457 jeunes Zurichois interviewés en 1978 puis trois ans et huit ans plus tard, Merikangas et Angst (1990) présentent la prévalence à 1 an des troubles psychiatriques chez les 61 migraineux de cette cohorte. Il faut noter un pourcentage de perdus de vue assez bas (23 %) pour la durée de suivi. Le diagnostic de migraine n'est pas fait en fonction des critères IHS. Le diagnostic psychiatrique est porté en fonction des critères DSM III et RDC. Breslau et Davis (1993) suivent, pendant 24 mois, une cohorte de 1 007 personnes comprenant 128 migraineux. Dans cette dernière étude, le diagnostic psychiatrique est porté selon les critères du DSM III-R par un entretien structuré (Tableau 2 -II).

Après un suivi de 3,5 ans, Breslau (1992) a étudié la prévalence des tentatives de suicide dans leur population. Le risque de suicide est augmenté chez les

migraineux, même en l'absence de syndrome dépressif associé, surtout chez les migraineux avec aura (Tableau 2-III).

Tableau 2-II Comparaison des risques relatifs concernant la pathologie dépressive chez les migraineux de deux cohortes

	Merikangas et Angst (1990) Prévalence à 1 an OR (IC)	Breslau et Davis (1993) Suivi de 14 mois OR (IC) ajusté sur le sexe
Dysthymie	NS	<i>l</i>
Dépression brève récurrente	NS	<i>l</i>
Épisode dépressif majeur	2,2 (1,1-4,8)	4,5 (3-6,9)
Manie	NS	<i>l</i>
Trouble bipolaire atténué	2,9 (1,1-8,6)	<i>l</i>

OR : odds ratio  
IC : intervalle de confiance

Tableau 2-III Risques relatifs concernant les gestes suicidaires ajustés sur le sexe et la comorbidité psychiatrique (Breslau 1992)

	Dépression - OR (IC)	Dépression + OR (IC)
Migraine -	<i>l</i>	7,6(3,4-16,8)
Migraine +	3 (1,2-8,0)	16,2(6,7-39,4)
Aura -	2,7 (0,7-9,5)	10,9(3,1-38,6)
Aura +	4,3(1,2-15,7)	23,2(6,4-63,8)

OR : odds ratio  
IC : intervalle de confiance

### Migraine et troubles anxieux

L'association entre migraine et anxiété avait été remarquée par d'anciens auteurs. Récemment, cette association a été confirmée par les deux études précédemment citées.

Le trouble panique a fait l'objet d'une étude supplémentaire en population générale (Stewart *et al.* 1989), dont les résultats vont dans le même sens que les deux précédentes: les personnes atteintes d'un trouble panique présentent de façon statistiquement significative plus de risque que les personnes sans trouble panique d'avoir eu une crise de migraine durant la semaine précédant l'interview (OR = 6,97 pour les hommes et 3,04 pour les femmes). Cet excès

**Tableau 2-IV Comparaison des risques relatifs concernant la pathologie anxieuse chez les migraineux de deux cohortes**

	Merikangas et Angst (1990) Prévalence à 1 an OR (IC)	Breslau et Davis (1993) Suivi 14 mois OR (IC) ajusté sur le sexe
Trouble panique	3,3(0,8-13,8)	6,6(2,2-13,9)
Trouble obsessionnel compulsif	/	5,1(2,3-11,2)
Trouble anxiété généralisé	5,3(1,8-15,8)	5,7(2,7-12,1)
Phobies	2 (0,9-4,3)	2,8 (1,5-3,3)

OR : odds ratio  
IC : intervalle de confiance

de risque est également retrouvé pour les autres céphalalgiques, modérant ainsi la spécificité de l'association.

Enfin, Merikangas et Angst (1990) ont tenté d'évaluer le poids relatif de ces différentes pathologies dans un modèle de régression linéaire prédicteur du risque de migraine. Le sexe et la présence ou l'absence d'un trouble anxiété généralisé sont les seules variables prédictives entrant dans le modèle. Aussi, selon les auteurs, les troubles dépressifs et paniques seraient associés à la pathologie migraineuse par l'intermédiaire d'une forte comorbidité avec le trouble anxiété généralisé.

### Facteurs étiologiques

Pour préciser la nature du lien unissant troubles anxieux, dépressifs et migraine, Merikangas (1994) a recherché, grâce au suivi prospectif de leur cohorte sur 8 ans, la chronologie de la survenue de ces différents troubles. Dans la majorité des cas, la survenue des troubles anxieux précède la survenue de la migraine qui, elle-même, précède la survenue de la maladie dépressive. Ces données sont en partie contradictoires avec celles de Breslau et Davis (1993) qui trouvent un risque de comorbidité bidirectionnel entre migraine et troubles dépressifs. Ainsi, il semble difficile de penser que de simples liens de causalité unissent les troubles affectifs et la migraine. La dépression n'est probablement pas la simple conséquence d'une affection douloureuse chronique, la migraine; la migraine n'est pas la conséquence d'un trouble anxieux chronique.

Les facteurs étiologiques communs entre ces troubles pourraient être environnementaux, biologiques, génétiques. La littérature proposant d'éventuels facteurs environnementaux communs concerne le stress et les événements de vie. Il s'agit toujours d'études rétrospectives qui n'explorent donc que les attributions causales des individus pour la maladie. L'existence d'éventuels

facteurs biologiques communs à la migraine et aux troubles affectifs a, quant à elle, donné lieu à une littérature aussi abondante que simpliste sur la sérotonine. Il semble pourtant que la sérotonine ayant un rôle modulateur ubiquitaire, l'existence modifications des paramètres sérotoninergiques communes à ces affections ne constitue pas un élément de réponse, pas plus que l'utilisation, dans l'ensemble de ces troubles, de traitements à cible sérotoninergique. Enfin la présence d'une éventuelle transmission familiale a été explorée par Merikangas et coll. (1993a). La méthodologie de leur travail ne discrimine pas les facteurs environnementaux des facteurs génétiques. De toutes façons, les auteurs ne retrouvent pas de risque accru de transmission croisée entre troubles anxio-dépressifs et migraine.

**Tableau 2-V Association familiale entre migraine et troubles anxieux/dépressifs**

Patient	Parent	
	Migraine + RR (IC)	Anxiété/dépression + RR (IC)
Migraine +	3,2 (1,7-5,8)	1,2 (0,7-2,8)
Anxiété/dépression +	1,5(1,87-2,7)	2,1(1,25-3,45)

RR : risque relatif  
IC : intervalle de confiance

Ainsi, il semble que les études récentes confirment la fréquence de l'association migraine et trouble anxieux/trouble dépressif décrite par les neuropsychiatres d'antan ! Pourtant, l'obscurité persiste quant aux raisons de cette association.

### **Migraine et abus de substances à effet psychotrope**

Un risque accru d'abus de substances psychoactives a été retrouvé chez les migraineux, qu'il s'agisse d'antalgiques, de nicotine, de drogues illicites (l'effet de la cocaïne sur la crise de migraine consiste en un soulagement suivi par une récurrence). Pour Breslau et Davis (1993) les migraineux ont un risque 2,2 fois plus important que les non-migraineux de présenter une dépendance à la nicotine ou un abus de substances illicites. D'après les données des consultations spécialisées, on évalue que 0,5 à 1 % des migraineux souffrent de céphalées induites par l'abus de substances antalgiques (Diener et Tfelt-Hansen 1993), un pourcentage probablement surévalué par rapport à l'ensemble des migraineux. Les patients souffrant, à la fois, de céphalées de tension et de migraines semblent les plus exposés. Il existe peu de données récentes et non empiriques qui permettent de mieux connaître ces patients, de définir d'éventuels facteurs prédictifs de ce risque. Plusieurs auteurs ont décrit un profil de



personnalité plus pathologique que celui des migraineux mais il existe également des travaux montrant le contraire. Il est certain que ces patients présentent des remaniements de leur vie affective et sociale en rapport avec la menace continue d'un sevrage douloureux. Avoir en permanence à disposition des antalgiques devient une nécessité. Certains antalgiques ont des effets psychotropes lorsqu'ils sont pris en grande quantité (noramidopyrine), certaines préparations antalgiques contiennent des produits directement psychotropes (codéine, caféine...) pouvant induire à eux seuls des symptômes de sevrage. L'ensemble de ces éléments a permis à certains auteurs de rapprocher de la toxicomanie la migraine compliquée de céphalées quotidiennes avec abus médicamenteux (Henry *et ai.* presse). Evaluer, parmi ces patients, l'existence d'une comorbidité accrue pour les troubles affectifs pourrait également se révéler intéressant, surtout lorsque l'abus médicamenteux est de survenue récente et relativement rapide. Le facteur événementiel a bien entendu été imputé à la dérive conduisant à l'abus médicamenteux. Aucune étude ne prouve quoi que ce soit dans ce domaine.

### **Migraine et traits de personnalité**

La personnalité des migraineux a fait couler beaucoup d'encre. En 1934, Touraine et Draper écrivaient que “ les migraineux sont mesurés, hésitants, anxieux, perfectionnistes, sensibles à la critique et profondément frustrés sur le plan émotionnel. Ils manquent de chaleur, ont du mal à établir des contacts. ” En 1937, les migraineux étaient décrits par Wolff sous des traits peu flatteurs: “ les migraineux sont rigides, contraints, perfectionnistes, ambitieux, concurrentiels, ils éprouvent un ressentiment permanent et sont incapables de déléguer les responsabilités. Ils ont des relations perturbées avec leurs parents, restent distraits et tentent de dominer leur entourage familial. L'obéissance et la subordination apparentes cachent une inflexibilité; un calme apparent, des tensions cachées. ” En dépit de leur empirisme, ces descriptions ont été bien souvent accréditées et de nombreux auteurs se sont essayés à démontrer cette légendaire rigidité, le perfectionnisme ou l'agressivité refoulée des migraineux. Ainsi les études sur le sujet ont-elles foisonné. Dans la grande majorité des cas elles ne démontrent rien car elles contiennent de nombreux biais: sélection du groupe, absence de groupe contrôle, utilisation d'instruments d'étude de la personnalité validés en population psychiatrique et non en population générale comme le MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory), interaction de l'âge, du sexe et surtout, de la pathologie auxio-dépressive comorbide non contrôlée. Outre le MMPI, l'instrument le plus utilisé a été l'EPQ (Eysenk Personality Questionnaire) qui explore la personnalité selon deux axes: *extraversion/introversion* *neuroticism/emotional stability*. Il s'agit là d'une perspective dimensionnelle. chaque dimension est un axe allant du normal au pathologique. Il ne s'agit donc pas de repérer des entités pathologiques comme cela est l'objet de la

psychiatrie mais de caractériser des personnalités globalement normales. Il faut distinguer ces simples traits de caractère de la pathologie de la personnalité telle qu'elle est envisagée par la Posologie psychiatrique (axe II du DSM IV) et qui représente un trouble mental proprement dit.

Nous ne présenterons ici que les résultats obtenus à partir d'échantillons de population générale ou équivalents.

La première étude réalisée selon ces critères date de 1973. Henryk Gutt et Rees (1973) ont étudié une population de 1 859 fonctionnaires parmi lesquels ils retrouvèrent 100 migraineux. Les migraineux comparés aux témoins appariés en fonction du sexe, de l'âge et du grade professionnel, présentaient de façon significative des scores de "neuroticisme" plus élevés. Quatre études ont été réalisées en population générale avec les critères IHS. Les résultats confirment ceux de Henryk-Gutt et Rees (1973) et sont résumés dans le tableau 2 -VI.

**Tableau 2-VI Étude de personnalité chez les migraineux; recrutement en population générale (d après Sriberstein et ai. 1995)**

Auteurs	Échantillons	Instruments	Résultats
Brandt et al. 1990	162 migraineux 162 contrôles appariés âge et sexe 12-29 ans	EPQ	Score « neuroticisme » M > T p < 0,05
Rasmussen 1992	77 migraineux + mixtes 167 céphalées de tension 496 contrôles	EPQ	Score « neuroticisme » M et Ceph T. > T p < 0.05 faux si migraineux purs
Merikangas et al. 1993	11 migraineux 91 mixtes 63 céphalées de tension 496 témoins	FPI SCL 90	M > autres sur nervosité, dépressivité, inhibition, rigidité M > autres sur sommatisation (SCL 90)
Breslau et Andreski 1995	128 migraineux 671 témoins	EPQ	M > T « neuroticisme » même lorsque contrôle sur sexe et axe I dépression et anxiété

M : migraineux  
T : témoins appariés (témoins)  
Ceph T : céphalées de tension

Étant donné que l'importante comorbidité existant entre migraines et troubles affectifs est un facteur confondant, Breslau et Andreski (1995) ont analysé leurs données en contrôlant l'interaction due aux troubles anxieux et aux troubles dépressifs. Le résultat montre que l'élévation plus importante du score de "neuroticisme" chez les migraineux n'est pas due à cette comorbidité.

L'étude de Rasmussen (1992) montre que les patients avec une migraine pure ne se différencient pas du reste de la population contrairement aux patients souffrant de céphalées de tension et aux patients souffrant de migraines associées à des céphalées de tension. L'ensemble de ces patients a un score de " neuroticisme " augmenté. C'est donc le fait d'avoir des céphalées de tension qui est discriminant pour l'obtention d'un score de " neuroticisme " élevé.

Merikangas et coll. (1993b) ont comparé aux témoins les scores des migraineux de la cohorte de Zürich à l'aide du Fribourg Personality Inventory (FPI) et de la Symptoms Checklist à 90 items (SCL 90). Seuls, les migraineux avec aura se différencient des témoins de façon statistiquement significative sur les scores de nervosité, dépressivité, rigidité, inhibition (FPI). L'échelle somatisation du SCL 90 différencie, quant à elle, l'ensemble des migraineux du reste de la population.

Une seule étude a été menée en population de médecine générale avec le MMPI. Un échantillon de 82 migraineux y est comparé à 230 céphalalgiques et à 60 témoins (Dieter et Swerdlow 1988). Les migraineux et les céphalalgiques obtiennent des scores supérieurs aux témoins aux sous-échelles hypochondrie (Hy), dépression (D) et hystérie (Hs), l'élévation de ces trois sous scores constituant ce que l'on nomme classiquement la " triade névrotique ". Les migraineux n'atteignent sur aucune sous-échelle un score considéré comme pathologique en valeur absolue (note seuil).

De très nombreuses études ont été réalisées à l'aide du MMPI dans des populations de consultants en centre spécialisé. Les résultats, analysés en détail dans la revue de Silberstein et coll. (1995), confirment les données obtenues à partir de la population générale, à savoir, une augmentation des scores Hy, D, Hs chez les migraineux sans atteinte des notes du seuil pathologique. Chez les patients souffrant de céphalées mixtes, l'élévation de ces trois scores est plus marquée. Enfin, l'influence du sexe sur les notes obtenues à ces échelles, Hy, D, Hs, est mise en évidence dans plusieurs études.

Certains auteurs ont tenté d'appliquer la typologie A, B, C des personnalités aux patients souffrant de migraines. Si le type A est validé par une étude prospective comme prédicteur du risque vasculaire et associé à l'HTA (Friedman et Roseman 1974), les types B et C sont très peu documentés. Hicks et Campbell (1983) ont trouvé une fréquence plus élevée de type A que de type B dans une population d'étudiants migraineux. Les critères diagnostiques ne sont pas rigoureux et l'étude n'a pas été répliquée.

## **Migraine et psychopathogénie**

### **Théories psychosomatiques**

La médecine dite psychosomatique a l'ambition d'abolir le hiatus psychésoma, et de tenir compte des émotions et des conflits dans le déclenchement

des maladies organiques. Elle est parfois définie comme l'exploration de l'inconscient de ce type de malades. Cette approche déjà ancienne a été développée surtout par les psychanalystes. Elle a inspiré de nombreux travaux. Le modèle de l'hystérie de conversion et de “ l'enfouissement des symptômes ” était alors prévalent. On rappellera Alexander et l'école de Chicago, qui recherchaient le symbolisme dans le choix de l'organe malade. Au contraire, “ l'école de Paris ”, avec Marty, M'Uzan, David, etc. a développé le concept de “ pensée opératoire ”, avec une restriction des activités symboliques et une carence de l'imaginaire. Le fonctionnement psychique, rivé au concret, purement opératoire, rend les défenses habituelles, le recours au symbolique et à l'imaginaire impossibles. En cas de conflit intra-psychique, cette incapacité va en quelque sorte être la cause d'un débordement d'énergie destructrice sur le corps alors que l'individu ne perçoit aucun affect négatif. Dans les années 1970, Sifneos a tenté d'opérationnaliser ce concept, en définissant “ l'alexithymie ” qui rend compte de l'incapacité, non seulement à exprimer verbalement, mais aussi à éprouver et à se représenter ses propres émotions. Si la théorie psychosomatique ne peut être prouvée ni réfutée, des échelles mesurant l'alexithymie ont été validées dans des populations atteintes de troubles réputés être à déterminant “ psychosomatique ”. En 1982, une étude a été ainsi menée parmi 99 migraineux consultants de services spécialisés par Andrasik et coll. ( 1982 ). Aucune différence statistiquement significative ne caractérise ces patients par rapport au groupe contrôle. Les autres études concernant ce sujet incluent de façon indifférenciée des céphalalgiques, sans préciser les critères diagnostiques utilisés.

### **Approche métapsychopathologique**

Freud, qui était lui même migraineux, s'intéressa très tôt à la migraine. Il écrivit en 1896 dans une lettre à Wilhelm Fliess: “... On serait, d'après cela, tenté de croire que la migraine est une réaction toxique provoquée par les substances sexuelles excitantes, quand celles-ci ne peuvent trouver de débouché satisfaisant. Il s'y ajoute peut-être aussi le fait d'une susceptibilité particulière de certaine voie de conduction dont la topographie reste encore à déterminer. Chercher quelle est cette voie revient à chercher la localisation de la migraine... ”. Dès lors, se dessine la théorie de la conversion que Freud appliquera par la suite aux quelques cas de migraineuses dont il a décrit l'analyse. Adopter ce point de vue suppose que l'on abandonne résolument la perspective d'un recueil de données objectives et d'un traitement statistique de ces données. Ici, la vérité du sujet est purement individuelle. On renonce à l'étude rationnelle d'une majorité d'individus comme le fait la psychologie quantitative. La signification des symptômes est individuelle, elle s'inscrit dans le cadre d'une vérité propre à chacun, non reproductible. La douleur prend un sens symbolique lorsqu'elle est reliée à la trajectoire psychique d'un individu, c'est-à-dire à l'histoire de sa maturation affective.

## **Théories cognitive comportementales. Psychologie de la santé**

Les théories cognitivo-comportementales trouvent dans le domaine de la psychologie de la santé un terrain d'application. Cette discipline récente se définit comme l'étude rationnelle des facteurs psychologiques, sociologiques, biologiques, qui interviennent dans l'apparition et l'évolution des pathologies psychosomatiques. Au delà des facteurs situationnels, les événements de vie, on insiste sur des concepts tels que le stress et le *copine* (c'est-à-dire les stratégies d'affrontement et d'adaptation à l'adversité) comme modérateurs de la santé et de la maladie (Bruchon-Schweitzer et Dantzer 1994).

Le stress quotidien comme déclencheur de crises de migraine a été étudié par plusieurs auteurs, à l'aide de questionnaires administrés dans de grands échantillons de patients. Il n'est pas certain que dans ces études, utilisant des instruments non validés, les patients mettent les mêmes notions sous des mots tels que stress, émotion, irritation, anxiété... Pourtant ces " items psychologiques " sont fréquemment mentionnés par les patients (Arena et al. 1984; Kohler et Hairmerl 1990; Rasmussen 1992). Il reste qu'il est impossible de différencier à travers ces travaux s'il s'agit d'affect déclenchant la crise ou des symptômes psychiques de l'aura.

L'étude des conséquences d'un stress expérimental a été réalisée chez des migraineux et on a étudié si leur mode de *copine* face à ce stress influait sur des paramètres vasomoteurs (Krôner-Herwig et al. 1993). Les résultats de cette étude sont négatifs.

Finalement, la meilleure validation des théories faisant intervenir le stress dans la survenue des migraines est l'impact positif que les diverses techniques comportementales cognitives ont sur les patients. Les modalités thérapeutiques les plus utilisées sont la relaxation avec ou sans *biofeedback* (Andrasik 1996; Reid et McGrath 1996). Cet aspect thérapeutique est développé plus loin dans cet ouvrage (voir chapitre 6).

### **Conclusion**

Au terme de cette revue de la littérature, il semble exister une comorbidité réelle entre troubles anxieux, troubles dépressifs et migraine. S'il existe de très nombreux travaux peu acceptables sur le plan méthodologique, en revanche, de récentes études prospectives et en population générale confirment les observations des anciens auteurs.

Les raisons d'une telle comorbidité restent peu claires et l'on ne peut actuellement faire la preuve de facteurs situationnels, environnementaux, biologiques ou génétiques communs. Il est possible que les patients souffrant de

céphalées mixtes (migraine + céphalée de tension) et ceux souffrant de migraines compliquées de céphalées quotidiennes avec abus d'antalgiques représentent une population particulière sur le plan de la comorbidité avec les troubles affectifs. Les données de la littérature restent succinctes dans ce domaine.

Si depuis le début du siècle les auteurs insistent sur la présence de traits de caractère spécifiques aux migraineux, aucune étude moderne ne met en évidence autre chose qu'une élévation non pathologique de la triade névrotique au MMPI et une inflation du score de " neuroticisme " au EPQ. Ces éléments sont très peu spécifiques, susceptibles d'être retrouvés dans de nombreuses maladies chroniques et ne sont, en aucun cas, le reflet d'une personnalité pathologique.

Les tentatives de modélisation de la théorie psychosomatique, par le développement du concept d'alexithymie, n'ont pas donné de résultat notable dans le domaine de la migraine. Enfin, la place du stress, l'influence des modes de *coping* n'ont, pour le moment, pas de meilleure validation que l'efficacité des techniques comportementalo-cognitives pour le traitement des migraines.

Au total, un dépistage systématique des troubles anxieux et de l'humeur devrait être effectué chez les migraineux consultants, ceux-ci semblant tout particulièrement à risque en ce qui concerne une telle comorbidité. Ainsi, que cela soit dans le cadre du diagnostic et du traitement de troubles affectifs ou dans le cadre d'une thérapie cognitive comportementale focalisée sur les techniques de relaxation et de gestion du stress, l'intervention de psychologues ou de psychiatres est souhaitable dans les centres spécialisés.

## REFERENCES

ABUH-ARAFEH I, RUSSELL G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *Br Med J* 1994 309: 765-769

ABU-ARAFEH I, RUSSELL G. Paroxysmal vertigo as a migraine equivalent in children: a population-based study. *Cephalgia* 1995a 15: 22-25

ABU-ARAFEH I, RUSSELL G. Prevalence and clinical features of abdominal migraine compared with those of migraine headache. *Arch Dis Child* 1995b 72: 413-417

ADLER SM, ADLER CS. Ten year followup with control group using psychotherapy and physiological feedback for migraine. *Headache* 1984 24: 167

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. DSM-IV, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington D.C., 1994

AMERY W, VANDENBERGH V. What can precipitating factors teach us about the pathogenesis of migraine ?. *Headache* 1987 27: 146-150

- ANDERMANN F. Clinical features of migraine epilepsy syndromes. In F. Andermann, E. Lugaresi (Eds): *Migraine and epilepsy*. Boston, Butterworth. 1987, pp. 3-30
- ANDRASIK F. Behavioral management of migraine. *Biomed Pharmacother* 1996 50: 58-63
- ANDRASIK F, BLANCHARD EB, ARENA JG, TEDERS SJ, TEEVAN RC, RODICHOK LD. Psychological functioning in headache sufferers. *Psychosom Med* 1982 44: 171-182
- ARENA JG, BLANCHARD EB, ANDRASIK F. The role of affect in the etiology of chronic headache. *J Psychosom Res* 1984 28: 79-86
- BEHRMAN S. Migraine as a sequela of blunt head injury. *Injury* 1977 9: 74-76
- BLANCHARD ER, APPLEBAUM KA, GUARNIERI P, MORRILL B, DENTINGER MP. Five year prospective follow up on the treatment of chronic headache with biofeedback and/or relaxation. *Headache* 1987 27: 580-583
- BLAU JN. Preventing migraine: a study of precipitating factors. *Headache* 1988 28: 481-483
- BLAU JN. Migraine with aura and migraine without aura are not different entities. *Cephalalgia* 1995 15: 186-190
- BLAU JN, DIAMOND S. Dietary factors in migraine precipitation: the physician's view. *Headache* 1990 30: 172
- BLAU JN, MACGREGOR EA. Migraine and the neck. *Headache* 1994 34: 88-90
- BOGOUSLAVSKY J, REGLI F, VAN MELLE G, PAYOT M, USKE A. Migraine Stroke. *Neurology* 1988 38: 223-227
- BOUSSER MG, BARON JC. Migraines et algies vasculaires de la face. Editions Sandoz, 1979
- BOUSSER MG, RATINAHIRANA H, DARBOIS Y. Migraine and pregnancy. A prospective study in 703 women after delivery. *Neurology* 1990 40 (Suppl 1): 437
- BRANDT J, CELENTANO D, STEWART WF, LINET M, FOLSTEIN MF. Personality and emotional disorder in a community sample of migraine headache sufferers. *Am J Psychiatr* 1990 147: 303-308
- BRESLAU N. Migraine, suicidal ideation, and suicide attempts. *Neurology* 1992 42: 392-395
- BRESLAU N, ANDRESKI P. Migraine, personality and psychiatric comorbidity. *Headache* 1995 35: 382-386
- BRESLAU N, DAVIS GC. Migraine, physical health and psychiatric disorder: A prospective epidemiologic study in young adults. *J Psychiatr Res* 1993 27: 211-221
- BRUCHON-SCHWEITZER M, DANTZER R. *Introduction à la psychologie de la santé*. Presses Universitaires de France, Paris, 1994, 220 p
- CAPLAN L, CHEDRU F, LHERMITTE F, MAYMAN C. Transient global amnesia and migraine. *Neurology* 1981 31: 1167-1170

- CAROLEI A, MARINI C, DE MATTEIS G. History of migraine and risk of cerebral ischemia in young adults. *Lancet* 1996 347: 1503-1506
- CHABRIAT H, LEVASSEUR M, SCHAISON M, WEISER M, BOUSSER MG. Migraine ophthalmologique. *Rev Neurol* 1990 146: 682-686
- CICINELLI E, IGNARRO LJ, LOGRANO M, MATTEO G, FALCO N, SCHONAUER LM. Acute effects of transdermal estradiol administration on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1997 67: 63-66
- DALESSIO DJ, BROWN DL, SOLBACH P, ADELMAN JV, ELKIND AM, STARK SR. Oral 311C90 is effective in treatment of menstrual migraine. *Cephalalgia* 1996 16: 400-401
- DENNERSTEIN L, LABY B, BURROWS C, D, HYMAN GJ. Headache and sex hormone therapy. *Headache* 1978 18: 146-153
- DENNERSTEIN L, MORSE C, BURROWS G, OATS J, BROWN J, SMITH M. Menstrual migraine: a double blind trial of percutaneous oestradiol. *Gynecol Endocrinol* 1988 2: 113-120
- DENNIS M, WARLOW C. Migraine aura without headache: transient ischaemic attack or not ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 55: 437-440
- DIENER HC, Tfelt-Hansen P. Headache associated with chronic use of substances. In J Olesen (Ed.): *The headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp. 721 -727
- DIETER JN, SWERDLOW B. A replicative investigation of the reliability of the MMPI in the classification of chronic headaches. *Headache* 1988 28: 212-222
- DONIAS S, BEIOGLOU-HARMOUSSI S, GEORGTADIS G, MANOS N. Differential emotional precipitation of migraine and tension type headache attacks. *Cephalalgia* 1991 11: 47-52
- DOOLING EC, SWEENEY VP. Migrainous hemiplegia during breast-feeding. *Am J Obstet Gynecol* 1974 118: 568-570
- DUCKRO P. Biofeedback in the management of headache. *Headache quarterly* 1991 2: 17-22
- EKBOM K, WALDENLING E. Headaches in relation to menstruation and pregnancy. *Cephalalgia* 1981 1: 27-33
- ELLIOT MA, PEROUTKA SJ, WELCH S, MAY EF. Familial hemiplegic migraine, nystagmus and cerebellar atrophy. *Ann Neurol* 1996 39: 100-106
- FACCHINETTI F, NERI I, MARTIGONI E, FIORONI L, NAPPI G, GENAZZANI AR. The association of menstrual migraine with the premenstrual syndrome. *Cephalalgia* 1993 13: 422-425
- FISHER CM. Late-life migraine accompaniments. Further experience. *Stroke* 1986 17: 1033-1042
- FORBES D. Differential diagnosis of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995 21 (Suppl 1): S11-S14



FOURESTIÉ V, DE LIGNIERES B. ROUDOT-THORAVAL F. FULLI-LEMAIRE I, CREMNITER D, NAHOUL K. FOURNIER S. LEJONC JL. Suicide attempts in hypo-oestrogenic phases of the menstrual cycle. *Lancet* 1986 2: 1357-1360 (voir aussi erratum in *Lancet* 1987 1: 176)

FREUD S. Lettre à Wilhelm Fliess. In EL Freud (Ed.): *Letters of S. Freud*. Hogarth Press, London, 1896, 386 p

FRIEDMANN AP, HARTER DH, MERRET HH. Ophthalmoplegic migraine. *Arch Neurol* 1962 7: 320-327

FRIEDMAN M, ROSENMAN RH. *Type A behavior and your heart*. Alfred A. Knopf, New York, 1974

GALIANO L, MONTELL I, FALTP R. ASENSTO M, MATTAs-GUIU J. Factores precipitantes de la migrana. *Rev Neurol (Barcelona)* 1995 23: 826-829

GIBB CM, DAVIES PTG, GLOVER V, STETNER TJ, ROSE FC, SANDLER M. Chocolate is a migraine-provoking agent. *Cephalalgia* 1991 11: 93-95

GODFREY KA, ASPTLLAGA MO, TAYLOR A, LTND T. The relation of circulating progesterone and oestradiol concentrations to the onset of menstruations. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 899-903

GUTHKELCH AN. Benign post-traumatic encephalopathy in young people and its relation to migraine. *Neurosurgery* 1977 1: 101-106

HAAS DC, SOVNER RD. Migraine attacks triggered by mild head trauma, and their relation to certain post-traumatic disorders of childhood. *J Neurol Neurosurg Psych* 1969 32: 548-554

HAMALAINEN ML, HoPPu K. SANTAVUORT P. Pain and disability in migraine or other recurrent headaches as reported by children. *Eur J Neurol* 1996 3: 528-532

HANTNGTON E. Preliminary report on tyramine headache. *Br Med J* 1967 1: 550-551

HASHTMOTO M, AKTSHTTA M, ETO M, ISHTKAWA M, KOZAKI K. TOBA K. SAGARA Y, TAKETANT Y, ORIMO H. OUCHT Y. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995 92: 3431-3435

Headache classification committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988 8 (Suppl. 7): 1-96

HENRY P. MICHEL P. DARTTGUES JF, TISON S. BROCHET B. SALOMON R et le GRIM. Epidémiologie de la migraine en France. In P Henry et al. (Eds) *La migraine en France*. Paris, John Libbey, 1993, pp. 27-48

HENRY P. BROCHET B. DAUBECH JF. Aspects psychologiques des migraines et céphalées (à paraître)

HENRYK-GUTT R. REES WL. Psychological aspects of migraine. *J Psychosom Med* 1973 17: 141-153

HTCKS RA, CAMPBELL J. Type A-B behavior and self-estimates of the frequency of headaches in college students. *Psychological Reports* 1983 52: 912

HOCKADAY JM. Definitions, clinical features and diagnosis of childhood migraine. In JM Hockaday (Ed.): *Migraine in Childhood*. London, Butterworths, 1988, pp. 5 -9

HUTCHINSON M, O'RIORDAN J. JAVED M, QUIN E. MACERLATNE D, WTLCOX T, PARFREY N. NAGY TG, TOURNTER-LASSERVE E. Familial hemiplegic migraine and autosomal dominant arteriopathy with leukoencephalopathy (CADASIL). *Ann Neurol* 1995 38: 817-824

IGLESTAS S. BOUSSER MG. Migraine et infarctus cérébral. *Circ Metab Cerveau* 1990 7: 237-249

JOUTEL A, BOUSSER MG, BIOUSSE V, LABAUGE P. CHABRIAT H. NIBBIO A, MACIAZEK J. MEYER B. BACH MA, WEISSENBACH J. LATHROP GM, TOURNIER-LASSERVE E. Migraine hémiplegique familiale. Localisation d'un gène responsable sur le chromosome 19. *Rev Neurol* 1994 150: 340 345

JOUTEL A, TOURNIER-LASSERVE E. BOUSSER MG. Les migraines hémiplegiques. *Presse Med* 1995 24: 411-414

KOEHLER SM, GLAROS A. The effect of aspartame on migraine headache. *Headache* 1988 28: 10-14

KOHLBERG R. Tyramine sensitivity in dietary migraine: a critical review. *Headache* 1982 22: 30-34

KOHLER T, HAIRMERL C. Daily stress as a trigger of migraine attacks: Results of thirteen single-subject studies. *J Consult Clin Psychol* 1990 58: 870-872

KRONER-HERWIG B. FRITSCHÉ G. BRAUER H. The physiological stress response and the role of cognitive coping in migraine patients and non headache controls. *J Psychosom Res* 1993 37: 467-480

KUDROW L. The relationship of headache frequency to hormone used in migraine. *Headache* 1975 15: 37-40

LAI CW, DEAN P. ZIEGLER D, HASSANEIN R. Clinical and electrophysiological responses to dietary challenges in migraineurs. *Headache* 1989 29: 180-186

LAMBERT RW, BURNETT DL. Prevention of exercise induced migraine by quantitative warmup. *Headache* 1985 25: 317-319

LANCE JW, ANTONY M. Migrainous neuralgia or cluster headache. *J Neurol Sci* 1971 13: 401-414

LARMANDE P. HUBERT B. SORABELLA A, MONTIGNY E. BELIN C, GOURDON D. Influence des variations climatiques et du calendrier sur le déclenchement des crises de migraine. *Rev Neurol (Paris)* 1996 152: 38-43

- LARSEN BH, SORENSEN PS, MARQUARDSEN J. Transient ischaemic attacks in young patients: a thromboembolic or migrainous manifestation ? A 10 year -follow up study of 46 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990 53: 1029-1033
- LAUNAY JM, SOLIMAN H. PRADALIER A, DRY J. DREUX C. Activités PST plaquettaires, le trait migraineux ? *Thérapie* 1988 43: 273-277
- LEE KP, CARLINI WG, MCCORMICK GF, ALBERS GW. Neurologic complications following chiropractic manipulation: a survey of California neurologists. *Neurology* 1995 45: 1213-1215
- LIDEGAARD O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: result of a case-control study. *Br MedJ* 1993 306: 956-963
- LIDEGAARD O. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *BrJ Obstet Gynaecol* 1995 102: 153-159
- DE LIGNIÈRES B. Prescriptions estroprogestatives et céphalées. *Rev Prat Médecine Générale* 1991 5: 2441-2446
- DE LIGNIÈRES B. *Les syndromes prémenstruels*. Flammarion Médecine Sciences, Paris 1996
- DE LIGNIÈRES B. VINCENS M. Utilisation thérapeutique des estrogènes. In P Mauvais Jarvis, G Schaison, P Touraine (Eds): *Médecine de la reproduction*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1997, pp. 467-480
- DE LIGNIÈRES B. VINCENS M, MAUVAIS-JARVIS P. MAS JL, TOUBOUL PJ, BOUSSER MG. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *Br Med J* 1986 293: 1540
- LITTLEWOOD J. SANDLER M, PETY R. PEATFIELD R. ROSE FC. Platelet phenolsulphotransferase deficiency in dietary migraine. *Lancet* 1982 1: 983-985
- MACGREGOR EA. " Menstrual " migraine: towards a definition. *Cephalalgia* 1996 16: 11-21
- MAGOS AL, ZILKHA KJ, STUDD JWW. Treatment of menstrual migraine by oestradiol implants. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1983 46: 1044-1046
- MANAI R. TIMSIT S. RANCUREL G. Mydriase épisodique unilatérale bénigne. *Rev Neurol* 1995 15 1: 344-346
- MARCOUX S. BERUBE S. BRISSON J. FABIA J. History of migraine and risk of pregnancy induced hypertension. *Epidemiology* 1992 3: 53-56
- MARRELLI A, MARINI C, PRENCIPE M. Seasonal and meteorological factors in primary headaches. *Headache* 1988 28: 111-113
- MASSIOU H. BOUSSER MG. Céphalées et migraine. In M Tournaire (Ed.): *Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique*. Paris, 1995, pp.325-352
- MASSIOU H. LORIA Y, ROBINET G. A double-blind study of dihydroergotamine nasal spray versus placebo in menstrual migraine. In F Clifford-Rose (Ed.): *Nevu advances in headache research*. Smith-Gordon, London, 1991, pp. 307 -309
- MATHEW NT. Transformed migraine. *Cephalalgia* 1993 13 (Suppl. 12): 78-83

MATHEW NT, REUVENI U. PEREZ F. Transformed or evolutive migraine. *Headache* 1987 27: 102-106

MAYTAL J. BIENKOWSKI RS, PATEL M, EVIATAR L. The value of brain imaging in children with headaches. *Pediatrics* 1995 96: 413-416

MERIKANGAS KR. Psychopathology and headache syndromes in community. *Headache* 1994 34: S13-S26

MERIKANGAS KR, ANGST J. Migraine and psychopathology, results of the Zurich Cohort Study of Young adults. *Arch Gen Psychiatr* 1990 47: 849-853

MERIKANGAS KR, MERIKANGAS JR, ANGST J. Headache syndromes and psychiatric disorders: Association and familial transmission. *J Psychiatr Res* 1993a 27: 197-210

MERIKANGAS KR, STEVENS DE, ANGST J. Headache and personality: Results of a community sample of young adults. *J Psychiatr Res* 1993b 27: 187-196

MOERSCH FP. Psychic manifestations in migraine. *Am J Psychiatr* 1924 3: 698-716

MOFFET A, SWASH M, SCOTT DF. Effect of chocolate in migraine: a double blind controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1974 35: 445-448

MOORE MP, REDMANN CWG. Case control study of severe preeclampsia of early onset. *Br Med J* 1983 287: 581-583

MORTIMER MJ, KAY J. JARON A. Childhood migraine in general practice: clinical features and characteristics. *Cephalalgia* 1992 12: 238-243

NERI I, GRANELLA F. NAPPI R. MANZONI GC, FACCHINETTI F. GENAZZANI AR. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas* 1993 17: 31-37

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* 1993 116: 187-202

OPHOFF RA, TERWINDT GM, VERGOUWE MN, VAN EIJK R. OEFNER PJ, HOFFMAN SMG, LAMRDIN JE, MOHRENWEISER HW, BULMAN DE, FERRARI M, HAAN J. LINDHOUT D, VAN OMMEN GJB, HOFKER MH, FERRARI MD, FRONTS RR. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996 87: 543-552

Organisation Mondiale de la Santé. Classification Internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic (CIM -10/ ICD-10). Genève, Organisation mondiale de la santé. Masson, Paris, 1993

PACKARD R. Life stress, personality factors and reactions to headache. In Dalessio, Silberstein (Eds): *Wolffs Headache*. Oxford University Press, 1993, pp. 462-482

PASSCHIER J. SCHOUTEN J. VAN DER DONK J. VAN ROMUNDE L. The association of frequent headaches with personality and life events. *Headache* 1991 31: 116-121

- PEATFIELD RC. Relationships between food, wine and beer precipitated migrainous headaches. *Headache* 1996 35: 355-357
- PFAFFENRATH V. Efficacy and safety of percutaneous estradiol versus placebo in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1993 13 (Suppl. 3): 244
- PRADALLER A. Les facteurs favorisants de la migraine. *Neuro-Psy* 1996 11: 267-275
- PRADALIER A, OLLAT H. Migraine and alcohol. *Headache Quart* 1991 2: 177-186
- PRADALIER A, MAVRE D, SERVIERE R, VINCENT D, DRY J. Le migraineux: recherche de caractéristiques psychologiques. *Rev Med Interne* 1990 11: 410-413
- PRADALIER A, VINCENT D, BEAULIEU P, BAUDESSON G, LAUNAY JM. Correlation between oestradiol plasma level and therapeutic effect on menstrual migraine. *In* FC Rose (Ed.): *New advances in headache research*. Smith Gordon, London, 1994, pp. 129 -132
- PRADALIER A, WEINMAN S, BARON JM, DRY J. Total IgE, specific IgE and prick tests against foods in common migraine. A prospective study. *Cephalalgia* 1983 3: 23 1-234
- RASMUSSEN BK. Migraine and tension-type headache in a general population: psychosocial factors. *Int J Epidemiol* 1992 21: 1138-1143
- RASMUSSEN BK, OLESEN J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992 12: 221-228
- REID GJ, McGRATH PJ. Psychological treatments for migraine. *Biomed Pharmacother* 1996 50: 52 57
- REID RL. Endogenous opioid activity and the premenstrual syndrome. *Lancet* 1983 2: 786
- ROBBINS L. Precipitating factors in migraine: a retrospective review of 494 patients. *Headache* 1994 34: 214-216
- ROTHROCK JF, WALICKE P, SWENSON MR, LYDEN PD, LOGAN WR. Migrainous stroke. *Arch Neurol* 1988 45: 63-67
- ROTTON WN, SACHTLEBEN MR, FRIEDMAN EA. Migraine and eclampsia. *Obstet Gynecol* 1959 14: 322-330
- RUSSELL MB, OLESEN J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 1996a 119: 355-361
- RUSSELL MB, OLESEN J. Migraine associated with head trauma. *Eur J Neurol* 1996b 3: 424-428
- RUSSELL MB, IVERSEN HK, OLESEN J. Improved description of the migraine aura by a diagnostic aura diary. *Cephalalgia* 1994 14: 107-117
- RUSSELL MB, RASMUSSEN BK, FENGER K, OLESEN J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 1996 16: 239-245

- RYAN RE. A controlled study of the effect of oral contraceptives on migraine. *Headache* 1978 17: 250-252
- SACQUEGNA T, ANDREOLI A, BALDROTI A, LAMIERI C, GUTTMANN S. DE CAROLIS P. DI PASQUALE G. PINELLI G. TESTA C, LUGARESI E. Ischemic stroke in young adults: the relevance of migrainous infarction. *Cephalalgia* 1989 9: 255-258
- SCHARFF L, TURK D, MARCUS D. Triggers of headache episodes and coping responses of headache diagnostic groups. *Headache* 1995 35: 397-403
- SCHIFFMAN S. BUCKLEY C, SAMPSON H. MASSEY E. BARANTUK JN, FOLLETT J. Aspartame and susceptibility to headache. *N EngJ Med* 1987 317: 1181-1185
- SCHON F. BLAU JN. Post-epiloptic headache and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987 50: 1148-1152
- SCOPP A. Headache triggers - Part II. *Headache Quart* 1992 3: 152-159
- SHAABAT A. Confusional migraine in childhood. *Pediatr Neurol* 1996 15: 23-25
- SICUTERI F. Opioids, pregnancy and the disappearance of headache. *Headache* 1980 20: 220-221
- SIFNEOS PE. *Short-term dynamic psychotherapy and emotional crisis*. Harvard University Press, Cambridge, MA, 1972
- SILBERSTEIN SD. Migraine symptoms: Results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache* 1995 35: 387-396
- SILBERSTEIN SD, MERRIALM GM. Estrogens, progestins and headache. *Neurology* 1991;41: 786-793
- SILBERSTEIN SD, LIPTON RB, BRESLAU N. Migraine: Association with personality characteristics and psychopathology. *Cephalalgia* 1995 15: 358-369
- SILBERSTEIN SD, LIPTON RB, SOLOMON S. MATHEW NT. Classification of daily and near daily headaches. Proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 1994 34 1-7
- SILLANPAA M. Headache and vacationing. *Headache Quart* 1991 2: 105- 110
- SJAASTAD O, FREDERIKSEN TA, PFAFFENRATH V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. *Headache* 1990 30: 725-726
- SMITS MG, VAN DER MEER YG, PFEIL JP, RIJNIERSE JJ, VOS AJ. Perimenstrual migraine: effect of Estraderm TTS and the value Of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. *Headache* 1994 34: 103-106
- SOLBACH P. WAYMER RS. Treatment Of menstruation-associated migraine headache with subcutaneous sumatriptan. *Obstet Gynecol* 1993 82: 769-772
- SOLOMON S. LIPTON RB, NEWMAN LC. Evaluation Of chronic daily headache-comparison to criteria for chronic tension -type headache. *Cephalalgia* 1992 12: 365-368

- SOMERVILLE BW. The role of oestradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972a 22: 355-365
- SOMERVILLE BW. A study of migraine in pregnancy. *Neurology* 1972b 22: 824-828
- STEIN GS . Headaches in the first post-partum week and their relationship to migraine. *Headache* 1981;21: 201-205
- STEVENSON D. Allergy and headache. *Headache Quart* 1991 1: 9-16
- STEWART W, LINET M, CELENTANO D. Migraines headaches and panic attacks. *Psychosom Med* 1989 5 1: 559-569
- STEWART W, LIPTON R, CELENTANO D, REED M. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992 267: 64-69
- SULAK PJ, CRESSMAN BE, WALDROP E, HOLLEMAN S, KUEHL TJ. Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol* 1997 89: 179-183
- TERWINDT GM, OPHOFF RA, HAAN J, FRANTS RR, FERRARI MD. Familial hemiplegic migraine: a clinical comparison of families linked and unlinked to chromosome 19. *Cephalalgia* 1996 16: 153-155
- TOURAINÉ GA, DRAPER G. The migrainous patient; a constitutional study. *J Nerv Ment Dis* 1934
- TZOURIO C, TEHINDRAZANARIVELO A, IGLESIAS S, ALPEROVITCH A, CHEDRU F, D'ANGLEJANCHATILLON J, BOUSSER MG. Case-control study of migraine and risk of ischemic stroke in young women. *Br Med J* 1995 310: 830-833
- VANDENBERGH V, AMERY WK, WAELKENS J. Trigger factors in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society. *Headache* 1987 27: 191-196
- VESTERGAARD K, ANDERSEN G, NIELSEN MI, JENSEN TS. Headache in stroke. *Stroke* 1993 24: 1621-1624
- VISSER WH, JASPERS NMWH, DE VRIEND RHM, FERRARI MD. Risk factors for headache recurrence after sumatriptan: a study in 366 migraine patients. *Cephalalgia* 1996 16: 246-249
- WAELKENS J. Warning symptoms in migraine: characteristics and therapeutic implications. *Cephalalgia* 1985 5: 223-228
- WAINSCOTT G, VOLANS GN. The outcome of pregnancy in women suffering from migraine. *Postgrad Med* 1978 54: 98-102
- WEISS HD, STERN BJ, GOLDBERG J. Post-traumatic migraine: chronic migraine precipitated by minor head and neck trauma. *Headache* 1991 31: 451-456
- WELCH KM, LEVINE SR. Migraine-related stroke in the context of the International Headache Society classification of head pain. *Arch Neurol* 1990 47: 458-462

WOLFF HG. Personality features and reactions of subjects with migraine. *Arch Neurol Psychiatr*  
1937 37: 895-921



## 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 extra crânienne 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 Leão en 1944

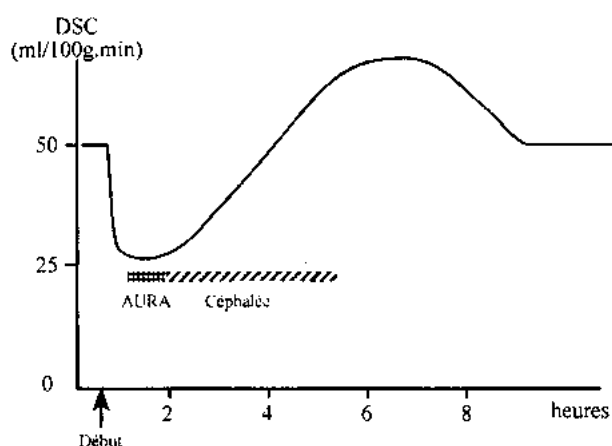
chez le rat. C'est dans ce contexte qu'ont commencé, dans les années 1960, les premières études du débit sanguin cérébral (DSC) dans la migraine. Les méthodes classiques ont fait essentiellement appel au  $^{133}\text{Xe}$ , administré, soit par voie systémique (permettant des études bilatérales et même 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 olighémique, 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 hémiplegie 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 CMR02 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  $^{133}\text{Xe}$ ) 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 artérioles 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'hyperperfusion 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

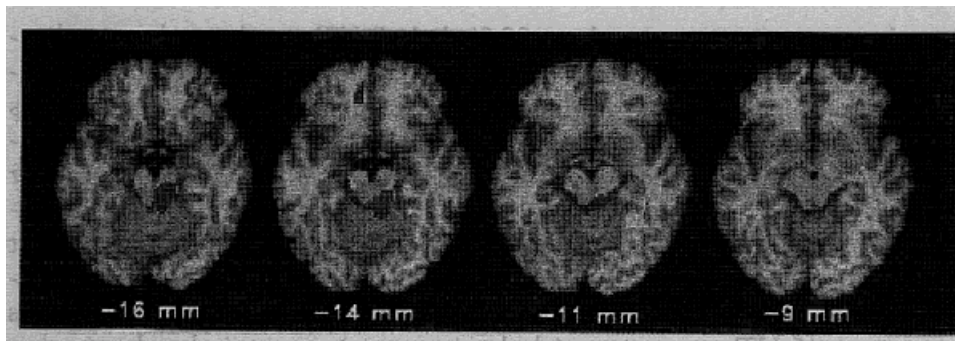
observations après migraine spontanée concordent, pour beaucoup, avec celles du groupe de Olesen, il faut remarquer, d'une part, la bilatéralité (exceptionnelle pour Olesen, du moins lorsque l'aura est provoquée par ponction carotidienne) et, d'autre part, l'absence de déficit neurologique concomitant (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 voxelssière 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 antimigraineux 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 de migraineux, 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 08 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 sulfoconjugués chez le sujet "normal". Initialement, une diminution de la seule activité PST-P a été mise en évidence chez des migraineux "alimentaires" (Litt-lewood *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 3-1 Activité HRF de quelques chémokines**

**Tableau 3-1 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; Canauzi *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 sensibles 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 releusing 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 dépression 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 (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.

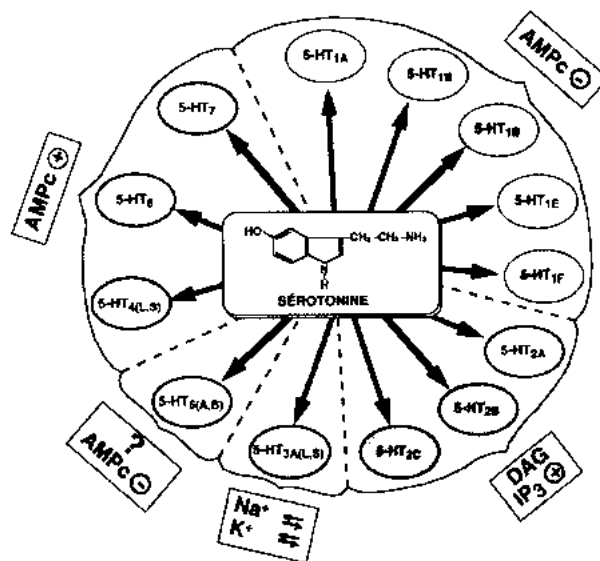
Les multiples actions de la 5 HT s'exercent via la mise en jeu d'une quinzaine de récepteurs correspondant à des protéines distinctes, elles-mêmes codées par des gènes différents (Hamon et Gozlan 1993). A l'exception du récepteur 5-HT<sub>3</sub>, qui est en fait un récepteur-canal ionique du même type 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: 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 (dépolariation 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-HT3, dont il existe deux formes, L(longue) et 5 (courte), est un canal ionique qui présente une homologie structurale avec le récepteur nicotinique de l'acétylcholine. Ce canal est spécifique des cations  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$ .

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; Goadsty et Hoskin 1996; Leysen *et al.* 1996; Saxena *et al.* 1997; Sciberras *et al.* 1997). Les études de radioliation avec le [3H]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 contrario à 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 plasmique d'atteindre les fibres sensorielles dans les parois vasculaires, et donc d'y générer des influx nociceptifs.

### **Neuropeptides vasoactifs: substance P et CGRP**

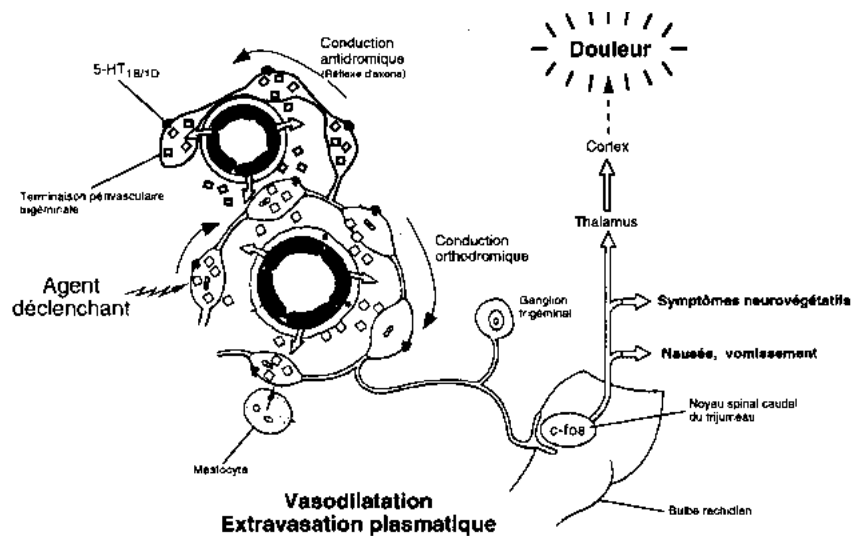
Pour que le mode d'action du sumatriptan tel qu'il est résumé ci-dessus s'accorde avec la physiopathogénie de la migraine, encore faut-il que celle-ci

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 périsvasculaires 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 des plaquettes, des mastocytes, etc) d'exciter d'autres terminaisons périsvasculaires. 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-HT<sub>1B/1D</sub> (par le sumatriptan) s'oppose à la vasodilatation et à l'extravasation plasmatique (effet vasoconstricteur), et inhibe présynaptiquement les terminaisons périsvasculaires 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 périsvasculaires (bradykinine,

prostaglandines) viendraient alors exciter les fibres trigéminales 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 déclenchants 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 déclenchants, 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. Quoi qu'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 (Brandli *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; *Mayetal.* 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. *Cethalalgia* 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, CESSELIN 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 hémiplégique prolongée. In: *Migraine et céphalée*. Éditions Sandoz, 1983, pp. 33-43

- BÈS A, DUPUI P, GUELL A, BESSELES G, GÉRAUD G. Pharmacological exploration of dopamine hypersensitivity in migraine patients. *Int J Clin Pharm Res* 1986 VI: 189-192
- BRANDLI P, LOFFLER 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-WeLer ? *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, PACIARONT 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, BR[M]AGE 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, FRACKOVIIAK 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

KNYIHÀR CSILLK E. TAJTI J. SAMSAM M, SÀRY G. SLEZÀK S. VÉCSEI 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-ahortive 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: 74-182

MAY A, GIJSMAN HJ, WALLNOFER 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 with in 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) Ncol alleles. *Neurology* 1997 49: 2012-06

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, LUBBERT 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, JUPTNER 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: 689-692

## **Génétique de la migraine: implication des canaux calciques**

F. COURAUD, É. TOURNIER-LASSERVE

### **Introduction**

Le caractère familial de la migraine est connu de longue date et faisait même partie des anciens critères de classification de l'Ad Hoc Committee en 1955. Toutefois, la fréquence des formes familiales, le rôle respectif des facteurs génétiques et environnementaux ainsi que le(s) mode(s) de transmission de cette affection restent très mal définis. Neuf études de familles ont été conduites entre 1954 et 1995. Tous les modes de transmission ont été évoqués, qu'il s'agisse d'un mode autosomique dominant, récessif, lié au sexe ou mitochondrial. Les résultats contradictoires de ces études sont liés en grande partie à des biais méthodologiques: biaisage dans les modes de recrutement des patients, absence de différenciation entre migraine avec aura et migraine sans aura, recueil de l'information par le biais d'un questionnaire, recueil de l'information concernant les apparentés par le biais du proposant, etc. Deux études récentes conduites par le groupe de Russell ont évité ce type de biais (Russell et Olesen 1993; Russell *et al.* 1995). A partir d'un échantillon de patients migraineux, avec et sans aura, sélectionnés à partir de la population générale, les auteurs ont réalisé une analyse de ségrégation visant à déterminer le ou les modes de transmission de ces formes de migraine. Les résultats obtenus sont compatibles avec un mode de transmission polygénique. Ces résultats nécessitent toutefois une confirmation par d'autres équipes.

Il existe cependant une forme de migraine, la migraine hémiplegique familiale (MHF), dont le mode de transmission est clairement établi comme mendélien, autosomique dominant, dans la plupart des familles atteintes. La migraine hémiplegique est définie selon les critères de l'International Headache Society comme une forme de migraine dans laquelle l'aura comporte un certain degré de déficit moteur. On parle de migraine hémiplegique familiale lorsqu'un apparenté du premier degré présente les mêmes troubles cliniques. Le mode de transmission observé dans la migraine hémiplegique familiale est, dans la plupart des familles, compatible avec un mode autosomique dominant, sans toutefois que ce critère fasse partie des critères de définition de l'IHS. On ne peut exclure dans certaines familles un mode de transmission de type mitochondrial.

Cette affection débute entre 5 et 30 ans, en général dans l'enfance, et affecte autant les filles que les garçons (Bradshaw et Parsons 1965). La fréquence des crises varie beaucoup d'un patient à l'autre et au cours de la vie chez un même patient. La symptomatologie peut varier d'une crise à l'autre: les crises sont caractérisées par la présence d'un déficit moteur isolé ou associé à d'autres symptômes de l'aura, hémianopsie, paresthésies et/ou dysphasie, etc. Ces symptômes durent en général de 30 à 60 minutes et sont suivis d'une céphalée de type migraineux, qui dure en général plusieurs heures. Le déficit moteur est toujours réversible en totalité. Parfois, certaines crises plus sévères peuvent s'accompagner de fièvre, d'une confusion, voire d'un coma.

Dans certaines familles atteintes de MHF, les patients souffrant de migraine hémiplégique peuvent présenter d'autres troubles: dans 20 % des familles, les sujets atteints présentent une ataxie permanente de type cérébelleux. D'autres troubles, rétinite pigmentaire, épilepsie,... ont également été rapportés dans des familles de MHF.

Le caractère mendélien (monogénique) de la MHF a permis, grâce à l'utilisation des méthodes de la génétique inverse, de localiser puis d'identifier un premier gène responsable de cette affection (Joutel *et al* 1993; Ophoff *et al.* 1996). L'identification de ce gène est une étape très importante pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques de cette affection en donnant une piste pour l'exploration de ces derniers. La MHF est une affection hétérogène sur le plan génétique. Un nouveau gène localisé sur le chromosome 1 vient d'être impliqué et des nouveaux gènes responsables de cette affection vont très probablement être identifiés dans un avenir proche. Une des grandes questions non encore résolues est celle de l'implication potentielle de ces gènes dans les autres formes de migraine sans et avec aura non hémiplégique. L'intérêt de l'identification de tous ces gènes réside essentiellement dans la compréhension des mécanismes de la migraine, mais elle pourrait également éclairer d'un jour nouveau les mécanismes d'autres affections neurologiques paroxystiques comme nous le verrons plus loin, posant ainsi la question fascinante des relations nosologiques de ces affections considérées, à priori, comme des affections distinctes.

### **Localisation et identification d'un premier gène responsable de la migraine hémiplégique familiale sur le chromosome 19**

Un premier gène (FHM1) responsable de la migraine hémiplégique familiale avait été localisé en 1993, grâce à une analyse de liaison génétique conduite sur 2 grandes familles françaises (Joutel *et al.* 1993). L'une de ces familles présentait une forme pure de migraine hémiplégique sans symptôme ou signe associé; la seconde était atteinte d'une forme de migraine hémiplégique associée à une ataxie permanente.

L'analyse de liaison génétique montrait que, dans ces deux familles, le gène était situé dans un intervalle génétique d'environ 30 centimorgans situé sur le bras court du chromosome 19. Le caractère paroxystique de la migraine, la présence d'une ataxie dans environ 20 % des familles atteintes de migraine hémiplégique, avait conduit notre groupe à proposer que ce gène puisse être impliqué dans la physiopathologie d'une autre affection paroxystique neurologique autosomique dominante, l'ataxie paroxystique sensible à l'acétazolamide (Diamox®). Une analyse de liaison génétique conduite dans une grande famille française d'ataxie paroxystique sensible au Diamox a montré que le gène muté se trouvait dans la même région que le gène responsable de la migraine hémiplégique familiale, sur le chromosome 19. Cette localisation du gène FHM1 et du gène de l'ataxie paroxystique sur le chromosome 19 a été confirmée par plusieurs équipes.

En 1996, le groupe de Frants en Hollande a identifié le gène FHM1 par une stratégie de clonage positionnel (Ophoffet *al.* 1996). Ce gène code la chaîne  $\alpha$  d'un canal calcique de type P/Q CACNL1A4. L'analyse, par ce groupe, de 6 familles de migraine hémiplégique a montré, dans 5 d'entre elles, des mutations faux sens aboutissant au remplacement d'un acide aminé par un autre dans ce canal calcique. L'allélisme de la migraine hémiplégique familiale et de l'ataxie paroxystique a été confirmé par la mise en évidence, par ce même groupe hollandais, dans deux familles d'ataxie paroxystique, de mutations avec introduction de codons stop aboutissant à une protéine tronquée.

De façon très intéressante, il existe, par ailleurs dans ce gène, un triplet de type CAG dans la partie 3' du gène, partie 3' qui serait codante dans certaines isoformes de cette protéine. Un autre groupe a montré récemment qu'une expansion de ce triplet pouvait être responsable d'une forme autosomique dominante d'ataxie permanente, SCA6 (Zhuchenko et *al.* 1997). Le rôle potentiel de l'expansion de ce triplet dans les familles de migraine hémiplégique associée à une ataxie permanente n'est pas encore connu. De façon presque concomitante, un groupe travaillant sur les mutants de souris, *tottering* et *leaner*, a montré que ces modèles animaux d'ataxie avec épilepsie étaient liés à des mutations dans l'homologue murin de CACNL1A4. Ce gène a une expression qui semble très spécifique du cerveau et du cervelet.

Un des objectifs essentiels est maintenant de comprendre les mécanismes conduisant des mutations de ce gène aux différents phénotypes observés et de déterminer si ce gène est impliqué dans les formes de migraine sans aura et de migraine avec aura non hémiplégique.

## **Hétérogénéité génétique de la migraine hémiplégique familiale**

Les analyses de liaison génétique conduites sur des familles de migraine hémiplégique familiale ont montré une hétérogénéité génétique de cette affection, 60 % environ des familles étant liées au chromosome 19 (Joutelet *et al.* 1994; Ophoff *et al.* 1994; Ducros *et al.* 1997). Parmi les familles liées au chromosome 19, on observe deux types de familles: d'une part, des familles de migraine hémiplégique pure, d'autre part, des familles où la migraine hémiplégique est associée à une ataxie. Toutes les familles dans lesquelles une ataxie a été observée sont, à ce jour, liées au chromosome 19. Un deuxième gène impliqué dans la migraine hémiplégique familiale a été localisé sur le bras long du chromosome 1 (Ducros *et al.* 1997). Ce gène, qui n'est pas encore identifié, serait responsable d'environ 20 % des formes de migraine hémiplégique. La pénétrance de la maladie dans les familles liées au chromosome 1 est plus faible que dans celles liées au chromosome 19.

Il existe donc au moins un troisième gène, non encore localisé ni identifié. Les travaux en cours devraient permettre, dans un avenir proche, de savoir si ces gènes non encore identifiés codent également des protéines de type canaux ioniques.

## **Identification des gènes impliqués dans la migraine avec et sans aura**

Plusieurs études ont été conduites visant à déterminer si le gène localisé sur le chromosome 19 était impliqué ou non dans la migraine avec aura. Les résultats de ces études sont contradictoires (Hovatta *et al.* 1994; May *et al.* 1995). Il est, en fait, très difficile d'interpréter leurs résultats dans la mesure où les méthodes d'analyse de liaison paramétriques qui ont été utilisées ne sont pas applicables dans ces formes non mendéliennes de migraine.

L'implication d'autres gènes candidats par leurs fonctions a été testée dans la migraine avec aura tels que les gènes des récepteurs à la sérotonine, etc. Un des problèmes majeurs de l'interprétation de ces données est que l'utilisation des méthodes d'analyse de liaison génétique pour tester ces gènes est très discutable en l'absence de données solides sur les modes de transmission de la ou des migraines. Toutefois, une association entre un polymorphisme du gène codant le récepteur D2 de la dopamine et la survenue de la migraine avec aura ou sans aura a été rapportée récemment par deux équipes.

## **Mutations des canaux calciques et migraine: hypothèses sur les mécanismes**

L'implication du gène de la sous-unité  $\alpha_1$  d'un canal calcium potentiel-dépendant dans la MHF pose la question des mécanismes conduisant des mutations de ce gène au phénotype. C'est cette question que nous allons aborder dans ce paragraphe, en rappelant succinctement les propriétés structurales et fonctionnelles des canaux calcium de type P/Q et en analysant les relations possibles avec ce qui est aujourd'hui connu des mécanismes impliqués dans le développement des syndromes migraineux.

### **Structure des canaux calcium**

Les canaux calcium potentiel-dépendants se subdivisent sur le plan physiologique en deux groupes, les canaux qui sont activés par de faibles dépolarisations, “canaux à bas seuil”, et les canaux activés par de fortes dépolarisations ou “canaux à haut seuil”. Ces derniers ont été classés en différents sous types en fonction de leurs propriétés pharmacologiques et biophysiques (voir, pour revue, De Waard *et al* 1996; Dunlap *et al* 1995). Les canaux L sont sensibles aux dihydropyridines. Ils sont largement distribués dans le cerveau, les muscles et le système endocrinien. Il existe également des canaux calcium à haut seuil, insensibles aux dihydropyridines et présents exclusivement dans le système nerveux et dans certains types de cellules endocrines. Ces canaux sont responsables des courants calciques, appelés courants N, P, Q et R, qui présentent des sensibilités différentes à des toxines isolées de différentes espèces de cônes et d'araignées.

Sur le plan structural, les canaux calcium contiennent tous une sous unité principale  $\alpha_1$  qui forme le pore et qui est constituée de 4 domaines homologues, chacun contenant 6 segments transmembranaires (Fig. 4-1). Ces sous-unités  $\alpha_1$  sont codées par au moins 6 gènes différents; des études d'expression ont indiqué que trois de ces gènes ( $\alpha_{1S}$ ,  $\alpha_{1C}$  et  $\alpha_{1D}$ ) codent des canaux L sensibles aux dihydropyridines alors que les trois autres codent les canaux insensibles aux dihydropyridine, le canal N ( $\alpha_{1B}$ ), le canal P/Q ( $\alpha_{1A}$ ) et probablement le canal R ( $\alpha_{1E}$ ). Les sous-unités  $\alpha$  sont associées à d'autres sous-unités  $\beta$ ,  $\alpha_2/\delta$  qui modulent la mise en place et le fonctionnement des sous-unités  $\alpha$ . Quatre isoformes de sous-unités  $\beta$  ont été décrites et il semble que l'isoforme  $\alpha_{1A}$  soit préférentiellement associée à la sous-unité  $\beta_4$  (Ludwig *et al.* 1997).

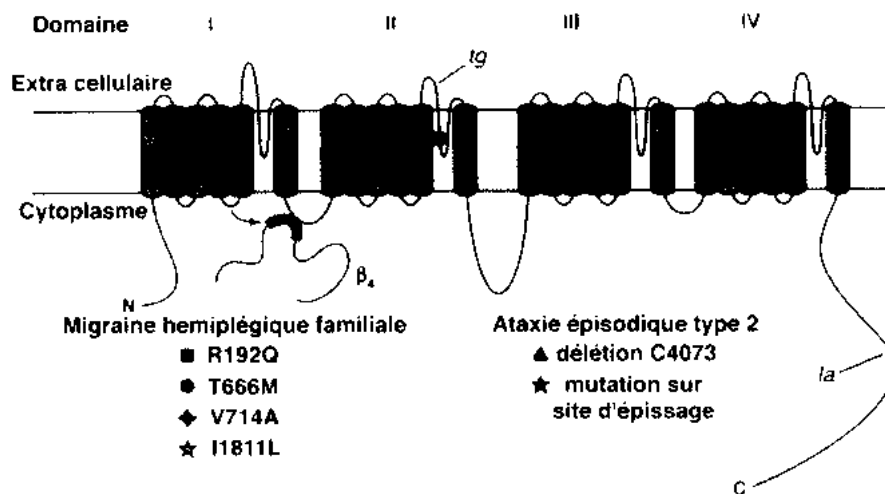


Fig. 4-1 Localisation des mutations sur la sous-unité  $\alpha 1A$  chez l'homme et chez la souris. tg : mutation *tottering* ; la : mutation *leaner*.

### Propriétés et distribution des canaux calcium de type P/Q

Lorsqu'elle est exprimée dans l'ovocyte xénope ou dans une lignée cellulaire de mammifère, la sous-unité  $\alpha 1A$  produit un courant calcique qui a les propriétés des courants de type Q. alors que dans d'autres conditions, elle peut générer des courants de type P. Ces deux courants diffèrent par leurs propriétés pharmacologiques et par leur cinétique d'inactivation, les courants Q s'inactivant plus vite que les courants P. Ces différences pourraient s'expliquer par l'existence de variante d'épissage (Snutch *et al.* 1991).

Grâce à des anticorps antipeptides, le groupe de Catterall (Westenbroek *et al.* 1995) a montré que les canaux calcium contenant la sous-unité  $\alpha 1A$  sont plutôt concentrés au niveau des terminaisons nerveuses mais également présents au niveau des somas et des dendrites. Ils sont particulièrement abondants dans le cervelet et présents, en quantité moins importante, dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe, les neurones pyramidaux de la couche V du cortex dorsal et d'autres neurones du cerveau antérieur et du cervelet.

### Mutations de la sous-unité $\alpha 1A$ chez l'homme

Le travail de Ophoff et coll. (1996) démontre que des mutations de la sous-unité  $\alpha 1A$  sont liées à deux maladies rares, la migraine hémiplegique familiale (MHF) et l'ataxie épisodique de type 2 (AE2). La MHF est une maladie autosomique dominante qui associe une migraine avec aura à un certain degré d'hémiplegie sporadique.

L'ataxie épisodique est également une atteinte autosomique dominante, dans laquelle on observe des symptômes de type migraineux et de longues périodes d'ataxie induites par le stress. Dans les deux cas, certains malades présentent également une atrophie cérébelleuse. Ophoff et coll. ont cloné un gène qui est lié à ces deux maladies sur le chromosome 19 (Joutel *et al.* 1993) chez l'homme et ils ont montré qu'il codait la sous-unité  $\alpha 1A$ . Ils ont détecté 4 mutations faux-sens chez 4 malades atteints de MHF, mutations disséminées le long de la protéine (Fig. 4-1). Chez deux malades atteints d'ataxie, ils ont mis en évidence deux mutations à l'intérieur du troisième domaine, dont on peut prédire qu'elles induisent la synthèse d'une protéine tronquée.

Très récemment, un troisième type de mutation touchant la sous-unité  $\alpha 1A$ , également liée à une forme sévère d'ataxie cérébelleuse, a été décrite par Zhuchenko et coll. (1997): chez certains patients, il a été observé une expansion anormale de triplets CAG (21-27 au lieu de 4-16 dans la population normale) dans la région C-terminale de  $\alpha 1A$ .

### **Mutations de la sous-unité $\alpha 1A$ chez la souris**

Dans un article récent, Fletcher et coll. (1996) ont étudié une souris mutante, la souris *tottering* (souris tg), qui présente des crises épileptiques de type absence. Une seconde lignée mutante dont la mutation est localisée au même locus, la souris *leaner* (souris la), a également été analysée: ce phénotype associe des crises épileptiformes, une ataxie sévère et une dégénérescence cérébelleuse. Le gène responsable de ces deux phénotypes est le gène de la sous-unité  $\alpha 1A$ . Dans le cas du phénotype *tottering*, une mutation faux-sens a été détectée dans une position très proche de celle décrite chez l'un des malades MHF (Fig. 4-1); dans le cas du phénotype *leaner*, la mutation porte sur un site d'épissage aboutissant probablement à des protéines tronquées au niveau de la région C-terminale. Enfin, chez la souris *lethargic*, qui présente également une ataxie associée à des crises épileptiques de type absence, Burgess et coll. (1997) ont démontré une insertion de 4 nucléotides aboutissant à des formes tronquées de la sous-unité  $\beta_4$ , c'est-à-dire la sous-unité préférentiellement associée à la sous-unité  $\alpha 1A$  et particulièrement abondante dans le cervelet.

### **Effets des mutations sur le fonctionnement du canal calcium de type P/Q et relation avec le syndrome migraineux**

Les mutations faux-sens décrites chez les malades MHF et chez la souris *tottering* touchent des régions impliquées, soit dans la sélectivité ionique du canal (segment S<sub>5</sub>, S<sub>6</sub>), soit dans la sensibilité au potentiel (segment S<sub>4</sub>).



Elles doivent donc très probablement modifier le fonctionnement normal du canal de type P/Q, bien qu'aucune information directe ne soit encore disponible.

Les mutations observées chez les malades AE2 et chez la souris *leaner* aboutissent à la synthèse de protéines tronquées qui, probablement, ne sont pas mises en place normalement dans les membranes neuronales ou qui, si elles arrivent à la membrane, ne peuvent former des canaux fonctionnels.

Il est donc clair que des dysfonctionnements ou des défauts de mise en place des canaux calcium de type P/Q sont responsables, aussi bien chez l'homme que chez la souris, de tableaux cliniques variés, ataxies, syndromes épileptiques, dégénérescence cérébelleuse, et, dans un certain nombre de cas, de migraines. Il est de ce fait difficile de préciser la relation entre dysfonctionnement des canaux de type P/Q et syndrome migraineux. L'une des fonctions principales de ces canaux dans le système nerveux central chez l'adulte est le contrôle de la libération des neuromédiateurs dans de très nombreuses synapses, sans que semble exister une spécificité particulière. Parmi les neuromédiateurs, il a été montré que les canaux P contrôlent la libération de sérotonine dans des lignées de cancer du poumon à petites cellules (Codignola *et al.* 1993). Bien qu'il s'agisse d'un système cellulaire assez différent des terminaisons nerveuses, rien ne permet d'exclure que la libération de sérotonine dans le système nerveux soit totalement, ou partiellement, sous le contrôle de canaux calcium de type P/Q. Cela pourrait être le cas des terminaisons nerveuses contrôlant le système vasculaire des méninges.

On peut également penser qu'une perturbation du fonctionnement des canaux P/Q peut provoquer des altérations dans le développement normal du système nerveux central. Il a en effet été démontré que certains canaux calcium potentiel-dépendants participent à la synaptogenèse (voir, pour revue, Haydon et Drapeau 1995) et à la migration neuronale. Les conséquences de ces altérations développementales pourraient être ensuite, chez l'adulte, impliquées dans les mécanismes physiopathologiques des migraines.

En conclusion, la mise en évidence de mutations touchant la sous-unité principale d'un type de canal calcium dans une forme familiale rare de migraine pose le problème de l'implication de ces canaux dans la physiopathologie des migraines. Du fait que ces canaux sont largement exprimés dans le système nerveux central et qu'ils participent au contrôle de la libération de nombreux neuromédiateurs sans spécificité particulière, il est difficile de proposer, au stade actuel, une hypothèse précise permettant d'expliquer leur implication dans la genèse des syndromes migraineux de la MHF et, encore moins, d'affirmer que ces canaux participent directement ou indirectement à la physiopathologie de la migraine en général. Cependant, l'identification du premier gène impliqué dans un syndrome migraineux ouvre incontestablement une nouvelle voie de recherche et introduit un nouveau partenaire dans le vaste champ de l'analyse des mécanismes physiopathologiques des migraines.

## Conclusion

L'identification d'un premier gène responsable de la migraine hémiplegique familiale représente une avancée majeure dans la compréhension des mécanismes de cette affection. Il reste toutefois beaucoup de chemin à parcourir. L'une des premières étapes vise à comprendre comment les mutations de ce gène sont responsables des manifestations observées dans la migraine hémiplegique familiale. De multiples approches, en particulier l'étude de la topographie d'expression de ce gène, l'analyse des conséquences de ces mutations sur le fonctionnement du canal par des études électrophysiologiques, la mise au point de modèles animaux, etc. seront nécessaires pour comprendre comment les mutations de CACNL1A4 conduisent au phénotype MHF.

CACNL1A4 n'est responsable que de 60 % environ des migraines hémiplegiques familiales et il existe au moins deux autres gènes à identifier. Il serait important de savoir si ces gènes codent également des canaux ioniques. Par ailleurs, le rôle de ces différents gènes dans les formes de migraine avec et sans aura reste encore totalement non exploré.

Sur le plan pratique de la prise en charge thérapeutique des patients, ces nouvelles données n'ont pas encore d'applications diagnostiques ou thérapeutiques: en effet, le typage moléculaire des patients atteints de MHF n'a pas réellement d'utilité pratique dans l'immense majorité des cas pour les patients et les applications thérapeutiques nécessitent, au préalable, une exploration des mécanismes conduisant des mutations au phénotype.

## RÉFÉRENCES

BRADSHAW P. PARSONS M. Hemiplegic migraine, a clinical study. *Quart J Med* 1965 **34**: 65-85

BURGESS DL, JONES JM, MEISLER MH, NOEBELS JL. Mutation of the Ca<sup>2+</sup> channel  $\beta$  subunit gene Cchb4 is associated with ataxia and seizures in the lethargic (lh) mouse. *Cell* 1997 **88**: 385-392

CODIGNOLA A, TARRONI P. CLEMENTI F. POLLO A, LOVALLO M, CARBONE E. SHER E. Calcium channel subtypes controlling serotonin release from human small cell lung carcinoma cell lines. *J Biol Chem* 1993 **268**: 26240-26247

DE WAARD M, GURNETT CA, CAMPBELL KP. Structural and functional diversity of voltage-activated calcium channels. In T Narahashi (Ed.): *Ion Channels (Vol. 4)*. Plenum Press, New-York, 1996

DUCROS A, JOUTEL A, VAHEDI K, CECILLION M, FERREIRA A, BERNARD E, VERIER A, ECHENNE B, LOPEZ DE MUNAIN A, BOUSSER MG, TOURNIER-LASSERVE E. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 19q21-q23 and evidence of further heterogeneity. *Ann Neurol* 1997 **42**: 885-890

DUNLAP K, LUEBKE JI, TURNER TJ. Exocytotic Ca<sup>2+</sup> channels in mammalian central neurons. *Trends Neurosci* 1995 **18**: 89-98

FLETCHER CF, LUTZ CM, O SULLIVAN TN, SHAUGHNESSY JD, HAWKES R, FRANKEL WN, COPELAND NG, JENKINS NA. Absence epilepsy in tottering mutant mice is associated with calcium channel defects. *Cell* 1996 **87**: 607-617

HAYDON PG, DRAPEAU P. From contact to connection: early events during synaptogenesis. *Trends Neurosci* 1995 **18**: 196-201

HOVATTA I, KALLELA M, FARKKILA M, PELTONEN L. Familial migraine: exclusion of the susceptibility gene from the reported locus of familial hemiplegic migraine on 19p. *Genomics* 1994 **23**: 707-709

JOUTEL A, BOUSSER MG, BIOUSSE V, LABAUGE P, CHABRIAT H, NIBBIO A, MACIAZEK J, MEYER B, BACH MA, WEISSENBACH J, LATHROP GM, TOURNIER-LASSERVE E. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nature Genet* 1993 **5**: 40-45

JOUTEL A, DUCROS A, VAHEDI K, LABAUGE P, DELRIEU O, PINSARD N, MANCINI J, PONSOT G, GOUTTIERE F, GASTAUT JL, MACIAZEK J, WEISSENBACH J, BOUSSER MG, TOURNIER-LASSERVE E. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Am J Hum Genet* 1994 **55**: 1166-1172

LUDWIG A, FLOCKERZI V, HOFMANN E. Regional expression and cellular localization of the  $\alpha_1$  and  $\beta$  subunit of high voltage-activated calcium channels in rat brain. *J Neurosci* 1997 **17**: 1339-1349

MAY A, OPHOFF RA, TERWINDT GM, URBAN C, VAN ELJK R, HAAN J, DIENER HC, LINDHOUT D, FRANTS RR, SANDKUIJL LA, FERRARI MD. Familial hemiplegic migraine on locus 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura. *Hum Genet* 1995 **96**: 604-608

OPHOFF RA, VAN ELJK R, SANDKUIJL LA, TERWINDT GM, GRUBBEN CP, HAAN J, LINDHOUT D, FERRARI MD, FRANTS RR. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Genomics* 1994 **22**: 21-26

OPHOFF RA, TERWINDT GM, VERGOUWE MN, VAN ELJK R, OEFNER PJ, HOFFMAN SMG, LAMERDIN JE, MOHRENWEISER HW, BULMAN DE, FERRARI M, HAAN J, LINDHOUT D, VAN OMMEN GJB, HOFKER MH, FERRARI MD, FRANTS RR. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996 **87**: 543-552

RUSSELL MB, OLESEN J. The genetics of migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia* 1993 **13** :1369-1373

RUSSELL MB, ISELIUS L, OI ESEN J. investigation of inheritance of migraine by complex segregation analysis. *Hum Genet* 1995 **96**: 726-730

SNUTCH T, TOMLINSON WJ, LEONARD JP, GILBERT MM. Distinct calcium channels are generated by alternative splicing and are differentially expressed in the mammalian CNS. *Neuron* 1991 **7**: 45-57

WESTENBROEK RE, SAKURAI T, ELLIOTT EM, HEU JW, STARR TVB, SNUTCH TP, CATTERALL WA. Immunochemical identification and subcellular distribution of the  $\alpha$ 1A subunits of brain calcium channels. *J Neurosci* 1995 **15**: 6403-6418

ZHUCHENKO O, BAILEY J, BONNEN P, ASHISAWA T, STOCKTON DW, AMOS C, DOBYNS WB, SUBRAMONY SH, ZOGHBI HY, LEE CC. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nature Genet* 1997 **15**: 62-69

## 5

### Explorations dans la migraine

F. BOUREAU, N. FABRE, C. TZOURIO

De nombreuses explorations ont été pratiquées dans la migraine: électrophysiologiques, biologiques, vasculaires, imageries... Le plus souvent, les études ont été réalisées sur des bases physiopathologiques imprécises mais dans le but de mettre en évidence un indice objectif pour caractériser cette pathologie fonctionnelle. Malgré ces recherches, dans l'état actuel des connaissances, *aucune exploration n'a valeur de test diagnostique* de migraine. Le diagnostic de migraine reste donc aujourd'hui exclusivement clinique, comme cela a été précisé ailleurs dans cet ouvrage.

L'analyse critique des données disponibles sur les explorations doit prendre en compte diverses remarques méthodologiques susceptibles d'introduire des biais:

- les critères diagnostiques n'ont pas toujours été précisés selon la classification IHS des céphalées;
- la population étudiée est généralement sélectionnée à partir de consultations spécialisées; elle est donc nécessairement biaisée (phénomène d'iceberg). De plus, elle n'a été qu'exceptionnellement comparée à des séries de témoins correctement appariées;
- la mise en évidence de différences statistiquement significatives entre le groupe de patients migraineux et les témoins n'implique pas une pertinence pour le diagnostic. Il faut également préciser les qualités métrologiques du test, notamment, la sensibilité: fréquence avec laquelle le test est positif chez les sujets malades (vrais positifs / malades) et la spécificité: fréquence avec laquelle le test est négatif chez les sujets non malades (vrais négatifs / non malades);
- le moment du test par rapport à la crise de migraine n'est pas toujours précisé pendant les crises (au début, au milieu, à la fin, pendant l'aura ou pendant la céphalée) ou en dehors des crises (à quelle distance de la dernière crise, avec ou sans traitement de fond...).

En raison de ces nombreux biais méthodologiques, la littérature sur le sujet est souvent peu rigoureuse, extrêmement hétérogène et volontiers encline à tirer des conclusions hâtives, non fondées sur les observations recueillies. Le cas de l'IRM sera détaillé ici car il est exemplaire des biais méthodologiques de ce type d'études, alors qu'il s'agit d'une technique récente et donc d'études de qualité en principe supérieure à celles des études anciennes.

Les autres explorations seront envisagées beaucoup plus brièvement, dans la mesure où aucune n'a de réel intérêt pratique dans la migraine, leur seul intérêt éventuel étant d'ordre physiopathologique.

## **L'IRM: Les hypersignaux de la substance blanche**

### **Hypersignaux de la substance blanche**

Chez les sujets normaux, en particulier s'ils sont âgés, on observe fréquemment, sur les séquences pondérées en T2 de l'IRM cérébrale, des zones d'hypersignal dans la substance blanche. La nature de ces hypersignaux est encore discutée mais l'hypothèse habituellement avancée est celle de zones ischémiques ponctuelles, le plus souvent liées à la dégénérescence des artérioles de petit calibre, phénomène appelé l'artériolosclérose (Pantoni et Garcia 1997).

Le déterminisme de l'artériolosclérose recouvre assez largement celui de l'athérome des gros vaisseaux et les facteurs de risque connus des hypersignaux sont proches de ceux de l'athérosclérose: avant tout l'âge (Longstreth *et al.* 1996), mais également les facteurs de risque vasculaire classiques, en particulier l'hypertension artérielle (Liao *et al.* 1996; Longstreth *et al.* 1996).

De nombreuses inconnues persistent néanmoins quant à la signification de ces hypersignaux qu'il serait simpliste de toujours considérer comme d'origine ischémique.

### **Etudes publiées**

Dix études sur les hypersignaux dans la migraine ont été publiées (Soges *et al.* 1988; Jacome et Leborgne 1990; Kuhn et Shekar 1990; Ferbert *et al.* 1991; Igarashi *et al.* 1991; Osborn *et al.* 1991; Ziegler *et al.* 1991; Fazekas *et al.* 1992; Robbins et Friedman 1992; Pavese *et al.* 1994).

### **Patients et méthodes**

Parmi les six études cas témoins et les quatre séries cliniques (Tableau 5-I), seules trois d'entre elles ont porté sur plus de 50 patients (Kuhn et Shekar 1990; Igarashi *et al.* 1991; Pavese *et al.* 1994). La migraine sans aura a fait spécifiquement l'objet de quatre études, contre huit pour la migraine avec aura. La plupart de ces études concernent des patients jeunes, généralement âgés de moins de 45 ans, et quand des patients plus âgés ont été inclus, ils étaient généralement très peu nombreux.

**Tableau 5-I Aspects cliniques des principales études portant sur les anomalies de la substance blanche chez les migraineux**

Auteurs	Type d'étude	Nombre de patients	Type de migraine (nbre de patients)	Âge moyen (limites)	Sex-ratio (% de femmes)	Lieu de recrutement
• Soges <i>et al.</i> 1988	Série	24	Avec ou sans aura (17) Complicquée (7)	(15- 55)	67	Non précisé
• Jacome et Leborgne 1989	Série	18	Basilaire	30 (17- 57)	78	Non précisé
• Kuhn et Shekar 1990	Série	74	Avec aura	28 (9- 39)	80	Non précisé
• Ferbert <i>et al.</i> 1991	Cas-témoins	45	Avec aura	30 (14- 53)	62	Service de neurologie
• Ziegler <i>et al.</i> 1991	Cas-témoins	18	Avec aura	(27- 64)	89	Centre spécialisé pour céphalées
• Igarashi <i>et al.</i> 1991	Cas-témoins	91	Avec aura (53) Sans aura (33) Aura prolongée (5)	34	68	Non précisé
• Osborn <i>et al.</i> 1991	Série	41	Avec aura (10) Sans aura (31)	29,8 (18- 66)	41	Service de neurologie, Hôpital militaire
• Fazekas <i>et al.</i> 1992	Cas-témoins	38	Avec aura (27) Sans aura (11)	37, 5 (17- 59)	71	Non précisé
• Robbins et Friedman 1992	Cas-témoins	46	Non précisé	(17- 55)	Non précisé	Centre spécialisé pour céphalées
• Pavese <i>et al.</i> 1994	Cas-témoins	129	Avec aura (46) Sans aura (83)	35,3 (19-42)	70	Non précisé

Comme attendu, les femmes étaient plus nombreuses que les hommes, à une exception près, venant d'un recrutement en hôpital militaire (Osborn *et al.* 1991).

Les techniques radiologiques utilisées sont décrites dans le tableau 5-II. La puissance des machines variait entre 0,35 et 1,5 T, selon les études. Dans certaines études, plusieurs machines ont été utilisées (Soges *et al.* 1988; Kuhn et Shekar 1990; Osborn *et al.* 1991). Toutes les études comprenaient au minimum des coupes axiales en séquence T2, avec un temps de répétition (Tr) généralement autour de 2 000 ms et un temps d'écho (Te) autour de 90 ms. La double lecture des clichés n'a été faite que dans trois études (Igarashi *et al.* 1991; Ziegler *et al.* 1991; Pavese *et al.* 1994). Seules deux études ont utilisé une grille de lecture des hypersignaux (Ferbart *et al.* 1991; Pavese *et al.* 1994). La lecture des clichés a été faite en aveugle du diagnostic clinique dans quatre études (Ferbart *et al.* 1991; Ziegler *et al.* 1991; Fazekas *et al.* 1992; Pavese *et al.* 1994).

**Tableau 5-II Aspects radiologiques des principales études**

Auteurs	Type de machine	T <sub>r</sub> /T <sub>e</sub>	Séquences IRM Incidence	Épaisseur de coupe	Mode de lecture des clichés
• Soges <i>et al.</i> 1988	0,5 et 0,6T	2500/100	• T1 sagittal • T2 axial et coronal	10 mm	Non précisé
• Jacome <i>et al.</i> 1989	0,5T	-	• T1 coronal et sagittal • T2 axial	-	Non précisé
• Kuhn et Shekar 1990	1,5 et 0,6T	2000/60/120	• T1 axial • T2 axial	-	Non précisé
• Ferbert <i>et al.</i> 1991	1,5T	2200/90	• T2 axial	-	En aveugle après randomisation
• Ziegler <i>et al.</i> 1991	1,0T	2500/90	• T1 et T2 Incidences non précisées	-	2 radiologues, en aveugle, randomisation
• Igarashi <i>et al.</i> 1991	0,5T	2000/120 et 60	• T1 et T2 Incidences non précisées	10 mm	2 radiologues, pas d'aveugle
• Osborn <i>et al.</i> 1991	0,35 ; 1,0 ; 1,5T	2500-3000/80-90	• T1 axial • T2 axial, sagittal, coronal	5 ou 6 mm	1 radiologue
• Fazekas <i>et al.</i> 1992	1,5T	2200-2800/30-80	• T2 axial	5 mm	1 radiologue en aveugle
• Robbins et Friedman 1992	1,5T	2100-2700/20/70	• T1 et T2 axial et sagittal	5 mm	1 radiologue, pas d'aveugle
• Pavese <i>et al.</i> 1994	0,5T	2000/30-100	• T1 axial • T2 axial, sagittal, coronal	5 mm	2 radiologues, en aveugle

## Résultats

Les principaux résultats sont indiqués dans le tableau 5-III. Les études cas-témoins montrent toujours une fréquence des hypersignaux de la substance blanche plus grande chez les migraineux que chez les témoins non migraineux, bien que la différence ne soit pas toujours significative (Ferberty *et al.* 1991; Igarashi *et al.* 1991; Ziegler *et al.* 1991; Fazekas *et al.* 1992; Robbins et Friedman 1992; Pavese *et al.* 1994). Trois d'entre elles font apparaître, mais de façon non significative, une plus grande fréquence des hypersignaux dans la migraine avec aura que dans la migraine sans aura (Igarashi *et al.* 1991; Fazekas *et al.* 1992; Pavese *et al.* 1994).



**Tableau 5-III Association entre hypersignaux de la substance blanche et migraine**

Auteurs	% de cas avec hypersignaux (nbre/nbre total)	% de témoins avec hypersignaux (nbre/nbre total)	odds ratio** [IC 95 %]	P
<b>Migraine avec et sans aura (non différenciées)</b>				
• Soges <i>et al.</i> 1988	41 (7/17)			
• Osborn <i>et al.</i> 1991	12 (5/41)			
• Robbins et Friedman 1992	14 (6/46)	4 (3/69)	3,3 [0,8 ; 13,9]	NS
<b>Migraine sans aura</b>				
• Igarashi <i>et al.</i> 1991	33 (11/33)	11 (11/98)	4,0 [1,5 ; 10,3]	< 0,005
• Fazekas <i>et al.</i> 1992	18 (2/11)	14 (2/14)	1,3 [0,2 ; 11,4]	NS
• Pavese <i>et al.</i> 1994	18 (15/83)	2 (1/50)	10,8 [1,4 ; 84,6]	< 0,01
<b>Migraine avec aura</b>				
• Kuhn et Shekar 1990	26 (15/74)			
• Ziegler <i>et al.</i> 1991	22(4/18)	13 (2/15)	1,9 [0,3 ; 11,9]	NS
• Ferbert <i>et al.</i> 1991	40 (18/45)	22 (7/32)	2,4 [0,9 ; 6,7]	NS
• Igarashi <i>et al.</i> 1991	43 (23/53)	11 (11/98)	6,1 [2,6 ; 13,9]	< 0,001
• Fazekas <i>et al.</i> 1992	53 (10/19)	14 (2/14)	6,7 [1,2 ; 38,3]	< 0,05
• Pavese <i>et al.</i> 1994	22 (10/46)	2 (1/50)	13,6 [1,7 ; ∞]	< 0,005
<b>Autres migraines</b>				
• Soges <i>et al.</i> 1988*	57 (4/7)			
• Jacome et Leborgne 1989†	17 (3/18)			
• Igarashi <i>et al.</i> 1991††	40 (2/5)	11 (11/98)	5,3 [0,8 ; 35,1]	NS
• Fazekas <i>et al.</i> 1992†	38 (3/8)	14 (2/14)	3,6 [0,5 ; 28,6]	NS

\* Migraine compliquée ; † Migraine avec aura basilaire ; †† Migraine avec aura prolongée.

\*\* Les odds ratio ont été calculés à partir des données présentes dans les publications citées (voir texte).

Cependant, les valeurs des fréquences sont très variables d'une étude à l'autre; la fréquence des hypersignaux dans la migraine varie de 12 à 53 %, celle des groupes témoins de 2 à 22 % (Ferber *et al.* 1991; Igarashi *et al.* 1991; Ziegler *et al.* 1991; Fazekas *et al.* 1992; RobLins et Friedman 1992; Pavese *et al.* 1994).

Cette variabilité résulte probablement, en grande partie, des différences de méthodologie dans la lecture des IRM. Pour comparer les études cas-témoins entre elles, il faut donc tenir compte simultanément de la fréquence des hypersignaux chez les cas et les témoins. Un index de mesure du risque dont l'intervalle de confiance peut facilement être calculé, est l'odds ratio: ici, il représente une estimation du risque d'avoir des hypersignaux chez les migraineux par rapport aux non-migraineux. Nous avons donc calculé les odds ratio des études cas-témoins publiées à partir des données brutes fournies par les auteurs (Tableau 5-III). La variabilité des odds ratio reste forte puisqu'ils varient dans un rapport de 7 à 8 dans la migraine sans aura ou avec aura. On peut cependant observer que, bien qu'ils ne soient pas tous significativement différents de 1, les odds ratio sont toujours supérieurs à 2 dans la migraine avec aura, et que dans les trois études les plus récentes prenant en compte les critères de l'IHS, les odds ratio sont les plus élevés (Igarashi *et al.* 1991; Fazekas *et al.* 1992; Pavese *et al.* 1994). Les résultats de ces mêmes trois études, dans la migraine sans aura, sont trop divergents pour pouvoir être interprétés.

### **Problèmes méthodologiques**

La variabilité des résultats que nous venons d'évoquer limite considérablement l'interprétation des résultats de l'ensemble de ces études, et même de chaque étude, car aucune ne se distingue particulièrement par ses qualités méthodologiques. La discussion de la variabilité elle-même est délicate tant les problèmes méthodologiques sont nombreux; ils sont présents à chaque étape du protocole.

### ***Schéma d'étude, patients et méthodes***

***Puissance*** Le plus souvent, il s'agit d'études de relativement petite taille et, même pour les études les plus récentes, aucun calcul de puissance n'a été réalisé. En présence d'une différence non significative, les auteurs concluent généralement à l'absence de différence, sans discuter quelle était la probabilité de la mettre en évidence en fonction de la taille de leur échantillon.

***Diagnostic de migraine*** Le diagnostic de migraine est porté en fonction des critères de l'International Headache Society dans seulement 5 études sur 10 (Ferber *et al.* 1991; Igarashi *et al.* 1991; Ziegler *et al.* 1991; Fazekas *et al.* 1992; Pavese *et al.* 1994). Dans plusieurs études (Soges *et al.* 1988; Jacome et Leborgne 1990; Robbins et Friedman 1992), les critères du diagnostic de migraine ne sont pas précisés.

**Origine des cas** L'origine des cas n'est pas précisée dans 6 études, même récentes, ainsi que le mode de recrutement, rétrospectif ou prospectif (Soges *et al.* 1988; Jacome et Leborgne 1990; Kuhn et Shekar 1990; Igarashi *et al.* 1991; Fazekas *et al.* 1992; Pavese *et al.* 1994). Il est donc impossible d'estimer l'existence ou non d'un biais de recrutement lié au lieu de recrutement.

**Motif de l'IRM chez les cas** La raison de l'IRM est le plus souvent très vague. Dans plusieurs études, il est dit que les cas ont été adressés pour IRM (Osborn *et al.* 1991; Fazekas *et al.* 1992; Robbins et Friedman 1992), sans que l'on sache s'il s'agissait d'une politique globale ou si ces migraineux présentaient des caractéristiques particulières qui faisaient craindre une pathologie associée. Si tel était le cas, il est vraisemblable que la fréquence des hypersignaux a été surestimée chez les cas.

**Origine des témoins et motif de l'IRM** Le problème des témoins, toujours crucial dans les études cas-témoins, est particulièrement important dans ces études puisque la variabilité de la fréquence des hypersignaux est encore plus importante chez les témoins que chez les cas (Tableau 5-III). Dans le tableau 5-IV figurent les critères de sélection et les motifs de l'IRM chez les témoins. La plupart du temps, les témoins ont été sélectionnés rétrospectivement sur le fait qu'ils avaient eu une IRM. On conçoit qu'il y ait un risque de surestimation de la fréquence des hypersignaux chez les témoins, en particulier chez ceux adressés pour épilepsie (Igarashi *et al.* 1991; Zegler *et al.* 1991).

**Tableau 5-IV Études cas-témoins : caractéristiques des témoins**

Auteurs	Nombre de témoins	Critères de sélection	Motifs de l'IRM chez les témoins
• Ferbert <i>et al.</i> 1991	32	-	-
• Ziegler <i>et al.</i> 1991	15	-	Troubles psychiatriques, épilepsie, sensations anormales au niveau de la tête
• Igarashi <i>et al.</i> 1991	98	-	Troubles psychiatriques, épilepsie, vertiges, céphalées de tension
• Fazekas <i>et al.</i> 1992	14	Absence de facteur de risque vasculaire	Étude sur la prévalence des anomalies à l'IRM
• Robbins et Friedman 1992	69	-	Paralysie des nerfs crâniens
• Pavese <i>et al.</i> 1994	50	Absence de facteur de risque vasculaire	Troubles psychiatriques, vertiges

D'autre part, aucune de ces études ne mentionne si un interrogatoire systématique a été fait pour vérifier que les témoins n'étaient pas migraineux.

***Comparabilité des cas et témoins*** Cette étude de comparaison, indispensable, n'est mentionnée dans aucune des études publiées. Elle permet de vérifier que les cas et les témoins ne sont pas trop dissemblables vis-à-vis des facteurs de risque des hypersignaux, tels l'âge et les facteurs de risque vasculaire. En ce qui concerne l'âge, facteur de risque d'hypersignaux le plus important connu à ce jour, le terme d'appariement utilisé par les auteurs est en réalité un appariement de groupe (*group marching*), c'est-à-dire que les témoins étaient globalement dans les mêmes tranches d'âge que les cas. C'est un renseignement insuffisant au regard de la liaison très forte entre la fréquence des hypersignaux et l'âge (Longstreth *et al.* 1996).

***Méthode de lecture des IRM*** Différentes méthodes ont été employées pour réaliser et interpréter les clichés d'IRM. Parmi ces études, seulement deux ont effectué des coupes axiales et coronales en T2. Les clichés ont parfois été lus par une personne, parfois par deux personnes, parfois en aveugle. Parfois, nous n'avons pas de renseignement à ce sujet. Seules 2 études ont utilisé des grilles de lecture des hypersignaux (Ferber *et al.* 1991; Pavese *et al.* 1994). Dans tous les autres cas, le seul renseignement utilisé était la présence ou non d'hypersignaux chez les sujets.

## **Analyse**

***Pauvreté de l'analyse*** Dans toute ces études, l'analyse est d'un niveau très élémentaire. La plupart du temps, les auteurs se sont contentés de tests du chi -deux pour comparer la fréquence des hypersignaux chez les migraineux et les non-migraineux.

***Absence d'ajustement et d'analyse multivariée*** Ce point découle directement du précédent. L'absence de prise en compte de l'âge, le principal facteur de risque des hypersignaux, soit par stratification et ajustement, soit par ajustement simple, est un problème méthodologique majeur.

***Présentation des résultats*** Les résultats sont donnés sans intervalle de confiance, ce qui est pourtant indispensable en particulier dans des études où les effectifs sont parfois petits.

## **Conclusion**

Comme nous venons de le voir, aucune des études sur les hypersignaux dans la migraine n'est indemne de biais méthodologiques, certains étant majeurs. Cependant, la relative constance des résultats entre ces différentes études laisse penser qu'il existe effectivement une augmentation de la fréquence des hypersignaux dans la migraine.

Si ce résultat était confirmé, il constituerait un argument indirect en faveur de l'existence d'une hypoperfusion cérébrale dans la migraine avec ou sans aura, même si d'autres explications peuvent être envisagées.

De nombreuses questions restent en suspens. Pourquoi les hypersignaux sont ils présents chez certains migraineux et pas d'autres ? Existe-t-il un terrain particulier favorisant chez certains migraineux l'apparition des hypersignaux ? Quel est le rôle du profil de la migraine, du type de migraine, de la fréquence et de la sévérité des crises, du traitement ? Existe-t-il comme chez le sujet âgé un retentissement cognitif de ces hypersignaux ? Les hypersignaux sont-ils prédicteurs de la survenue ultérieure d'un accident vasculaire cérébral, comme cela a été suggéré ? Ces questions importantes ne pourront être abordées que par une étude de taille suffisante et à la méthodologie correcte.

### **Scanner**

Dès l'apparition du scanner cérébral, plusieurs études ont été consacrées à ce nouvel outil d'exploration, espérant y trouver des anomalies spécifiques de la migraine. Il n'en a rien été car cet examen est normal dans la migraine. Quelques travaux ont fait état de la présence de zones hypodenses intraparenchymateuses mais ils sont entachés de multiples biais méthodologiques évoqués à propos des hypersignaux de la substance blanche à l'IRM. En pratique donc, le scanner, comme l'IRM, ne décèle aucune anomalie spécifique de la migraine, affection dont le diagnostic demeure exclusivement clinique.

Le seul intérêt du scanner ou de l'IRM est de rechercher une lésion intracérébrale lorsqu'il existe une atypie dans la présentation clinique de la migraine (âge de début trop tardif, unilatéralité stricte, durée inhabituelle des crises, sémiologie atypique etc), une anomalie de l'examen clinique, une modification du profil évolutif (céphalée qui cesse d'évoluer par crises pour devenir continue) ou un changement dans le type de céphalée (un migraineux qui souffre d'une céphalée qu'il qualifie de différente de sa migraine habituelle doit avoir des explorations de neuro-imagerie). Les indications du scanner chez un migraineux sont donc, en principe, rares mais il faut reconnaître que cet examen est souvent effectué pour " rassurer " à la fois le patient et le médecin, ce qui ne résout en général rien car, d'une part, le patient voudra souvent effectuer un autre examen pour se rassurer davantage et, d'autre part, le scanner (et plus encore l'IRM) peuvent déceler des anomalies sans gravité et sans rapport avec la migraine, qui vont générer une anxiété bien plus grande. Autant toute céphalée d'apparition récente, d'installation brutale ou progressive et de caractère persistant justifie la pratique d'explorations neurologiques (scanner en premier lieu), autant une migraine typique ne le justifie pas.

## **Explorations électrophysiologiques**

Les explorations électrophysiologiques telles que l'électroencéphalogramme (EEG) standard ont été pratiquées depuis longtemps. Plus récemment, l'EEG quantifié et les potentiels évoqués visuels et cognitifs ont été étudiés.

## **Electroencéphalographie (EEG)**

### **EEG standard**

De très nombreuses études ont été réalisées dans la migraine (Hockaday 1988; Schoenen et Barkley 1993). Des perturbations de l'EEG ont été décrites depuis longtemps, leur fréquence reste toutefois difficile à apprécier. Dans les premières études, on a accordé une signification pathologique à des perturbations mineures, comme par exemple une sensibilité à l'hyperventilation qui s'observe également chez les sujets contrôles (Hockaday 1988). Certains signes peuvent être retenus comme anormaux: ondes lentes, focalisées ou diffuses, ondes pointues. Aucune de ces anomalies n'est toutefois spécifique de la migraine.

La description de ces anomalies EEG doit préciser leur présence en dehors et pendant les accès et selon le type de migraine, avec ou sans aura. Selon les données de la littérature (Sand 1991; Schoenen et Barkley 1993), on admet que l'EEG est normal dans la migraine sans aura en dehors et pendant les accès. Dans la migraine avec aura, pendant les accès, il existe des rapports anecdotiques d'ondes lentes focalisées. Les conclusions de ces revues plus récentes contrastent avec celles des rapports plus anciens qui indiquaient une grande fréquence des altérations de l'EEG dans la migraine (Hockaday 1988)

*En résumé*, compte tenu du manque de spécificité et de l'inconstance des anomalies EEG observées chez les migraineux, l'EEG n'a pas sa place dans le diagnostic de la migraine, à l'exception de certaines migraines avec auras visuelles atypiques de l'enfant dont la distinction peut être difficile avec des crises comitiales occipitales.

### **EEG quantitatif et cartographie cérébrale**

Les études utilisant l'EEG quantitatif ont précisé, avec une relative homogénéité, certaines caractéristiques concernant une asymétrie interhémisphérique du rythme alpha, des activités lentes diffuses ou focalisées, une augmentation des rythmes rapides.

L'asymétrie du rythme alpha a été constatée surtout dans la migraine avec 50 aura, en dehors des crises. Peu d'études ont été réalisées pendant les crises où une réduction de la bande alpha serait constatée.

Une augmentation des fréquences lentes (principalement théta) a été observée dans la migraine avec aura, entre et pendant les crises. L'augmentation des fréquences rapides n'est que partiellement confirmée par les études disponibles (Schoenen et Barkley 1993). Elle a été interprétée comme pouvant témoigner d'une hyperactivité catécholaminergique.

## **Potentiels évoqués**

### **Potentiels évoqués visuels**

L'entraînement des activités cérébrales par des stimulations de plus de 20Hz a été décrite initialement chez le migraineux (Golla et Winter 1959) mais s'observe également chez les contrôles (Bille 1962). Ces données anciennes ont incité à l'exploration des voies visuelles par les potentiels évoqués visuels. Les résultats disponibles sont contradictoires (Schoenen et Barkley 1993). En dehors des crises, le résultat le plus constant est l'augmentation d'amplitude des ondes P3 et N3 dans les deux formes de migraine, avec et sans aura, mais cela ne permet en aucun cas de distinguer, à l'échelon individuel, un migraineux d'un non-migraineux.

### **Potentiels cognitifs**

L'étude de ces réponses électrophysiologiques implique la participation active des individus.

L'onde P300 culmine environ 300 ms après le stimulus. Elle n'est pas liée aux caractéristiques physiques du stimulus mais refléterait des activités cognitives liées à la perception. Appliquée à l'exploration des malades migraineux, des résultats contradictoires ont été observés avec l'onde P300, évoqués par stimulation auditive (Schoenen et Timsit-Berthier 1993).

Des résultats reproductibles ont, en revanche, été observés avec la variation contingente négative (VCN). La VCN est un potentiel lent enregistré dans les régions frontales pendant un protocole de temps de réaction. Le paradigme expérimental comporte un signal préparatoire d'avertissement (S1), suivi à intervalle fixe d'un stimulus impératif (S2) devant déterminer, de la part du sujet, une réponse mentale ou motrice. Diverses publications émanant de deux laboratoires ont montré qu'il existait une augmentation de l'amplitude de la VCN en dehors des crises dans la migraine sans aura (Brocher 1990). De plus, l'habituation de cette réponse lors de stimulations répétées est réduite (Maertens 1986; Kropp 1993). Les neurones générateurs de cette onde de même que les neuromédiateurs sont encore imparfaitement connus. La VCN serait sous-tendue par des mécanismes catécholaminergiques. I

Il a été observé que la VCN se normalise après traitement bêta bloquant (Maertens 1987). La sensibilité de la VCN reste faible, mais la spécificité est plus satisfaisante (Schoenen et TimsitBerthier 1993).

**En conclusion**, aucune méthode électrophysiologique n'a acquis valeur de test diagnostique pour la migraine en pratique clinique quotidienne. L'ensemble de la littérature s'accorde à reconnaître que l'EEG standard ou quantifié n'a pas de place dans l'exploration d'une migraine (Aminoff 1980; Schoenen et Barkley 1993). La possible présence d'anomalies électriques, non spécifiques, pose d'ailleurs un problème d'interprétation: dans quelle mesure les anomalies constatées sont-elles en relation avec la migraine ou avec une autre perturbation ? En cas de doute clinique sur une possible étiologie lésionnelle intracrânienne, il est donc préférable de recourir à une méthode d'imagerie (scanner ou IRM) et non à un EEG. Une seule méthode, la VCN, a fait l'objet de premières études démontrant des caractéristiques métrologiques satisfaisantes. La VCN a un intérêt dans le cadre de la recherche mais n'est pas un test utilisable par le clinicien.

## **Explorations vasculaires**

### **Doppler transcrânien**

Le doppler transcrânien (DTC), qui permet l'étude Traumatique des vaisseaux intracérébraux, est intéressant dans la migraine, dans l'hypothèse où il apporterait des arguments pour ou contre la théorie vasculaire de cette affection. Dès sa mise au point (Aaslid 1982), cette technique a été largement appliquée à la migraine. Les avantages du DTC sont réels: appareillage peu encombrant et peu onéreux, mode d'investigation totalement atraumatique et confortable, possibilité de répéter fréquemment les examens dans le temps. Toutefois les inconvénients sont nombreux: nécessité d'un expérimentateur entraîné, difficultés parfois à trouver les fenêtres osseuses. L'inconvénient principal tient surtout aux limites de la méthode. Le doppler transcrânien, mesurant la réflexion des ultrasons sur les particules sanguines, étudie uniquement des vitesses circulatoires. Les vitesses circulatoires dépendent du débit sanguin cérébral (DSC) et du diamètre du vaisseau. Si le DSC reste constant, une vasoconstriction en regard de la sonde se traduira par une élévation des vitesses circulatoires. A l'inverse, une vasodilatation produira une diminution des vitesses circulatoires. Par contre, si le diamètre des grosses artères ne change pas, le DTC permet de suivre les variations du DSC, liées aux modifications de calibre des artérioles. Une diminution des vitesses circulatoires 52 traduira une vasoconstriction artériolaire et une baisse du DSC, tandis qu'une accélération sera en faveur d'une vasodilatation artériolaire et d'une augmentation du DSC. On comprend que cette dualité complique souvent l'interprétation du DTC.



Les vitesses circulatoires dépendent également de la pCO<sub>2</sub> (Thomsen 1994), mesurée indirectement dans l'air expiré (*end-tidal*) au moyen d'un capnographe connecté à un masque. Une telle mesure est de réalisation difficile dans les crises de migraine avec nausées ou vomissements. La mesure transcutanée de la pCO<sub>2</sub> n'est pas satisfaisante.

Dans la migraine, le DTC a été utilisé pour rechercher des modifications des vitesses circulatoires pendant la crise, comparé à l'intercriste. On a recherché des asymétries en fonction du siège de la douleur. On a comparé les résultats des migraines avec aura et sans aura. L'effet des médicaments a été étudié. Enfin, des travaux ont été consacrés à la recherche d'une vasoréactivité particulière des migraineux à certains stimulus.

### **Étude des vitesses circulatoires pendant et entre les crises**

#### ***Migraine sans aura***

Les résultats des différentes études sont contradictoires. Au cours des crises, en comparaison avec les valeurs retrouvées en intercriste, certaines études mettent en évidence une diminution des vitesses circulatoires dans une ou plusieurs artères intracérébrales (Thié 1990), alors que d'autres montrent une augmentation des vitesses circulatoires (Zanette 1992). Il est remarquable que, dans les deux cas, ces modifications sont interprétées comme une vasodilatation siégeant au niveau des grosses artères, en cas de diminution des vitesses, et au niveau des artérioles en cas d'augmentation des vitesses. D'autres études ne constatent aucune modification des vitesses circulatoires au cours des crises (Zwetsloot 1992). Enfin, une étude (Zwetsloot 1991) retrouve, en crise, une diminution des vitesses circulatoires dans les deux carotides primitives mais pas dans les vaisseaux intracérébraux, suggérant une anomalie de régulation du flux sanguin entre artères carotide primitive et cérébrale moyenne.

#### ***Migraine avec aura***

Les résultats sont tout aussi contradictoires que dans la migraine avec aura. Certains auteurs (Thié 1990) constatent une augmentation des vitesses circulatoires au niveau d'une ou plusieurs artères et concluent à l'existence d'une vasoconstriction dans la migraine avec aura. D'autres (Zanette 1992; Zwetsloot 1991) observent une diminution des vitesses, interprétée comme une vasoconstriction artériolaire. Enfin, d'autres auteurs (Totaro 1992) trouvent une accélération des vitesses sur certaines artères et une diminution sur d'autres.

### ***Différence côté symptomatique/côté asymptomatique***

Friberg (1991), étudiant, de manière concomitante, le DSC régional et les vitesses circulatoires lors de crises de migraine avec céphalée unilatérale, a observé du côté douloureux une diminution des vitesses circulatoires dans l'artère cérébrale moyenne, sans modification du DSCR et conclut à une vasodilatation de l'artère cérébrale moyenne du côté douloureux. Une autre étude, sans données sur le DSCR, confirme ces résultats (Thomsen 1995). En revanche, d'autres auteurs ne trouvent pas de différence des vitesses entre côté douloureux et côté non douloureux (Zwetsloot 1993).

Il est difficile d'expliquer les nombreuses discordances des études utilisant le DTC au cours des crises de migraine. Certes, les séries portent sur des nombres limités de patients. Le délai écoulé entre le début de la crise et l'examen varie considérablement d'un patient à l'autre. Parfois, migraines avec aura et sans aura ne sont pas distinguées dans l'analyse des résultats. On peut avancer la possibilité de variations dans le temps des vitesses au cours d'une même crise. Les limites de la méthode sont néanmoins l'explication la plus vraisemblable.

### ***Étude des vitesses circulatoires en dehors des crises***

En comparant les migraineux à des témoins céphalalgiques, les études en dehors des crises visent à mettre en évidence une vasoréactivité particulière des migraineux. Selon Thié (1990), chez 100 patients, les vitesses circulatoires sont plus élevées et les bruits vasculaires de basse fréquence sont plus fréquents chez les migraineux (avec aura ou sans aura) que chez les témoins non céphalalgiques. Cette étude conclut à l'existence d'un arbre vasculaire plus étroit et plus réactif chez les migraineux.

## **Étude du mode d'action des antimigraineux**

### ***Sumatriptan***

Certaines études ne mettent pas en évidence de variations des vitesses circulatoires après administration de sumatriptan (Limmoroth 1996) lors des crises. D'autres (Friberg 1991; Caekelke 1992) montrent une augmentation des vitesses circulatoires après sumatriptan, interprétée comme une action vasoconstrictrice du médicament sur les gros vaisseaux explorés.

Le travail de Friberg (1991) a suscité beaucoup de commentaires. Il s'agit d'une étude intéressante car l'enregistrement des vitesses circulatoires a été couplé à celui du DSC. Il a été constaté une diminution des vitesses circulatoires dans l'artère cérébrale moyenne, uniquement du côté douloureux, et un retour à la normale de ces vitesses après administration i.v. de 2 mg de sumatriptan. Le DSC ne se modifiant pas, il a été conclu à une action vasoconstrictrice du sumatriptan sur l'artère cérébrale moyenne préalablement dilatée du côté douloureux.

### ***Autres médicaments***

Diener (1991) a étudié l'action de l'ergotamine, de la flunarizine et du sumatriptan, administrés de manière aiguë au cours d'une crise de migraine; il n'a pas observé de modifications des vitesses circulatoires, ce qui contrastait avec la disparition de la céphalée après ergotamine et sumatriptan.

### **Étude de la réactivité vasculaire du migraineux**

#### ***Réactivité au CO<sub>2</sub>***

La vasoréactivité au CO<sub>2</sub>, a été testée en réponse à l'hypocapnie (hyperventilation) ou à l'hypercapnie (inhalation de CO<sub>2</sub>).

Chez les migraineux avec aura, la réactivité cérébrovasculaire à l'hypocapnie ou à l'hypercapnie, en dehors d'une crise, serait plus marquée que celle de témoins non céphalalgiques (Fiermonte 1995; Thomsen 1995; Harer 1991; Thomas 1990). Cette réponse exagérée dans la migraine avec aura pourrait prédisposer aux modifications du DSC observées durant les crises.

Dans la migraine sans aura, il ne semble pas y avoir de modifications de la vasoréactivité (Zwetsloot 1991; Silvestrini 1995).

#### ***Action de la nitroglycérine***

La nitroglycérine agit comme une source exogène d'oxyde nitrique (NO). Le NO par une action vasodilatatrice pourrait jouer un rôle dans la douleur migraineuse. La susceptibilité des vaisseaux cérébraux à cette substance est plus marquée chez les migraineux que chez des témoins non céphalalgiques (Zanette 1991; Thomsen 1993).

#### ***Autres***

Le DTC a été utilisé au cours de tests explorant le système nerveux autonome (Thomsen 1995) ou bien lors de tâches cognitives et motrices (Thié 1992). Il s'agit d'études préliminaires dont les résultats doivent être confirmés.

### **Conclusion**

Le DTC a été largement utilisé dans la migraine mais avec des résultats extrêmement décevants, en raison des limites mêmes de la méthode et des biais méthodologiques exposés précédemment.

### **Artériographie**

Hormis l'infarctus migraineux, les formes cliniques habituelles de la migraine ne justifient pas la réalisation d'une artériographie.

De plus, cet examen ne serait pas dénué de dangers chez les migraineux. Toutefois, le risque de complications neurologiques transitoires ou prolongées chez les migraineux n'est pas supérieur à celui encouru par une population non migraineuse (Shuaib1990). Les données de la littérature concernant l'artériographie dans la migraine sont à interpréter avec prudence. Les séries de patients sont souvent très réduites, parfois limitées à un seul patient. L'histoire clinique pour laquelle est pratiquée l'artériographie évoque plus souvent un événement neurologique survenant chez un migraineux qu'une symptomatologie directement liée à la migraine. L'anomalie le plus souvent rapportée est un rétrécissement de la paroi artérielle, qualifié de vasospasme (Solomon 1989). Le spasme peut être localisé ou diffus, rapidement réversible ou prolongé. Sa localisation ne s'avère pas toujours corrélée avec les signes cliniques. Ces rétrécissements artériels font évoquer de nombreuses autres affections: abus d'ergotamine (Senter 1976), artérite des affections générales inflammatoires ou immunologiques, artérites cérébrales... Parfois, devant une sténose localisée, est discuté un œdème de la paroi, comme dans le cas d'une sténose intracaverneuse de la carotide interne chez un patient présentant une migraine ophtalmoplégique (Walsh et O'Doberty 1960). Le plus souvent, les images de rétrécissement artériel isolé font discuter une dissection artérielle.

Par ailleurs, la migraine peut être un facteur de risque de dissection artérielle cervicale (D'Anglejean Chatillon *et al.* 1989).

Au total, l'artériographie dans la migraine soulève plus de critiques qu'elle n'apporte d'arguments physiopathologiques. Cet examen n'a pas permis d'observer des modifications de calibre artériel, susceptibles d'expliquer les modifications hémodynamiques observées en crise. De nouvelles techniques non invasives (scanner spirale, angio-IRM) permettront peut-être d'avancer dans ce domaine.

### **Thermographie**

L'existence au cours de la crise migraineuse d'une vasodilatation dans le territoire de l'artère carotide externe a été évoquée à la suite des travaux de Tunis et Wolff (1952). La thermographie a été utilisée dans la recherche d'une augmentation de la chaleur locale, témoin de cette vasodilatation. Des zones d'augmentation locale de la chaleur cutanée au niveau du front et de la région orbitaire, du côté symptomatique, uniquement en crise, et disparaissant en intercrise ont été mises en évidence (Drummont 1990). L'intérêt diagnostique de ce moyen d'investigation est nul dans la migraine.

## **Autres explorations**

### **Magnéto-encéphalographie**

La magnéto-encéphalographie utilisant des mesures magnétiques a, par rapport à l'EEG classique, certains avantages qui pourraient permettre d'enregistrer une éventuelle *spreading depression*. Des anomalies telles que l'apparition soudaine d'ondes de grande amplitude ont été effectivement mises en évidence dans la migraine (Barkley *et al.* 1990). Mais il n'est pas certain qu'il s'agisse là de l'enregistrement d'une *spreading depression*.

### **Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire**

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire est un moyen d'investigation atraumatique intéressant car elle permet l'étude de certains éléments biochimiques intervenant dans le métabolisme du cerveau. Il a été ainsi recherché des modifications de l'excitabilité neuronale chez le migraineux, qui pourraient être le point de départ d'une *spreading depression*. Très peu d'études ont été réalisées à ce jour. Une diminution des taux de magnésium a été observée au cours de crises de migraine sans aura (Ramadan *et al.* 1989). Des anomalies du métabolisme oxydatif énergétique du cerveau mais également du muscle ont été mises en évidence chez un patient présentant une aura prolongée (Sacquegna *et al.* 1992) et chez des patients présentant une migraine hémiplégique familiale (Uncini *et al.* 1995). L'intérêt de cette méthode reste donc à démontrer.

## **SPECT, TEP, IRM**

Le SPECT (*single photon emission computerized tomography*) et la TEP (tomographie par émission de positrons), qui permettent d'étudier le débit sanguin cérébral et le métabolisme (pour la TEP), ont fourni des données très intéressantes sur le plan physiopathologique (voir chapitre 3) mais ne sont d'aucun intérêt pour le diagnostic de la migraine. Des informations cruciales seront probablement également fournies sur ce point par l'IRM diffusion/perfusion, qui commence à être étudiée chez le migraineux.

### **Autres examens**

D'autres examens sont parfois proposés aux migraineux dans le but - illusoire - de trouver la cause de leur maladie ou dans l'optique - faussement scientifique - d'éliminer les autres causes possibles de céphalées. De tels *check-up* sont parfois proposés aux migraineux ou réclamés par ceux-ci, et peuvent comporter des examens des yeux, des oreilles, des dents, du cou, de la vésicule, du foie etc. De tels bilans sont inutiles, onéreux et même délétères car ils détournent le migraineux d'une véritable prise de conscience de ce qu'est sa maladie, et ils risquent de révéler des anomalies bénignes, sans aucun rapport avec le mal de tête, qui ne feraient qu'accroître l'inquiétude du patient et la confusion du médecin.

## Conclusion

Au terme de cette revue des explorations pratiquées dans la migraine, il apparaît qu'aucune méthode n'a de réelle valeur diagnostique en pratique clinique quotidienne. On ne peut que dénoncer la pratique d'investigations non validées plus ou moins coûteuses qui ont été proposées malgré l'absence de tout fondement scientifique (par exemple, thermographie, écho scanner...) et souligner, une fois de plus, que le diagnostic de la migraine est et demeure clinique.

## RÉFÉRENCES

AASLID R. MARKWALDER TM, NOMES H. Noninvasive transcranial doppler ultrasound recording of *flow* velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982 **57**: 769-774

AMINOFF MJ. *Electrodiagnosis in clinical neurology*. Churchill Livingstone, New York, 1980

BARKLEY GL, TEPLY N. NAGEL-LEIBY S. MORAN JE, SIMKINS DO, WELCH KMA. Magneto-encephalographic studies of migraine. *Headache* 1990 **30**: 428-434

BILLE B. KOERSNER PE. Electroencephalographic investigation. In B Bille (Ed.): *Migraine in school children*. Acta Paediatrica 1962 **51** (Suppl 136): 1-151

BROCKER KBE, TIMSIT-BERTHIER M, SCHOENEN J. BRUNIA CHM. Contingent negative variation in migraine. *Headache* 1990 **30**: 604-609

CAEKEBEKE JF, FERRAR} MD, ZWETSLOOT CP, JANSEN J. SAXENA PR. Antimigraine drug sumatriptan increases blood flow velocity in large cerebral arteries during migraine attacks. *Neurology* 1992 **42**: 1522-1526

D ANGLEJEAN-CHATILLON J. RIBEIRO V, MAS JL, YOUL BD, BOUSSER MG. Migraine. A risk factor for dissection of cervical arteries. *Headache* 1989 **29**: 560-561

DIENER HC, PETERS C, RUDZLO M, NOE A, DICHGANS J. HAUX R. EHRMANN R. Tfelt-Hansen P. Ergotamine, flunarizine and sumatriptan do not change cerebral blood flow velocity in normal subjects and migraineurs. *J Neurol* 1991 **238**: 245-250

DRUMMOND PD. Disturbances in ocular sympathetic function and facial blood flow in unilateral migraine headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990 **53**: 121-125

FAZEKAS F. KOCH M, SCHMIDT R. OFFENBACHER H. PAYER F. FREIDL W. LECHNER H. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: a MRI study. *Headache* 1992 **32**: 287-291

FERBERT A, BUSSE D, THRON A. Microinfarction in classic migraine ? A study with magnetic resonance imaging findings. *Stroke* 1991 **22**: 1010-1014

FIERMONTE G, PERELLI F, PAUR F, COSENTINO FL, SOCCORSI R, GIACOMINI P. Cerebrovascular CO2 reactivity in migraine with aura and without aura. A transcranial doppler study. *Acta Neurol Scand* 1995 **92**: 166-169

FRIBERG L, OLESEN J, IVERSEN HK, SPERLING B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet* 1991 **338**: 13-17

GOLLA FL, WINTER AL. Analysis of cerebral responses to flicker in patients complaining of episodic headache. *EEG Clin Neurophysiol* 1959 **11**: 539-549  
HARER C, VON KUMMER R. Cerebrovascular CO2 reactivity in migraine: assessment by transcranial doppler. *J Neurol* 1991 **238**: 23-26

HOCKADAY JM, DEBNEY LM. The EEG in migraine. In J Olesen, L Edvinsson (Eds.): *Basic mechanisms of headache* 1988 **2**: 365-376

IGARASHI H, SAKAI F, KAN S, OKADA J, TAZAKI Y. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalalgia* 1991 **11**: 69-74

JACOME DE, LEBORGNE J. MRI studies in basilar artery migraine. *Headache* 1990 **30**: 88-90

KROPP P, GERBER WD. Contingent negative variation-findings and perspectives in migraine. *Cephalalgia* 1993 **13**: 33-36  
KUHN MJ, SHEKAR PC. A comparative study of magnetic resonance imaging and computed tomography in the evaluation of migraine. *Comput Med Imaging Graph* 1990 **14**: 149-152

LIAO D, COOPER L, CAI J, TOOLE JF, BRYAN NR, HUTCHINSON RG, TYROLER HA. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 1996 **27**: 2262-2270

LIMMROTH V, MAY A, AUERBACK P, WOSAITZA G, EPPE T, DIENER HC. Changes in cerebral blood flow velocity after treatment with sumatriptan or placebo and implications for the pathophysiology of migraine. *J Neurol Sci* 1996 **138**: 60-65

LONGSTRETH WT, MANOLIO TA, ARNOLD A, BURKE GL, BRYAN N, JUNGREIS CA, ENRIGHT PL, O'LEARY D, FRIED L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996 **27**: 1274-1282

MAERTENS DE, NOORDHOUT A, TIMSIT M, TIMSIT-BERTHIER M, SCHOENEN J. Contingent negative variation in headache. *Ann Neurol* 1986 **19**: 78-80

MAERTENS DE, NOORDHOUT A, TIMSIT BERTHIER M, TIMSIT M, SCHOENEN J. Effects of beta- blockage on contingent negative variation in migraine. *Ann Neurol* 1987 **21**: 111-112

OSBORN RE, ALDER DC, MITCHELL CS. MR imaging of the brain in patients with migraine headaches. *Am J Neuroradiol* 1991 **12**: 521-524

PANTONI L, GARCIA JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 1997 **28**: 652-659

PAVESE N, CANAPICCHI R, NUTI A, BIBBIAN; E, LUCETTI C, COLLAVOLI P, BONUCCELLI U. White matter MRI hyperintensities in a hundred and twenty-nine consecutive migraine patients. *Cephalalgia* 1994 **14** : 342-345

PICCINI P, PAVESE N, PALOMBO C, PITTELLA G, DISTANTE A, BONUCCELLI U. Transcranial doppler ultrasound in migraine and tension-type headache after apomorphine administration: double-blind crossover versus placebo study. *Cephalalgia* 1995 **15**: 399-403

RAMADAN NM, HALVORSON H, VANDE-LINDE A, LEVINE SR, HELPERN JA, WELCH KM. Low brain magnesium in migraine. *Headache* 1989 **29**: 416-419

ROBBINS L, FRIEDMAN H. MRI and migraineurs. *Headache* 1992 **32**: 507-508

SACQUEGNA T, LODI R, DE CAROLIS P, TINUPER P, CORTELLI P, ZANIOL P, FUNICELLO R, MONTAGNA P, BARBIROLI B. Brain energy metabolism studied by 31 P-MR spectroscopy in a case of migraine with prolonged aura. *Acta Neurol Scand* 1992 **86**: 376-380

SAND T. EEG in Migraine: a review of the literature. *Funct Neurol* 1991 **6**: 7-22

SCHOENEN J, BARKLEY GL Neurophysiology. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.): *The headaches*. Raven Press, New York 1993, pp.199-208

SCHOENEN J, TIMSIT-BERTHIER M. Contingent negative variation: methods and potential interest in headache. *Cephalalgia* 1993 **13**: 28-32

SCHON E, HARRISON MJH. Can migraine cause multiple segmental cerebral artery constrictions ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987 **50**: 492-494

SENER HJ, LIEBERMAN AN, PINTO R. Cerebral manifestations of ergotism. Report of a case and review of the literature. *Stroke* 1976 **7**: 88-92

SHUAIB A, HACHINSKI VC. Migraine and the risks from angiography. *Arch Neurol* 1988 **45**: 911-912

SILVESTRINI M, CUPINI LM, TROISI E, MATTEIS M, BEMARDI G. Estimation of cerebrovascular reactivity in migraine without aura. *Stroke* 1995 **26**: 81-83



SOGES LJ, CACAYORIN ED, PETRO GR, RAMACHANDRAN TS. Migraine: evaluation by MR *AJNR* 1988 **9**: 425-429

SOLOMON S. LIPTON RB, HARRIS PY. Arterial stenosis in migraine: spasm or arteriopathy. *Headache* 1990 **30**: 52-61

THIÉ A, FUHLENDORF A, SPITZER K. KUNZE K. Transcranial doppler evaluation of common and classic migraine. Part 1. Ultrasonic features during the headache -free period. *Headache* 1990a **30**: 201-208

THIÉ A, FUHLIENDORF A, SPITZER K. KUNZE K. Transcranial doppler evaluation of common and classic migraine. Part II. Ultrasonic features during attacks. *Headache* 1990b **30**: 209-215

THIÉ A, CARVAJAL-LIZANO M, SCHLICHTING U. SPITZER K. KUNZE K. Multimodal tests of cerebrovascular reactivity in migraine: a transcranial doppler study. *J Neurol* 1992 **239**: 338-342

THOMAS TD, HARPOLD GJ, TROOST BT. cerebrovascular reactivity in migraineurs as measured by transcranial doppler. *Cephalalgia* 1990 **10**: 95-99

THOMSEN LL, IVERSEN HK. CO<sub>2</sub> measurements during transcranial doppler examinations in headache patients: methodological considerations. *Cephalalgia* 1994 **14**: 245-247

THOMSEN LL, IVERSEN K. BRINCK TA, OLESEN J. Arterial supersensitivity to nitric oxide (nitroglycerin) in migraine sufferers. *Cephalalgia* 1993 **13**: 395-399

THOMSEN LL, IVERSEN HK, BOESEN F. OLESEN J. Transcranial doppler and cardiovascular responses during and outside attacks. *Brain* 1995a **118**: 1319-1327

THOMSEN LL, IVERSEN HK, OLESEN J. Cerebral blood flow velocities are reduced during attacks of unilateral migraine without aura. *Cephalalgia* 1995b **15**: 109-116

THOMSEN LL, IVERSEN HK, OLESEN J. Increased cerebrovascular pCO<sub>2</sub> reactivity in migraine with aura. A transcranial doppler study during hyperventilation. *Cephalalgia* 1995c **15**: 211-215

TOTARO R. DE MATTEIS G. MARINI C, PRENCIPE M. Cerebral blood flow in migraine with aura: a transcranial doppler sonography study. *Headache* 1992 **32**: 446-451

TUNIS MM, WOLFF HG. Analysis of cranial artery pulse waves in patients with vascular headache of the migraine type. *Am J Med Sci* 1952 **224**: 565-568

UNCINI A, LODI R. DI MUZIO A, SILVESTRI G. SERVIDEI S, LUGARESI A, IOTTI S. ZANIOL P. BARBIROLI B. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by <sup>31</sup>P-MRS in familial hemiplegic migraine. *J Neurol Sci* 1995 **129**: 214-222

WALSH JR, O'DOHERTY DS. A possible explanation of the mechanism of ophthalmoplegic migraine. *Neurology* 1960 **10**: 1079-1084

WELCH KM, BARKLEY GL, TEPLEY N, RAMADAN NM. Central neurogenic mechanisms of migraine. *Neurology* 1993 **43**: 521-525

ZANETTE EM, AGNOLI A, CERBO R, CHIAROTTI F, ROBERTI C, BUZZI MG, FIESCHI C. Transcranial doppler (TCD) after nitroglycerin in migraine without aura. *Headache* 1991 **31**: 596-598

ZANETTE EM, AGNOLI A, ROBERTI C, CHIAROTTE F, CERBO R, FIESCHI C. Transcranial doppler in spontaneous attacks of migraine. *Stroke* 1992 **23**: 680-685

ZIEGLER DK, BATNITSKY S, BARTER R, MCMILLAN JH. Magnetic resonance image abnormality in migraine with aura. *Cephalalgia* 1991 **11**: 147-150

ZWETSLOOT CP, CAEKEBEKE JF, JANSEN JC, ODINK J, FERRARI MD. Blood flow velocity changes in migraine attacks. A transcranial doppler study. *Cephalalgia* 1991a **11**: 103-107

ZWETSLOOT CP, CAEKEBEKE JF, ODINK J, FERRARI MD. Vascular reactivity during migraine attacks: a transcranial doppler study. *Headache* 1991b **31**: 593-595

ZWETSLOOT CP, CAEKEBEKE JF, JANSEN JC, ODINK J, FERRARI MD. Blood flow velocities in the vertebrobasilar system during migraine attacks. A transcranial doppler study. *Cephalalgia* 1992 **12**: 29-32

ZWETSLOOT CP, CAEKEBEKE JF, FERRARI MD. Lack of asymmetry of middle cerebral artery blood velocity in unilateral migraine. *Stroke* 1993 **24**: 1335-1338

## 6

# Traitement de la migraine

D. ANNEQUIN, F. BOUREAU, M.-G. BOUSSER, H. MASSIOU, J.-M. SÉNARD

### Introduction

Envisager le traitement d'un migraineux requiert au préalable la certitude que le mal de tête dont il souffre est bien une migraine, et non l'une des multiples autres variétés de céphalées recensées dans la classification internationale réalisée sous l'égide de l'International Headache Society (IHS) en 1988.

La migraine, qui occupe la première place dans cette classification, constitue un problème majeur de santé publique qui n'a pas été abordé jusqu'ici, du moins en France, avec le sérieux et les moyens nécessaires. S'il est vrai qu'à l'heure actuelle, la médecine ne sait pas guérir la migraine, elle peut à tout le moins soulager la plupart des patients grâce à l'impressionnante panoplie de traitements, médicamenteux ou non, dont elle dispose. Il est tout aussi essentiel d'expliquer aux migraineux que leur quête incessante du remède miracle relève de l'utopie, que de ne pas sombrer dans le défaitisme. Rien actuellement ne justifie l'attitude nihiliste souvent encore rencontrée tant chez les médecins que chez les patients.

La migraine, avec ses multiples facettes, ses innombrables facteurs déclenchants et les caprices de son évolution, s'accommode mal de positions aussi extrêmes. Une étroite collaboration entre le patient et son médecin, beaucoup de patience et une certaine rigueur de part et d'autre, une grande ouverture d'esprit dans le choix des méthodes thérapeutiques, un solide bon sens dans la conduite du traitement et une implication active du patient dans les décisions thérapeutiques nous paraissent constituer les ingrédients du succès (Bousser et Massiou 1989, 1995; Lance 1992; Welch 1993).

### L'abord du malade migraineux

Etant donné la fréquence de la migraine, le généraliste est souvent en première ligne et c'est lui qui est effectivement le mieux placé pour prendre en charge le migraineux, le spécialiste n'intervenant qu'en cas d'incertitude diagnostique ou de difficulté thérapeutique. Si l'on veut bien se souvenir que la migraine est la compagne de toute une existence, qu'elle affecte souvent plusieurs membres d'une même famille, qu'elle peut entraver la carrière professionnelle, voire bouleverser la vie familiale, on comprend aisément le rôle stratégique du généraliste: lui seul, en effet, peut à la fois traiter le migraineux pendant longtemps et bien connaître l'entourage dans lequel il évolue.

La première consultation du migraineux se déroule presque toujours de la même manière. Le patient commence par une description aussi minutieuse que possible de ses maux de tête, étape indispensable pour distinguer la migraine des autres variétés de céphalées. Au cours de cet entretien, le médecin tente d'appréhender la personnalité de son malade: il cherche à se faire une idée de son mode de vie, à déceler les éventuels facteurs déclenchants des crises, à apprécier le retentissement familial et professionnel de la migraine, à connaître les souhaits ou les préjugés du patient à l'égard de tel ou tel traitement.

L'étape suivante est celle de l'examen clinique. S'il est normal et si la migraine est typique, le médecin peut dès lors rassurer son patient, notamment quant à l'absence de tumeur ou d'autre lésion cérébrale, et lui expliquer l'inutilité de pratiquer des examens complémentaires qui ne sauraient en aucun cas découvrir la cause, encore inconnue, de la migraine. Si l'examen clinique est anormal ou si la migraine est atypique, le scanner cérébral, sans et avec injection de produit de contraste, est actuellement l'examen de première intention pour éliminer l'une ou l'autre des lésions organiques intracrâniennes susceptibles de provoquer des céphalées.

Lorsque, sur les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique, le médecin est convaincu du diagnostic de migraine et que le patient se sent tout à la fois rassuré et pris au sérieux, un grand pas a été franchi et l'on peut alors entamer la discussion sur le traitement proprement dit, en commençant par annoncer franchement au patient qu'il ne doit pas s'attendre à une guérison totale mais qu'il peut espérer une diminution, parfois considérable, de la sévérité et de la fréquence des crises.

Avant d'aborder les diverses modalités du traitement, le médecin aidera son patient à reconnaître les éventuels facteurs déclenchants des crises. Les patients ont souvent remarqué le rôle des contrariétés, des émotions, de l'alimentation, des contraceptifs oraux ou des règles; ils auront même déjà supprimé certains aliments tels que chocolats ou alcools. Le médecin peut de son côté attirer l'attention sur des facteurs déclenchants moins connus: grasse matinée, consommation excessive de café ou, au contraire, baisse de cette consommation pendant les jours de repos, suppression d'un repas. La gestion de ces facteurs déclenchants, lorsqu'elle est possible, peut aboutir à une réduction de moitié de la fréquence des crises (Blau 1992). Lorsqu'un facteur déclenchant est unique, une amélioration spectaculaire peut être obtenue en le supprimant ou en le modifiant: c'est le cas des migraines cataméniales pures qui peuvent être prévenues par l'administration d'œstrogènes (voir infra). Bien souvent cependant, les facteurs déclenchants sont multiples et peu modifiables, ou, à l'inverse, absents, les crises semblant survenir sans raison apparente, ce qui rend impossible une approche thérapeutique par ce biais.

L'étape suivante consiste à expliquer la différence fondamentale qui existe entre le traitement de la crise - (à prendre au coup par coup pour interrompre la crise ou, à tout le moins, en réduire la sévérité et la durée) - et le traitement de fond (traitement quotidien visant à diminuer la fréquence des crises). Les modalités et la façon de conduire chacun de ces traitements, seront expliquées dans les moindres détails lors de leur prescription (voir ci-dessous). Enfin, le médecin respectera les sympathies ou aversions de son patient vis-à-vis des modalités thérapeutiques envisagées, médicamenteuses ou non.

### **Médicaments ou thérapeutiques non médicamenteuses ?**

L'étude de l'efficacité des thérapeutiques antimigraineuses se heurte à de multiples écueils:

- la physiopathologie de la migraine reste mystérieuse, les parts respectives revenant aux altérations neuronales, vasculaires et biochimiques demeurant mal connues;
- il n'existe pas de véritable modèle animal de cette maladie, même si l'inflammation neurogène de la dure mère qui résulte de l'activation du système trigémino-vasculaire apparaît, de plus en plus, comme un modèle valide de la céphalée migraineuse, permettant le *screening* de molécules visant à traiter la crise de migraine;
- il n'existe pas de possibilité reproductible de déclenchement des crises chez l'homme et la question demeure débattue de la similitude entre crises provoquées et spontanées;
- l'effet placebo est important, variable et imprévisible. On l'évalue en moyenne à 20 % dans le traitement de la crise et à 30 % dans le traitement de fond, les chiffres pouvant aller jusqu'à 60 %.

Il résulte de ces considérations que l'efficacité d'un médicament antimigraineux ne peut être démontrée que par des essais réalisés en double aveugle contre placebo, avec une méthodologie optimale, s'inspirant, si possible, des recommandations de l'IHS (1991). Il est clair que ces recommandations s'appliquent bien aux médicaments mais sont plus délicates à réaliser pour les thérapeutiques non médicamenteuses.

Est ce à dire qu'il faille systématiquement recourir aux médicaments et rejeter en bloc les thérapeutiques non médicamenteuses ? Sûrement pas car certaines, comme l'acupuncture, la relaxation et le *biofeedback*, ont été étudiées avec rigueur et ont obtenu des pourcentages importants de succès (voir infra).

Le choix entre ces deux approches (étant entendu qu'il n'existe aucune ambiguïté quant au diagnostic de migraine) dépend de la sévérité de la migraine, des habitudes de prescription du médecin et des souhaits du patient.

Elles ne sont d'ailleurs pas mutuellement exclusives et nombre de migraineux tirent, par exemple, grand bénéfice de l'apprentissage d'une technique de relaxation en traitement de fond avec ou sans prophylaxie médicamenteuse associée (Edmeads 1993) et du recours aux médicaments en cas de crise.

## **Traitement médicamenteux de la crise**

### **Les gestes simples**

La migraine étant caractérisée par des crises entre lesquelles le sujet ne souffre pas, le traitement de la crise constitue la base du traitement de la migraine, applicable à tous ceux qui souffrent de cette affection. Il n'existe ni remède miracle ni schéma thérapeutique standard, le traitement optimal variant d'un sujet à l'autre et n'étant souvent trouvé qu'après divers tâtonnements et ajustements.

Nombreux sont les migraineux dont l'état est amélioré par quelques gestes simples, tels que presser la tempe du côté douloureux, appliquer sur la tête des compresses glacées ou bouillantes, frictionner le front avec une boule de menthe, porter des verres teintés, boire du café fort ou avaler un morceau de sucre. Couramment le migraineux se couche, à l'abri du bruit et de la lumière, en attendant l'éventuelle délivrance du sommeil. Toutefois, il est clair que ces méthodes ne sont pas toujours immédiatement applicables et que, de toutes façons, elles ne procurent en général qu'un soulagement relatif et temporaire, ne dispensant donc qu'exceptionnellement de recourir à un véritable traitement de la crise, qui sera le plus souvent médicamenteux.

Quatre groupes de substances ont une efficacité démontrée dans la crise migraineuse: les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les dérivés de l'ergot de seigle et les triptans; les deux premiers sont des antalgiques non spécifiques de la migraine alors que les deux derniers sont dits " spécifiques " car utilisés exclusivement ou essentiellement dans la migraine. D'autres substances (caféine, antiémétiques et psychotropes) sont utiles comme adjuvants.

### **Antimigraineux non spécifiques**

#### **Antalgiques périphériques et AINS**

##### **Propriétés pharmacologiques générales**

On regroupe sous le terme antalgiques périphériques, l'ensemble des médicaments antalgiques exerçant leurs effets par l'intermédiaire de l'inhibition de la cyclo-oxygénase, l'enzyme de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes impliqués dans la nociception et l'inflammation.

La dénomination “ antalgique périphérique ”, si elle reste utilisée à des fins de simplification pédagogique, s'avère inexacte. En effet, il est maintenant clair que ces médicaments exercent une part importante de leurs effets sur la douleur par l'intermédiaire d'une modification centrale du métabolisme de l'acide arachidonique. D'un point de vue moléculaire, on connaît l'existence de deux isoformes de la cyclo-oxygénase (COX). L'isoforme COX<sub>1</sub> représente la forme constitutive associée aux rôles physiologiques des prostaglandines au niveau de la muqueuse gastrique, du rein ou des plaquettes sanguines (Pairet et Engelhardt 1996). L'isoforme COX<sub>2</sub> est une enzyme inductible dont l'expression augmente au cours des processus inflammatoires. Ces constatations expliquent le développement d'AINS de “ nouvelle génération ”, sélectifs de la COX<sub>2</sub>, censés présenter (pour une même activité anti-inflammatoire) moins d'effets indésirables, en particulier digestifs. En ce qui concerne la douleur, les choses restent moins claires. COX<sub>2</sub> est exprimée au niveau du SNC dans les régions responsables du traitement de l'information nociceptive. Par contre, les propriétés antalgiques des inhibiteurs sélectifs de la COX<sub>2</sub> n'ont jamais été clairement différenciées de leurs propriétés anti-inflammatoires.

Sur le plan pharmacoépidémiologique, les antalgiques “ périphériques ” constituent une classe particulière. En effet, leur consommation s'avère extrêmement élevée dans toutes les études réalisées à ce jour, mais la part utilisée pour le traitement de la migraine n'a jamais été clairement précisée. Une large part de cette consommation relève de l'automédication, traditionnelle pour cette classe thérapeutique, encore favorisée par le développement de l'OTC (vente de médicaments conseil). Les enjeux économiques ne doivent pas être négligés puisque l'importance des volumes de ventes compense le prix souvent bas de ces médicaments. Aussi, par exemple, Bayer, privé depuis la fin de la Première Guerre Mondiale, des droits d'exploitation de l'aspirine, les récupère progressivement et en fait un argument publicitaire.

Dans ce qui suit, nous analyserons les données de la littérature internationale concernant l'efficacité des antalgiques et des AINS dans le traitement de la crise de migraine. Pour chaque médicament ou classe, un rappel bref des données de pharmacovigilance (lorsqu'il s'avère nécessaire) permettra une évaluation du rapport bénéfice risque.

### ***Antalgiques périphériques***

***Aspirine*** Aucune étude méthodologiquement satisfaisante n'a envisagé l'efficacité de l'aspirine versus placebo. Les seules données découlent d'essais cliniques en *cross-over* dont l'un des bras comportait le traitement de la crise par l'aspirine seule, à des posologies variables, allant de 650 mg (Tfelt-Hansen et Olesen 1984) à 1 000 mg (Boureau *et al.* 1994). Toutes concluent à une supériorité de l'aspirine sur le placebo en ce qui concerne l'évolution de la céphalée.

Deux essais comparant l'association aspirine (900 mg)-métoclopramide (10 mg) au placebo (Chabriat *et al.* 1994; Henry *et al.* 1995) montrent la supériorité de l'association sur la céphalée, les signes digestifs associés ou le recours à un traitement de secours. Peu ou pas d'études satisfaisantes ont comparé l'aspirine aux autres antalgiques non spécifiques. Par contre, il existe des essais versus sumatriptan qui seront discutés ailleurs.

Les données disponibles permettent de conclure à l'efficacité de l'aspirine dans le traitement de la crise de migraine. L'association au métoclopramide s'avère supérieure, mais uniquement sur les signes digestifs d'accompagnement et pas sur la céphalée. Dans tous les cas, les formes galéniques utilisées sont des formes hydrosolubles (acétylsalicylate de lysine, carbasalate de lysine, forme effervescente) dont la pharmacocinétique s'avère plus favorable en termes de vitesse d'absorption et de biodisponibilité que celles des formes standard ou entériques, peu adaptées à la crise de migraine. En France, deux spécialités associant aspirine et métoclopramide possèdent une indication pour le traitement de la crise de migraine: Migpriv® et Céphalgan®. On remarquera que le prix de ces deux spécialités est très élevé. Aussi, le traitement d'une crise par ces produits revient à environ 5 fois le coût de la prise simultanée d'une aspirine hydrosoluble et de métoclopramide à doses équivalentes. De plus, l'association de deux principes actifs majore le risque d'événements indésirables (le profil des effets indésirables est bien connu et ne sera pas détaillé).

En conclusion, malgré l'efficacité démontrée de l'aspirine, il n'existe pas de justification à l'utilisation systématique des spécialités contenant du métoclopramide, qui devraient être réservées aux patients souffrant de troubles digestifs intenses. Leur coût apparaît disproportionné.

**Paracétamol** Le nombre d'essais cliniques évaluant le paracétamol dans le traitement de la crise de migraine et répondant à un minimum de critères méthodologiques ou pratiques, se révèle ridiculement faible. Dexter et coll. (1985) concluent à la supériorité du paracétamol (1 000 mg) associé au métoclopramide (10 mg) sur le placebo dans un essai de petite taille (n = 44). L'association paracétamol (400 mg)-codéine (25 mg) s'avère aussi efficace que 1 000 mg d'aspirine et supérieure au placebo (Boureau *et al.* 1994). Ce faible nombre d'essais cliniques explique qu'il est aujourd'hui impossible de conclure quant à l'intérêt du paracétamol pour le traitement de la crise. Cela contraste avec sa très large utilisation dans le cadre d'une automédication, sous-tendue par sa réputation d'innocuité probablement surévaluée.

En effet, au chapitre pharmacovigilance, on retiendra l'hépatotoxicité du paracétamol justifiant une posologie maximale journalière inférieure à 10 grammes.



Ces doses correspondent à peu près au contenu des conditionnements des spécialités les plus courantes. Des cas de lésions hépatiques sévères ont été rapportés après l'usage répété de posologies inférieures aux doses toxiques, posant le problème de la nécessaire éducation des patients migraineux souffrant de crises durables et forts consommateurs de paracétamol. Les autres facteurs favorisant l'hépatotoxicité sont l'alcoolisme chronique, l'association aux médicaments inducteurs enzymatiques et les troubles du comportement alimentaire (anorexie mentale, boulimie). Le problème mérite d'être souligné puisque en 1993, 4 000 cas d'intoxications au paracétamol ont été notifiés aux centres antipoisons du Royaume Uni (Vale et Proudfoot 1995).

### ***Anti-inflammatoires non stéroïdiens***

De multiples essais ont envisagé l'efficacité des AINS dans le traitement de la crise de migraine. Sauf pour les plus récents d'entre eux, on pourra consulter la revue de Tfelt-Hansen et Johnson (1993). Nous ne discuterons que les molécules pour lesquelles au moins un essai clinique satisfaisant sur le plan méthodologique est disponible.

***Naproxène*** Au moins trois essais randomisés ont évalué le naproxène par rapport au placebo, à des posologies allant de 750 mg à 825 mg per os. Ces trois essais montrent la supériorité du naproxène sur le placebo. Deux essais ont comparé 825 mg de naproxène au tartrate d'ergotamine (2 mg) et concluent à la supériorité de l'AINS, tant sur la sévérité de la crise que sur la fréquence des effets indésirables.

***Ibuprofène*** On retiendra deux essais positifs versus placebo à des posologies très différentes (200 et 800 mg). Un essai a comparé 400 mg d'ibuprofène à 900 mg de paracétamol et conclut à la supériorité de l'AINS. Récemment, Hamalainen et coll. (1997a) ont étudié, chez 88 enfants, dans une étude croisée, l'ibuprofène (10 mg/kg en sirop), le paracétamol (15 mg/kg en sirop) et le placebo, et concluent à une supériorité de l'ibuprofène sur le paracétamol et le placebo.

***Acide tolfénamique*** Il existe au moins un essai en faveur de la supériorité de l'acide tolfénamique (200 mg) sur le placebo. Cette même dose semble aussi efficace que 1 mg de tartrate d'ergotamine ou 500 mg d'aspirine, ce qui ne constitue pas une référence car les posologies des comparateurs, dans cet essai ancien, ne sont pas en accord avec les données essentielles. Enfin, un essai comparatif versus paracétamol indique que 200 et 400 mg d'acide tolfénamique sont supérieurs à 500 mg et 1 000 mg de paracétamol.

***Autres AINS*** La littérature fait état d'essais positifs versus placebo pour le diclofénac et, à un moindre degré, le flurtiprofène. Les données concernant le kétoprofène et l'acide méfénamique restent plus discutables.

### ***AINS et traitement de la crise de migraine: commentaires***

La diversité des molécules ayant donné lieu à des essais positifs suggère un effet de classe renvoyant aux mécanismes physiologiques de la douleur migraineuse. L'efficacité des AINS pourrait être assise par la réalisation d'une méta-analyse reprenant l'ensemble des essais disponibles, contournant ainsi la principale limite des données disponibles, à savoir la taille limitée des populations exposées.

*Sur le plan fondamental*, un certain nombre de points restent à éclaircir:

- L'effet sur la douleur migraineuse est-il lié à une action antalgique ou à un effet anti-inflammatoire ? Compte tenu des doses utilisées jusqu'à présent, on ne peut répondre à cette question.
- Existe-t-il une relation entre l'efficacité et l'affinité relative pour les isoformes de la cyclo-oxygénase ? Des essais cliniques utilisant les " nouveaux AINS ", sélectifs de la COX<sub>2</sub>, pourraient répondre à cette question.

*En pratique*, d'autres problèmes doivent être soulevés concernant les aspects réglementaires et le rapport bénéfice risque des AINS dans le traitement symptomatique de la crise de migraine:

- Toutes les molécules ayant fait l'objet d'essais cliniques positifs ne sont pas disponibles en France. C'est par exemple le cas de l'acide tolfénamique.
- Le rapport bénéfice-risque dans l'indication particulière du traitement de la crise de migraine n'a jamais été correctement évalué. Ainsi, parmi les multiples effets indésirables des AINS, le risque d'hémorragie digestive apparaît extrêmement variable selon les molécules et dépend de la dose, de la durée du traitement et, peut-être, de la spécificité pour COX<sub>1</sub> (Langman *et al.* 1994).

### **Autres antalgiques non spécifiques**

Il n'existe aucun essai permettant de valider l'utilisation des dérivés de la pyrazolone ou de la floctafénine dans le traitement de la crise migraineuse. De plus, il semble clair que leur rapport bénéfice-risque ne peut pas être considéré comme favorable dans cette indication.

### **Antalgiques opiacés**

Les opiacés sont souvent retrouvés dans les arbres décisionnels du traitement de la crise de migraine, en particulier dans la littérature américaine (voir, par exemple, Capobianco *et al.* 1996). L'analyse de la littérature met en évidence la faiblesse des arguments sous-tendant cette utilisation. En effet, peu d'opiacés ont fait l'objet d'études cliniques convaincantes:

**Le butorphanol** est un agoniste-antagoniste utilisable uniquement par voie injectable ou per-nasale, en raison d'un effet du premier passage hépatique.

Un seul essai randomisé a comparé le butorphanol per-nasal au placebo et montre une amélioration nette ou une disparition de la céphalée chez 47 % des patients (contre 16 % après placebo) une heure après l'administration (Hoffert *et al.* 1995).

Selon les auteurs eux-mêmes, les effets indésirables sont très fréquents (malaises, nausées et/ou vomissements, somnolence). Cette molécule n'est pas disponible en France.

**La mépéridine** a fait l'objet de plusieurs essais randomisés comparatifs versus methotriméprazine (phénothiazine antihistaminique) ou kétorolac (AINS) dans le cadre d'administration parentérale (i.m. ou i.v.) chez des patients admis dans les services d'urgence. Les résultats de ces essais s'avèrent contradictoires et ne permettent pas de retenir la mépéridine comme étant un médicament de la crise de migraine.

**D'autres opiacés**, telles la nalbuphine, la pentazocine, la méthadone ou la morphine, ont fait l'objet d'essais parfois fantaisistes, sans aucune portée pratique. Une place à part doit être faite au dextropropoxyphène contenu dans deux spécialités commercialisées en France, le Propofan® et le Diantalvic® (en association avec le paracétamol et/ou la caféine). Cet antagoniste Mu n'a jamais fait l'objet d'une évaluation sérieuse dans le traitement de la crise migraineuse mais fait l'objet d'une prescription et d'une consommation larges. Or, sur le plan cinétique, la demie-vie du dextropropoxyphène s'avère longue (12 heures) et fait courir le risque d'accumulation en cas de prises répétées. Ce dérivé opiacé est, par ailleurs, très souvent rencontré comme médicament en cause dans les céphalées chroniques associées à une pharmacodépendance.

Au delà de l'analyse des essais cliniques, un certain nombre de points doivent être discutés resituant l'intérêt réel de cette classe pharmacologique:

- une anomalie des systèmes opiacés centraux a été évoquée dans la migraine, pouvant être responsable d'une incidence accrue de réactions dysphoriques chez ces patients;
- dans les essais cliniques, les effets indésirables sont nombreux et parfois sévères. Ainsi, les opiacés augmentent les nausées et les vomissements, en accord avec leurs propriétés pharmacologiques fondamentales;
- la répétition des prises fait courir le risque de pharmacodépendance qui s'observe avec tous les dérivés opiacés. Certaines études ont même montré un recoupement entre les patients surconsommateurs d'antalgiques opiacés et surconsommateurs de sumatriptan.

Au total, en dehors de situations spéciales et rares, l'usage des opiacés dans le traitement de la crise doit être évité. Cette recommandation s'avère également valable pour le tramadol, récemment commercialisé en France.

### **Antimigraineux dits spécifiques**

Pendant longtemps limitée aux dérivés ergotés (tartrate d'ergotamine et dihydroergotamine, DHE), cette famille s'élargit, depuis quelques années, avec le développement des molécules de la famille des triptans dont le chef de file est le sumatriptan.

Si depuis 1938, les propriétés des dérivés ergotes sont attribuées à leur action vasoconstrictrice sur les artères céphaliques (Graham et Wolff 1938), la mise en évidence du rôle des récepteurs 5HT<sub>1D</sub> a permis de reconsidérer les propriétés pharmacologiques de ces médicaments anciens. Ainsi, dérivés ergotes et sumatriptan sont des agonistes 5-HT<sub>1D</sub> et déterminent une vasoconstriction des artères cérébrales ainsi qu'une diminution de l'extravasation protéique responsable de l'inflammation méningée dans les modèles expérimentaux. Malgré les incertitudes concernant le mécanisme d'action intime, on doit considérer l'effet vasoconstricteur comme essentiel.

### **Dérivés de l'ergot de seigle**

A côté de leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques, l'ergotamine et la DHE interagissent avec les récepteurs dopaminergiques (ce qui explique une partie de leurs effets émétisants) et avec le système noradrénergique. Tous deux inhibent la recapture neuronale de la noradrénaline et ont des effets variables sur les récepteurs adrénérgiques. Les effets post-synaptiques dépendent de la molécule, de la voie d'administration et de la dose. Ainsi, si les propriétés vasoconstrictrices puissantes du tartrate d'ergotamine ne sont pas discutées, les effets vasculaires de la DHE vont d'une vasoconstriction par effet alpha stimulant à des effets alpha-bloquants. Cette pharmacologie hésitante explique sans doute les multiples emplois de cette substance. Elle est, à la fois, utilisée dans le traitement de la crise et le traitement préventif de la crise de migraine.

Les dérivés ergotes partagent des propriétés pharmacocinétiques particulières, telles qu'une biodisponibilité faible par voie orale (surtout pour la DHE, d'où son utilisation en per nasal ou en injectable), un métabolisme hépatique dépendant du cytochrome P450 à l'origine d'interactions médicamenteuses et une longue demi-vie, facteur d'accumulation du médicament en cas d'usage fréquent.

Bien que ces substances soient utilisées depuis plus de 50 ans, les études de pharmacologie clinique attestant sans équivoque de l'efficacité des dérivés ergotes sont rares et souvent discutables. Seule la DHE en spray nasal a fait l'objet d'essais cliniques récents et de qualité. La plupart des études cliniques concernant les dérivés de l'ergot de seigle sont discutées dans la revue de Silberstein et Young (1995).

### ***Dihydroergotamine***

L'analyse de la littérature permet de retrouver au moins une trentaine d'essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité de la DHE dans le traitement de la crise de migraine. Les voies d'administration (et la dose) s'avèrent multiples (i.m., i.v., orale, per-nasale) et doivent être analysées séparément.

**Voie per-nasale** L'administration per-nasale du mésylate de DHE a fait l'objet d'une dizaine d'essais cliniques contre placebo, pas tous indépendants, dont deux uniquement comportent un nombre de patients suffisant pour atteindre une puissance statistique indiscutable (Ziegler *et al.* 1994; Gallagher *et al.* 1996). Un troisième article rassemble les résultats obtenus au cours de deux essais cliniques de construction identique, ayant fait l'objet de publications séparées (The Dihydroergotamine Nasal Spray Multicenter Investigators 1995). Malgré les incertitudes concernant l'indépendance des essais publiés, les données semblent suffisamment fiables pour affirmer la supériorité de l'administration de 2 mg de mésylate de DHE par voie per-nasale sur le placebo, dès la première heure suivant l'administration. Le rapport bénéfice risque semble optimal pour la dose de 2 mg puisque l'efficacité apparaît discutable pour des doses plus faibles (Tulunay *et al.* 1987) et les effets indésirables plus fréquents à la dose de 3 mg (Gallagher *et al.* 1996). La DHE en spray est commercialisée en France depuis 1987 et inscrite sur la liste des médicaments ouvrant droit au remboursement depuis 1995.

**Formes injectables** A notre connaissance, la voie intramusculaire n'a jamais été évaluée dans un essai clinique randomisé contre placebo. Plusieurs séries ouvertes, de taille parfois conséquente, rapportent l'efficacité de l'injection i.m. de 1 mg DHE (Winner *et al.* 1993; Saadah 1992), parfois dans le cadre d'une auto-administration (Weisz *et al.* 1994).

La démonstration de l'intérêt de la voie sous-cutanée est encore moins satisfaisante. Seul l'essai de Klapper et Stanton (1992) a étudié l'effet de l'auto injection sous-cutanée de DHE. Une sédation complète de la douleur survient chez 46 % des patients et une amélioration dans 77 % des cas. Le résultat le plus intéressant de cet essai ouvert concerne la faisabilité de l'auto injection qui fut correctement réalisée par 92 % des patients.

Pour la voie intraveineuse, il n'existe aucun essai contrôlé contre placebo. Seuls existent des essais en double aveugle contre ketorolac ou mépéridine (Scherl et Wilson 1995; Klapper et Stanton 1991) ainsi qu'un essai en simple aveugle comparant DHE, chlorpromazine et lidocaïne (Bell *et al.* 1990). Le caractère parfois fantaisiste des comparaisons, l'absence d'essais versus placebo ne permettent pas de retenir la voie intraveineuse comme un traitement à part entière. Outre le traitement de la céphalée migraineuse, il existe un certain nombre de publications relatant l'efficacité de la DHE intraveineuse dans le traitement des céphalées chroniques surtout d'origine médicamenteuse (voir, pour revue, Silberstein et Young, 1995).

**Forme orale** Encore une fois, les données sont pauvres. Un essai en double aveugle versus l'association carbasalate-métoclopramide conclut à la supériorité de l'aspirine sur la DHE, à la dose de 2 mg per os (Pradalier *et al.* 1995). Dans un grand essai croisé, la DHE seule (2 mg) ou associée à 1 000 mg de paracétamol s'avère plus efficace que le placebo (Hoernecké et Doenicke 1993).

Cet essai intéressant pêche par un nombre élevé de patients non inclus dans l'analyse finale (39 %), rendant toute conclusion peu fiable.

### ***Tartrate d'ergotamine***

Le bilan des essais cliniques apportant la preuve de l'efficacité du tartrate d'ergotamine est encore plus stupéfiant que celui de la DHE. Plus de cinquante ans après son introduction en thérapeutique, il n'existe qu'un seul essai à la limite de l'acceptable montrant son efficacité (voir Silberstein et Young, 1995). De multiples formes galéniques (voie orale ou sublinguale, forme rectale ou effervescente, per nasale) ont été proposées, ce qui reflète probablement l'écueil le plus important rencontré avec ce dérivé ergoté, à savoir sa très médiocre biodisponibilité rendant son efficacité aléatoire. Finalement, seule la voie orale semble devoir être retenue à des posologies recommandées qui ont été définies par l'usage et non lors d'essais cliniques (2 mg per os). En France, deux spécialités contiennent du tartrate d'ergotamine associé à la caféine (Gynergène caféine®) et à la cyclizine (Migwell®).

De nombreux essais cliniques ont comparé en double aveugle le tartrate d'ergotamine au naproxène (Pradalier *et al.* 1985; Trèves *et al.* 1992), à l'acide tolfénamique (Hakkarainen *et al.* 1979), au kétoprofène (Kangasniemi et Kaaja 1992) ou au piroprofène (Kinnunen *et al.* 1988) et concluent tous à la supériorité des AINS sur l'ergotamine, tant en termes d'efficacité que d'effets indésirables. Il existe d'autres comparaisons, à l'aspirine et aux opiacés, mais plus douteuses quant au *design* des essais. Les résultats de la comparaison au sumatriptan seront discutés plus loin.

### ***Pharmacovigilance des dérivés ergotés***

La pharmacologie complexe et les caractéristiques cinétiques de ces composés expliquent bien le profil des effets indésirables observés. La revue récente de Lipton (1997) fait un point de qualité sur cet aspect.

Pour la DHE, les nausées restent l'effet le plus fréquemment observé, quel que soit le mode d'administration. Cependant, l'association aux antiémétiques ne diminue pas leur incidence (Winner *et al.* 1994). Concernant l'administration per-nasale, on retiendra la forte prévalence des congestions nasales et des modifications du goût. Les effets indésirables vasculaires (vasoconstriction dans des territoires divers, HTA) sont bien connus et pourraient être favorisés par l'association aux autres médicaments sérotoninergiques, vasoconstricteurs ou inhibiteurs du métabolisme enzymatique.

Pour le tartrate d'ergotamine, on retrouve les troubles digestifs et probablement une incidence plus élevée d'effets liés à la vasoconstriction, reflétant la forte activité intrinsèque alpha adrénergique de ce produit.

Enfin, pour les deux dérivés ergotes, il convient d'insister sur leur imputabilité dans l'installation des céphalées chroniques médicamenteuses. Cette transformation de la céphalée primitive est favorisée par l'utilisation de fortes doses, mais surtout par les prises répétées, voire quotidiennes.

A cet égard, les posologies maximales recommandées semblent bien trop élevées (pour le tartrate d'ergotamine en France: 6 mg/jour et 10 mg/semaine).

Comme pour tous les médicaments, un respect strict des règles d'utilisation des dérivés ergotés lors du traitement de la crise s'impose. L'éducation du patient vis-à-vis du risque lié aux prises trop fréquentes permet une prévention des céphalées liées à l'ergotisme chronique.

## **Les triptans: le sumatriptan**

### ***Généralités***

Le sumatriptan a la particularité d'avoir été développé spécifiquement comme antimigraineux selon l'hypothèse qu'il existe, au moment de la crise de migraine, une déplétion en sérotonine; c'est un agoniste sélectif des récepteurs à la sérotonine du type 5-HT<sub>1D</sub>, qui agirait par l'intermédiaire d'une vasoconstriction intracrânienne et/ou d'une diminution de l'inflammation neurogène (Humphrey *et al.* 1991; Humphrey et Goadsby 1994; Moskowitz et Cutrer 1993; Plosker et McTavish 1994). Cette action s'exercerait par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT<sub>1DB</sub> (5-HT<sub>1B</sub>) car le sumatriptan n'empêche pas l'inflammation neurogène secondaire à la stimulation électrique du trijumeau chez les souris dépourvues de récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> (Yu *et al.* 1996).

Le sumatriptan a d'abord été étudié sous forme intraveineuse, puis selon d'autres modalités d'administration: sous-cutanée, orale, nasale et rectale. Bien que des études soient encore en cours, il est peu probable qu'elles viennent modifier radicalement notre appréciation de l'activité antimigraineuse de cette substance dont on peut dire que:

- Jamais un antimigraineux n'a fait l'objet d'un aussi grand nombre d'études, (une quarantaine conduites en double aveugle (voir Tableaux 6 I a,b,c,d). Ces études ont été multicentriques, souvent multinationales, conduites presque toutes selon la méthode parallèle et réalisées chez des patients âgés de 18 à 60 ou 65 ans. Elles ont toutes utilisé comme critère de jugement l'amélioration ou la disparition de la céphalée, le plus souvent 2 heures après traitement et au cours de la première crise traitée. Le soulagement a ainsi été défini comme le passage d'une céphalée sévère ou modérée (cotée 3 ou 2) à une céphalée légère ou absente (cotée 1 ou 0).
- Ce médicament a ouvert une ère nouvelle dans le traitement de la migraine car, d'une part, il est très efficace, d'autre part, il est le premier d'une nouvelle classe pharmacologique. Enfin, il a déjà considérablement accru notre connaissance de la physiopathologie de cette affection.
- Le sumatriptan est un médicament de la céphalée migraineuse et non de la totalité de la crise. En effet, non seulement il est inefficace sur les symptômes de l'aura neurologique, mais son administration pendant l'aura n'empêche pas la survenue de la céphalée (Bates *et al.* 1994).
- Les effets secondaires sont fréquents mais, sous réserve d'un respect des contre-indications, ils sont habituellement mineurs et transitoires.

- L'un des principaux inconvénients du sumatriptan est sa durée d'action brève avec, dans un tiers des cas, une rechute dans les heures qui suivent la première prise. Cette rechute est elle-même sensible à une nouvelle prise alors que si le sumatriptan a échoué d'emblée, une deuxième prise demeure inefficace.

### ***Essais thérapeutiques***

Ils sont résumés dans les tableaux 6-I (a à d), mis à jour en mars 1997.

***Sumatriptan sous-cutané (ampoules à 6 mg)*** Vingt études ont été effectuées, 15 en parallèle, 5 en *cross-over*, 18 versus placebo, 2 versus dihydroergotamine (DHE). Dans les 18 études versus placebo, le sumatriptan est toujours significativement plus efficace, entraînant un soulagement à 2 heures dans 70 à 83 % des cas contre 15 à 34 % sous placebo. Une disparition complète de la céphalée est obtenue dans 40 à 62 % des cas contre 8 à 12 % sous placebo. Ces études montrent par ailleurs l'inefficacité du sumatriptan pendant l'aura, l'inefficacité d'une deuxième injection si la première a échoué, la survenue d'une rechute dans un tiers des cas et l'efficacité d'une deuxième injection sur ces rechutes.

Dans les études comparatives avec la DHE, le sumatriptan est plus efficace que la DHE intranasale (1 mg + 1 mg) (81 % vs 53 % de soulagement) (Touchon *et al.* 1996); comparé à la DHE sous cutanée (1 mg), son effet varie en fonction du temps. Deux heures après l'injection, le sumatriptan est supérieur à la DHE (85 % vs 73 %) mais, à 4 heures, il n'y a plus de différence et, à 24 heures, la DHE est supérieure car il y a moins de rechutes sous DHE (18 %) que sous sumatriptan 45 % (Winner *et al.* 1996).

***Sumatriptan per os (comprimés à 100 mg)*** Douze études ont été effectuées, 9 contre placebo, 3 contre produit de référence. Dans les études versus placebo, le sumatriptan est toujours significativement plus efficace que le placebo, avec soulagement à 2 heures dans 49 à 67 % des cas contre 10 à 33 % sous placebo, et disparition de la céphalée dans 14 à 34 % contre 3 à 15 % sous placebo. Dans les 3 études de *dose ranging*, les doses supérieures à 100 mg ne sont pas plus efficaces mais sont plus mal tolérées que la dose de 100 mg. Les doses de 25 à 50 mg sont aussi efficaces que celle de 100 mg avec une tolérance légèrement meilleure, ce qui suggère que la dose de 100 mg, la seule commercialisée en France, est probablement trop forte (une forme à 50 mg est en voie de commercialisation).

Une étude a montré la supériorité du sumatriptan sur le tartrate d'ergotamine caféine (2 mg + 200 mg), avec un soulagement dans, respectivement, 66 et 48 % des cas, et une disparition de la céphalée dans 35 et 13 % des cas (MOSCCSG 1991).



Dans deux études comparant le sumatriptan à l'association aspirine métoclopramide (OSAMSG 1992; Tfelt-Hansen *et al.* 1995), aucune différence significative n'a été constatée entre les deux produits: soulagement dans 54 à 56 % des cas sous sumatriptan contre 45 et 50 % sous aspirine-métoclopramide. Sur la disparition de la céphalée, le sumatriptan était plus efficace dans une étude (26 % versus 14 %) (OSAMSG 1992) mais pas significativement dans l'autre (32 % versus 23 %) (Tfelt-Hansen *et al.* 1995).

**Sumatriptan intranasal (10 20 mg) (en cours d'enregistrement en France)** Huit études ont été effectuées, 7 contre placebo avec, dans toutes, une supériorité du sumatriptan (soulagement dans 37 à 78 % versus 25 à 35 % sous placebo) et une versus DHE avec une supériorité du sumatriptan pour le soulagement (63 % vs 51 %) mais une différence non significative pour la disparition de la céphalée (39 versus 32 %).

**Sumatriptan suppositoires (12,5 et 25 mg) (non encore commercialisé)** Trois études ont été effectuées contre placebo, avec constamment une supériorité significative du sumatriptan: soulagement dans 51 à 74 % contre 21 à 48 % sous placebo, disparition de la céphalée dans respectivement 36 à 42 % versus 19 à 22 %.

*En résumé*, L'efficacité du sumatriptan varie selon la voie d'administration, la voie sous-cutanée étant la plus efficace et la voie orale la moins efficace.

**Tableau 6-II Efficacité du sumatriptan sur la céphalée migraineuse à 2 heures selon la voie d'administration**

Voie	Soulagement (3 ou 2 à 1 ou 0)	Disparition (0 céphalées)
Sous-cutanée	70-83 %	40-62 %
Orale	49-87 %	14-34 %
Intranasale	37-78 %	39-53 %
Rectale	51-74 %	36-42 %

### **Tolérance**

Les effets secondaires du sumatriptan sont fréquents (30 à 40 % des cas) mais mineurs et transitoires. Il s'agit, le plus souvent, de réactions locales au point d'injection, mais aussi de sensations diverses, chaleur, picotements, pression, qui peuvent singer n'importe où, notamment dans la poitrine, risquant alors d'être interprétées comme une crise d'angine de poitrine. Ceci peut être d'autant plus trompeur que le sumatriptan est un vasoconstricteur formellement contre-indiqué en cas d'insuffisance coronarienne. Il l'est également dans l'hypertension artérielle et, d'une manière générale, la plus grande prudence s'impose dans toutes les affections cardio-vasculaires. Enfin, il n'a pas encore été étudié au-delà de 65 ans, chez l'enfant, pendant la grossesse et l'allaitement.

Tableau 6-1a Sumatriptan - Voie sous-cutanée

Étude (références)	Type d'étude : double aveugle, randomisée, contrôlée	N total	Sumatriptan		Autre traitement		Soulagement à 2 h (%) (1 <sup>re</sup> crise)		Disparition de la céphalée à 2 h (%)		p
			N	Dose (mg)	N	Dose (mg)	Sumatriptan	Autre	Sumatriptan	Autre	
• AVFUNKU <i>et al.</i> 1995 (urgence)	parallèle	136	88	6	48	placebo	70 à 60 min**	35 à 96 min**	33 à 60 min**	8 à 96 min**	0,001
• BATES <i>et al.</i> 1994 (aura)	parallèle	167	87	6	80	placebo	55 à 60 min	30 à 60 min	N.P.	N.P.	N.P.
• BOUSSER <i>et al.</i> 1993 (migraine du réveil)	cross-over (2 crises), migraine du petit matin	81	81	6 (+6 à 1 h)	81	placebo	78	28	44	18	<0,0001
• Cady <i>et al.</i> 1993 (MSA + MA)	cross-over (4 crises)	120	120	6 (3 crises)	120	placebo (1 crise)	86-90 à 90 min	9-38 à 90 min	56-74 à 90 min	3-19 à 90 min	<0,0005
• Cady <i>et al.</i> 1991 (MSA + MA)	parallèle	1 104	734	6 (+6 à 1 h)	370	placebo	81	34	N.P.	N.P.	N.P.
• DAHLÖF <i>et al.</i> 1992 (MSA + MA)	cross-over	19	19	8	19	placebo	84 à 1 h	11 à 1 h	63	0	N.P.
• ERSEK <i>et al.</i> 1991 (recherche dose) (MSA + MA)	parallèle	242	30 30 30 30 30 30 30	1 2 3 4 6 8	62	placebo	N.P. N.P. N.P. N.P. 73 80	22 à 1 h à 1 h	N.P. N.P. N.P. N.P. N.P. N.P.	N.P. N.P. N.P. N.P. N.P. N.P.	N.P. N.P. N.P. N.P. N.P. N.P.
• FAGGINETTI <i>et al.</i> 1995 (mig. menstruelle)	parallèle	179	83	6	96	placebo	73	31	55	14	N.P.
• SSISSG 1991 (MSA + MA)	parallèle	615	202 203 106	6 (+6 à 1 h) 8	104	placebo	75 81 82	30 <0,001 <0,001	N.P. N.P. N.P.	N.P. N.P. N.P.	N.P. N.P. N.P.
• Gross <i>et al.</i> 1994 (autoinjecteur)	parallèle	66	48	6 (+6 à 1 h)	18	placebo	88 à 1 h	11 à 1 h	N.P.	N.P.	N.P.
• HEAVY <i>et al.</i> 1993 (+ DHE en Tt fond)	parallèle	76	37	6 (+6 à 1 h)	39	placebo	70	21	51	8	<0,0001

Tableau 6-1a Sumatriptan - Voie sous-cutanée (suite)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• MATTHEW <i>et al.</i> 1992 (dose ranging)</li> </ul>	parallèle	242	30	1	62	placebo	43	24	20	3	< 0,006 N.P.	
			30	2			57	< 0,04				10
			30	3			57	< 0,04				27
			30	4			50	< 0,04				33
			30	6			73	< 0,006				60
30	8	80	< 0,04	53	< 0,006							
<ul style="list-style-type: none"> <li>• MUSHET et CLEMENTS 1992 (autoinjecteur)</li> </ul>	parallèle	158	79	6	79	placebo	76	32	58	11	< 0,001	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PASQUAL 1995 (mtg. menstruelle)</li> </ul>	parallèle	226	N.P.	6	N.P.	placebo	73	31	N.P.	N.P.	N.P.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• SAISG 1991 (autoinjecteur)</li> </ul>	parallèle	175	121	6 (±6 à 1 h)	54	placebo	83	30	62	13	N.P.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• RUSSEL <i>et al.</i> 1993 (general practice)</li> </ul>	cross-over	209	209	6	209	placebo	62	15	N.P.	N.P.	N.P.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• THOMSON 1993 (New Zealand)</li> </ul>	parallèle	50	28	4	22	placebo	64	27	18	5	N.P.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TOUCHON <i>et al.</i> 1996</li> </ul>	cross-over	266	266	6	266	DHE nasale	81	53	66	31	< 0,001	
	parallèle	685	170	1 (±3 mg à 30min)	172	placebo	39	22	9	5	N.P.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• VISSER <i>et al.</i> 1992 (dose ranging)</li> </ul>	parallèle	295	171	2	145	DHE SC (1 mg)	44	< 0,001	14	N.P.		
			172	3			55	< 0,001	14			
			150	6			85	0,002	N.P.			

N total : nombre de sujets inclus ou nombre de sujets sur lequel a porté l'analyse.

\*\* : temps médian d'évaluation à la sortie de l'hôpital.

DHE : Dihydroergotamine.

MA : Migraine avec aura. MSA : Migraine sans aura.

N.P. : non précisé.

Soulagement : passage d'une céphalée sévère ou modérée (3 ou 2) à légère ou absente (1 ou 0).

Tableau 6-1b Sumatriptan - Voie orale

Étude (référence)	Type d'étude : double aveugle, randomisée, contrôlée	N total	Sumatriptan		Autre traitement		Soulagement à 2 h (%)		Disparition de la céphalée à 2 h (%)		p
			N	Dose (mg)	N	Dose (mg)	Sumatriptan	Autre	Sumatriptan	Autre	
• BAKEREE <i>et al.</i> 1992 (AURA)	parallèle (3 crises)	71	34	200	37	placebo	63	33	14	3	0,034
• CUTLER <i>et al.</i> 1995 (dose ranging)	parallèle	259	66	25	65	placebo	52	26	21	8	< 0,05
			62	50	50		56		16		N.P.
			66	100					23		< 0,05
• GOMISNY <i>et al.</i> 1991	CROSS-OVER (4 crises)	41	41	100 (2 crises)	41	placebo (2 crises)	51	10	N.P.	N.P.	N.P.
• GROSS <i>et al.</i> 1995 (mig. menstruelle)	CROSS-OVER	93	93	100	93	placebo	67 (à 4 h)	33 (à 4 h)	N.P.	N.P.	N.P.
• NAPP <i>et al.</i> 1994 (MSA + MA)	parallèle	223	142	100	81	placebo	51	31	24	12	N.P.
• REICHEN <i>et al.</i> 1993 (MSA + MA)	CROSS-OVER (12 crises)	101	101	100 (9 crises)	101	placebo (3 crises)	49	18	25 à 28	4 à 8	N.P.
• SARGENT <i>et al.</i> 1995 (dose ranging)	parallèle	187	48	25	47	placebo	52	17	N.P.	N.P.	N.P.
			46	50	54		57		N.P.	N.P.	N.P.
			46	100					N.P.	N.P.	N.P.
• OSAMSG 1992 (Aspirine - Métoclopramide)	parallèle	355	133	100	138	LAS (900 mg) + MTC (10 mg)	56	45	26	14	0,016
• OSIDDSG 1991 (dose ranging)	parallèle (3 crises)	1 130	268	100	175	placebo	67	27	N.P.	N.P.	N.P.
			252	200			73		N.P.	N.P.	N.P.
			268	300			67		N.P.	N.P.	N.P.
• OSIMDSG 1991 (2 <sup>e</sup> dose)	parallèle	195	120	100 (±100 mg à 2 h)	75	placebo	50	19	26	5	< 0,001
• MOSCCSG 1991 (ergotamine tartrate)	parallèle (3 crises)	466	220	100	246	Calergot***	66	48	35	13	< 0,001
• FELT-HANSEN <i>et al.</i> 1995 (Aspirine - Métoclopramide)	parallèle (2 crises)	385	122	100	137	LAS (900mg) + MTC (10 mg)	53	57	30	22	N.S.

\* N total : Nombre de sujets inclus ou nombre de sujets sur lequel a porté l'analyse.

\*\* LAS : Acétylsalicylate de lysine + MTC : métoclopramide.

\*\*\* Calergot : 2 mg ergotamine + 200 mg de caféine.

N.P. : non précisé. N.S. : non significatif.

Soulagement : passage d'une céphalée sévère ou modérée (3 ou 2) à légère ou absente (1 ou 0).

Tableau 6-1c Sumatriptan - Voie nasale

Étude (référence)	Type d'étude : double aveugle, randomisée, contrôlée	N total*	Sumatriptan†		Autre traitement		Soulagement à 2 h (%)			Disparition de la céphalée à 2 h (%)			P
			N	Dose (mg)	N	Dose (mg)	Sumatriptan	Autre	Sumatriptan	Autre	Sumatriptan	Autre	
• BECKER <i>et al.</i> 1995	parallèle	544	123	2,5	64	placebo	37	25	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.
			122	5			49		<0,05		N.P.		N.P.
			115	10			46		<0,01		N.P.		N.P.
• HERNADEZ-GALLEGO 1995	parallèle	761	120	20			64		<0,001		N.P.		N.P.
			304	10	156	placebo	44	25	<0,001		N.P.		N.P.
			301	20			55		<0,001		N.P.		N.P.
• MASSIQU 1996	cross-over (2 crises)	327	20	327	DHE (1 ± 1 mg à 30 min)	63	51	<0,01		39	32	N.S.	
• RUCPORT 1996	parallèle (étude n° 1)	408	106	10	100	placebo	54	35	<0,01		N.P.		N.P.
			202	20			63		<0,001		N.P.		N.P.
• RUCPORT 1996	parallèle (étude n° 2)	436	109	10	112	placebo	43	29	N.S.		N.P.		N.P.
			215	20			62		<0,001		N.P.		N.P.
• RYAN <i>et al.</i> 1995	parallèle (3 crises)	1 076	297	5	198	placebo	44	32	<0,001		N.P.		N.P.
			293	10			54		<0,001		N.P.		N.P.
			288	20			60		<0,001		N.P.		N.P.
			40	1	40	placebo	N.P.	35	N.P.		N.P.		N.P.
• SALONEN <i>et al.</i> 1994	parallèle	245	42	5			N.P.		<0,05		N.P.		N.P.
			40	10			N.P.		<0,01		N.P.		N.P.
			41	20			78		<0,01		N.P.		N.P.
			42	40			N.P.		<0,001		N.P.		N.P.
• FSGCCRG 1991	parallèle	74	37	20 (+20mg à 15 min)	37	placebo	75	32	<0,001		53	11	<0,001

\* N total : Nombre de sujets inclus ou nombre de sujets sur lequel a porté l'analyse.

D.H.E. : Dihydroergotamine par voie orale.

N.P. : non précisé. N.S. : non significatif.

Soulagement : passage d'une céphalée sévère ou modérée (3 ou 2) à légère ou absente (1 ou 0).

Tableau 6-1d Sumatriptan - Suppositoires

Étude (référence)	Type d'étude : double aveugle, randomisée, contrôlée	N total*	Sumatriptan		Autre traitement		Soulagement à 2 h (%)		Disparition de la céphalée à 2 h (%)		P	
			N	Dose (mg)	N	Dose (mg)	Sumatriptan	Autre	Sumatriptan	Autre		
• GÖBEL 1995	parallèle	431	77	6	35	placebo	N.P.	37	N.P.	N.P.	N.P.	
			84	12,5			65		N.P.	N.P.		
			80	25			72		N.P.	N.P.		
			76	50			66		N.P.	N.P.		
			79	100			70		N.P.	N.P.		
• HENRIKSSON 1995	parallèle	389	158	12,5	76	placebo	51	21	<0,001	37	22	<0,01
			155	25			65					
• KLASSEN <i>et al.</i> 1995	cross-over (4 crises)	271	134	12,5	233	placebo	69	48	<0,001	36	19	<0,001
			125	25			74					

\* N total : Nombre de sujets inclus ou nombre de sujets sur lequel a porté l'analyse.

NP : non précisé.

Soulagement : passage d'une céphalée sévère ou modérée (3 ou 2) à légère ou absente (1 ou 0).

Depuis la commercialisation du sumatriptan, actuellement effective dans une cinquantaine de pays, quelques observations ont fait état de complications cardiaques, mais elles sont loin d'emporter la conviction car, soit la contre indication cardiologique du produit n'avait pas été respectée, soit le bilan cardiaque n'avait pas été exhaustif. Que le sumatriptan (comme les dérivés de l'ergot de seigle) comporte un risque coronarien est indiscutable mais ce risque est extrêmement faible puisqu'aucun cas n'a été observé chez les quelques 20 000 sujets inclus dans les essais thérapeutiques et que le nombre de cas rapportés reste infime en regard de la vaste consommation de ce produit (plusieurs millions des crises traitées).

### Autres triptans

Dans la foulée du sumatriptan, d'autres agonistes 5-HT<sub>1B/1D</sub> ont été développés (le zolmitriptan, le naratriptan, le rizatriptan, l'eletriptan, l'avitriptan, l'alniditan, et le frovatriptan) dont certains sont en cours d'enregistrement (naratriptan, rizatriptan).

Ces nouveaux triptans ont pour objectif une meilleure efficacité que le sumatriptan; ils essaient de s'en distinguer par une augmentation de la puissance au niveau du récepteur, une meilleure sélectivité pour le territoire carotidien (et donc un moindre risque de vasoconstriction coronarienne), une meilleure biodisponibilité après administration orale et une demi-vie plasmatique plus longue afin d'essayer d'éviter les récurrences (Tableau 6-III). Il existe actuellement 8 triptans de deuxième génération pour lesquels on dispose d'essais contrôlés. Le développement de deux d'entre eux a été arrêté: l'avitriptan (BMS 180048) et l'alniditan (Janssen). Le frovatriptan VML 251 (Vanguard) possède un profil pharmacologique intéressant avec une demi-vie plasmatique nettement plus longue que celle des autres triptans, mais, son développement étant encore très préliminaire, nous n'en parlerons pas davantage.

**Tableau 6-III Pharmacologie des triptans per os**

	Sumatriptan 100 mg	Zolmitriptan (311C90) 5 mg	Rizatriptan (MK-462) 40 mg	Naratriptan (GR-85548) 5 mg	Eletriptan (UK-116,044) 30 mg	Almotriptan (LAS-31416) 25 mg
C <sub>max</sub> (ng/ml)	53,8	9,1	38-62,5	20	81,6	103
t <sub>max</sub> (h)	1,5	1,5	1,8	2	1	1,46
Demi-vie plasmatique (h)	2	2,77	1,8	6	4,8	3,19
Biodisponibilité (%)	14	46	45	74	50	80

### ***Zolmitriptan (311C90) Zomig®***

Le zolmitriptan (comprimés à 2,5 mg) vient d'être commercialisé en France et il est remboursé par la Sécurité sociale. Il a fait l'objet de 6 études contrôlées versus placebo (Dahlof *et al.* 1995; Visser *et al.* 1996; Edmeads et Millson 1997; Rapoport *et al.* 1997; Schoenen et Sawyer 1997; Solomon *et al.* 1997) et d'une étude contrôlée versus sumatriptan

Parmi les 6 études versus placebo, 5 ont été conduites en groupes parallèles et une en *cross over* à des doses allant de 1 à 20 mg pour une crise. L'efficacité est définie en termes d'amélioration ou de disparition de la céphalée; elle a été obtenue dans 63 % des cas avec 2,5 mg et 65 % avec 5 mg (26 % pour le placebo). Une disparition de la céphalée a été observée dans 1 à 7 % des cas sous placebo, 27 % avec 2,5 mg et 14 à 39 % avec 5 mg. Dans un tiers des cas, des récurrences sont survenues. Une réponse qualifiée de complète - c'est-à-dire une efficacité totale à 2 heures sans récurrence - a été observée dans 17 % des cas sous placebo, 50 % des cas sous Zomig. La tolérance a été dans l'ensemble satisfaisante, avec 5 à 6 % de symptômes thoraciques et 8 à 9 % d'étourdissements.

L'étude contrôlée versus sumatriptan (Diener et Klein 1996) a été conduite avec 5 mg de zolmitriptan contre 100 mg de sumatriptan per os. L'amélioration ou la disparition de la céphalée a été observée dans 59 % des cas avec le zolmitriptan et dans 61 % des cas avec le sumatriptan; la disparition totale de la céphalée dans 29 % des cas avec le zolmitriptan et dans 30 % des cas avec le sumatriptan. Aucune différence significative de tolérance n'a été observée entre les deux substances.

En résumé, le zolmitriptan à la dose de 2,5 mg est pratiquement aussi efficace qu'à la dose de 5 mg et n'entraîne pas plus d'effets secondaires centraux que le sumatriptan 100 mg. Son efficacité est superposable à celle du sumatriptan et semble donc être la dose optimale.

### ***Naratriptan (GR 85548) Naramig®***

Sept études en double aveugle ont été conduites avec le naratriptan: 2 recherches de dose, 4 versus placebo (3 en groupes parallèles, 1 en *cross over*) et 1 comparative au sumatriptan 100 mg. Les critères d'inclusion et d'efficacité ont été les mêmes que ceux utilisés pour le sumatriptan (Bomhof *et al.* 1997; Elkind *et al.* 1997; Kempsdorf *et al.* 1997; Mathew *et al.* 1997).

A la dose retenue pour la mise sur le marché de 2,5 mg, le naratriptan per os est moins efficace que le sumatriptan à deux heures (amélioration dans 50 % des cas) mais, à 4 heures, son efficacité est à peu près identique: amélioration ou disparition de la céphalée dans 60 à 76 % des cas contre 76 à 84 % pour le sumatriptan. Le taux de récurrence est légèrement plus faible (45 %) qu'avec le sumatriptan (57 %).



En résumé, le naratriptan, qui est en cours d'enregistrement en France, a une efficacité initiale moindre que celle du sumatriptan à 100 mg mais sa tolérance est légèrement meilleure avec un taux de récurrence légèrement plus faible.

#### ***Rizatriptan (MK 462) Maxalt®***

Le rizatriptan a fait l'objet de 2 très grandes études de recherche de dose et d'une importante étude comparative au sumatriptan (Visser *et al.* 1996; Cutler *et al.* 1996; Teall *et al.* 1997; Kramer *et al.* 1997). La dose retenue est celle de 10 mg, moins efficace que les doses de 20 et 40 mg mais mieux tolérée, avec notamment moins d'effets secondaires centraux et une nette supériorité sur le placebo en termes de qualité de vie (Santanello *et al.* 1997). A 10 mg, le pourcentage d'amélioration n'est pas significativement différent de celui obtenu avec le sumatriptan 100 mg: 48 à 52 % pour le rizatriptan versus 46 % pour le sumatriptan; il en est de même pour la disparition totale de la céphalée à deux heures: 26 à 28 % pour le rizatriptan et 22 % pour le sumatriptan. En revanche, l'action du rizatriptan est un peu plus rapide, avec un raccourcissement du délai d'amélioration ou de disparition de la céphalée.

#### ***Eletriptan (UK 116044)***

Une grande étude contrôlée portant sur 692 patients et comparant l'eletriptan 80 mg, le sumatriptan 100mg et un placebo a été réalisée mais les résultats n'en ont été présentés qu'en congrès et ne sont pas encore publiés. Deux heures après la prise, une amélioration de la céphalée a été observée dans 77 % des cas avec l'eletriptan, 55 % des cas avec le sumatriptan et la disparition de la céphalée à deux heures respectivement dans 37 et 24 %. Un retour à une activité normale à deux heures est observée dans 75 % des cas avec l'eletriptan et 53 % avec le sumatriptan. L'eletriptan à la dose de 80 mg paraît donc plus efficace que le sumatriptan per os 100 mg mais il est moins bien toléré avec, en particulier, des effets secondaires centraux tels que la somnolence (Färkkilä 1996; Jackson 1996).

#### ***Almotriptan (LAS 31416)***

L'almotriptan a été étudié par voie injectable, sous-cutanée et per os: en sous-cutané, une amélioration de la céphalée à deux heures a été observée dans 97 % des cas et une disparition dans 59 % des cas contre, respectivement, 50 et 25 % des cas avec le placebo.

Per os, le développement est encore restreint avec une étude de recherche de doses à 5, 25, 100 et 150 mg; les taux d'amélioration de la céphalée à deux heures oscillent entre 66 et 86 % et ceux de disparition de la céphalée entre 43 et 52 % (Cabarrocas 1997). Une étude comparative au sumatriptan est en cours.

**En résumé**, malgré des profils pharmacologiques assez différents, il n'apparaît pas, jusqu'à maintenant, de différence majeure d'efficacité parmi les triptans. De façon schématique, on peut dire que:

- le zolmitriptan(2,5 mg), le premier triptan remboursé en France, est d'efficacité très proche de celle du sumatriptan,
  - le naratriptan (2,5 mg) est légèrement moins efficace que le sumatriptan mais expose à moins de rechutes,
  - le rizatriptan a une action plus rapide que celle du sumatriptan pour un taux de succès voisin,
  - l'eletriptan est légèrement plus efficace mais avec un peu plus d'effets secondaires sur le système nerveux central, notamment une somnolence.
- Jusqu'à maintenant, aucune étude ne permet de savoir s'il existe une efficacité ou une résistance croisée pour l'ensemble des triptans.

### **Médicaments adjuvants**

Les médicaments adjuvants sont de trois types:

- la caféine augmente et accélère l'absorption digestive du tartrate d'ergotamine et lui est systématiquement associée dans les préparations orales et rectales. D'autres médicaments de crise en contiennent également (Actron®, Propofan®, Lamaline®, Optalidon®, etc). Elle a sans doute une efficacité antimigraineuse propre mais, en cas de consommation quotidienne (plus de 15 g/mois), elle expose au risque de céphalée de sevrage dans les 24 heures suivant la dernière absorption;
- les anxiolytiques sont utiles, non seulement pour atténuer l'anxiété contemporaine de la crise, mais aussi pour favoriser un sommeil volontiers curateur;
- parmi les antiémétiques, seul le métoclopramide par voies intramusculaire et rectale a fait l'objet d'une étude contrôlée contre placebo, dans laquelle il diminue significativement la fréquence des nausées et des vomissements sans cependant réduire la sévérité de la céphalée. Le métoclopramide a surtout l'intérêt d'augmenter l'absorption digestive, et donc théoriquement l'efficacité de certains médicaments tels que l'ergotamine, le paracétamol ou l'aspirine, auxquels il est souvent associé.

### **Futurs antimigraineux**

Dans le futur, certains des agonistes 5HT<sub>1D</sub> seront spécifiques des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> neuronaux et d'autres des récepteurs vasculaires, permettant ainsi de franchir un pas décisif dans la compréhension de la physiopathologie de la crise, en montrant l'importance respective des phénomènes neuronaux et vasculaires (Boussier 1993).

Dans l'hypothèse de l'activation du système trigémino-vasculaire comme mécanisme principal de la crise de migraine, certains neuropeptides vasodilatateurs sont susceptibles de jouer un rôle crucial; ce sont les tachykinines (substance neurokinine A), le CGRP (*calcitonin-gene-related peptide*) et la cholécystokinine. Il est donc tentant de penser que des antagonistes de ces substances pourraient être efficaces dans le traitement des crises de migraine. Il en est de même des agonistes H3 de l'histamine, qui inhibent l'inflammation neurogène au niveau de la dure mère (Dimitriadou *et al.* 1993).

Etant donné le rôle important joué par les phénomènes vasomoteurs au cours de la crise de migraine, une autre approche du traitement de la crise consiste à tenter d'administrer, soit un vasodilatateur au cours de l'aura, soit surtout un vasoconstricteur au cours de la céphalée, à l'instar de la DHE ou du sumatriptan. Les deux substances qui retiennent actuellement le plus l'attention sont l'endothéline, en raison de ses propriétés vasoconstrictrices, et le monoxyde d'azote (NO) qui est, à l'inverse, un puissant vasodilatateur et dont l'enzyme de synthèse (NO synthétase) est activée dans les cellules endothéliales du cortex lors de la dépression corticale propagée (Chopp *et al.* 1993).

### **Choix et règles d'utilisation des antimigraineux**

On a vu que les quatre variétés d'antimigraineux de crise pouvaient être regroupés en deux catégories: les antimigraineux non spécifiques (antalgiques et AINS), médicaments de première intention, et les antimigraineux " spécifiques " (dérivés de l'ergot de seigle et sumatriptan) qui sont des vasoconstricteurs, réservés de préférence aux crises sévères résistant aux médicaments précédents. D'une manière générale, les formes injectables, qui sont les plus efficaces, ne sont à utiliser qu'en cas d'échec des autres voies d'administration.

Quel que soit le médicament choisi, quelques règles d'utilisation sont essentielles à respecter (Boussier et Massiou 1989, 1992, 1995).

- La prise ne doit se faire qu'au moment des crises, ne pas être trop fréquente et encore moins quotidienne, car elle expose alors à un double risque: le premier, en fait assez rare, est lié à une toxicité propre de certaines substances, par exemple, les complications vasculaires des dérivés ergotes, gastriques de l'aspirine et des anti-inflammatoires, hépatiques du paracétamol, etc. Le second, fréquent mais sous-estimé, est la survenue d'une accoutumance, avec apparition d'une céphalée de sevrage entre les prises, conduisant à une surconsommation médicamenteuse qui s'apparente à une véritable toxicomanie avec apparition d'une céphalée chronique quotidienne (voir infra).
- Le médicament de la crise doit être pris le plus tôt possible, c'est-à-dire dès que le migraineux sait qu'il s'agit bien d'une crise de migraine. La seule exception à cette règle concerne l'utilisation des antimigraineux vasoconstricteurs à éviter pendant l'aura neurologique.

Cela ne s'applique pas aux antalgiques et anti-inflammatoires qui gagnent, en revanche, à être pris dès l'aura. Le mode optimal d'administration est à déterminer pour chaque sujet. En effet, si la plupart des patients préfèrent la voie orale, celle-ci n'est pas souhaitable en cas de nausées sévères ou de vomissements, d'autant que s'y associe souvent une diminution de l'absorption digestive des médicaments. Les voies rectale, nasale ou injectable sont alors préférables.

Il est exceptionnel qu'une crise de migraine nécessite une hospitalisation, sauf dans certains cas de céphalées chroniques quotidiennes. Aucun essai randomisé n'a été effectué dans cette condition, mais les auteurs s'accordent à reconnaître l'utilité de l'hospitalisation, d'un éventuel sevrage d'ergotamine ou d'antalgiques, de l'administration de fortes doses de tranquillisants et d'antiémétiques. Selon les auteurs, sont préconisées: la thioridazine (Melleril®) associée à l'amobarbital, la clomipramine (Anafranil®), la chlorpromazine (Largactil®). D'autres auteurs utilisent la DHE par voie veineuse ou les corticostéroïdes en perfusion. Nous utilisons les perfusions d'amitryptiline (Laroxyl®), substance dont les propriétés anxiolytiques, anti-dépressives et antimigraineuses propres sont bien établies. La dose maximale tolérée est maintenue pendant 8 à 10 jours puis un relais est pris per os en diminuant progressivement la posologie, jusqu'à l'obtention de la dose minimale efficace pour prévenir les crises (voir Traitement de fond).

#### **Cas particulier: la migraine cataméniale pure**

Chez les femmes souffrant de migraines exclusivement cataméniales et dont les cycles sont réguliers, l'œstradiol en gel percutant (Estrogel®) a une excellente efficacité préventive lorsqu'il est commencé 48 h avant la date prévue de survenue de la migraine et poursuivi pendant les 7 jours suivants (1 mesure de 2,5 mg de gel). Ces résultats, obtenus à partir d'études contrôlées contre placebo (de Lignières *et al.* 1986), confortent l'hypothèse que la chute physiologique de l'œstradiol en fin de cycle est le principal facteur déclenchant des migraines menstruelles. L'œstradiol percutané est bien toléré mais peut parfois entraîner des irrégularités des règles. Ce traitement n'est pas efficace lorsque la migraine cataméniale n'est pas "pure", c'est-à-dire lorsque des crises surviennent aussi à d'autres moments du cycle. Les crises cataméniales, souvent particulièrement sévères, doivent alors être traitées comme toutes les autres crises.

#### **Traitement médicamenteux de fond**

Le traitement de fond a pour objectif principal la réduction de la fréquence des crises. Il est généralement proposé aux patients qui souffrent d'au moins 2 crises par mois. Son indication dépend aussi de la réponse aux traitements des crises, de la durée et de l'intensité de celles-ci, de leur retentissement sur la qualité de vie. La prise d'un traitement médicamenteux de fond est une astreinte quotidienne, fréquemment grevée de l'apparition d'effets secondaires.

Le recours à ce type de traitement est néanmoins indispensable chaque fois que la fréquence et la sévérité des crises sont telles que s'instaure un abus d'antimigraineux de crise, qui expose au risque d'installation d'une céphalée chronique quotidienne.

## **Médicaments**

Plus d'une centaine de médicaments ont été essayés dans cette indication. Les médicaments majeurs sont ceux dont l'efficacité a été démontrée contre placebo dans au moins 2 essais thérapeutiques contrôlés pouvant être considérés de qualité satisfaisante. Il s'agit de certains bêta bloquants, du pizotifène, du méthysergide, de l'oxétorone, de la flunarizine, des AINS et du valproate de sodium (Tableau 6 IV).

## **Bêta bloquants**

Si l'on ne retient que les études contrôlées effectuées en double aveugle, d'une durée suffisamment prolongée et portant sur un nombre assez élevé de sujets, on constate qu'il existe 5 bêta-bloquants efficaces dans le traitement de fond de la migraine:

- le propranolol (Avlo cardyl®)
- le timolol (Timacor®),
- le métoprolol (Lopressor®, Seloken®),
- l'aténolol (Ténormine®) et
- le nadolol (Corgard®).

Leur pouvoir antimigraineux est sensiblement comparable. En revanche, les autres bêta-bloquants testés: acébutolol, oxpréno lol, alprénolol, pindolol se sont avérés inefficaces. Les doses sont celles habituellement utilisées dans les autres indications mais l'adaptation posologique se fait de façon empirique, l'efficacité antimigraineuse pouvant être obtenue sans aucune modification du rythme cardiaque ou de la tension artérielle. La meilleure indication en est la migraine sans aura, alors que la prudence s'impose en cas de migraine avec aura, en raison de l'aggravation possible de la sévérité ou de la durée de l'aura. Les effets secondaires sont ceux de tous les bêta-bloquants; le plus gênant et le plus fréquent dans cette indication est l'asthénie, particulièrement mal supportée par cette population jeune. Les contre-indications sont l'asthme, l'insuffisance cardiaque décompensée, les blocs auriculoventriculaires de haut degré, les bradycardies importantes.

**Tableau 6-IV Médicaments antimigraineux de fond majeurs**

Médicament	Posologie (par jour)	Effets secondaires	Contre-indications
<b>Bêta-bloquants</b>			
• Propranolol (Avlocardyl®)	40-240 mg	Fréquents : - asthénie - mauvaise tolérance à l'effort	Asthme Insuffisance cardiaque BAV - bradycardies Syndrome de Raynaud
• Métoprolol (Lopressor®, Seloken®)	100-200 mg		NB : possibilité d'aggravation des migraines avec aura. Potentialisation de l'effet vasoconstricteur du tartrate d'ergotamine
• Timolol (Timacor®)	10-20 mg	Rares : insomnie, cauchemars, impuissance, dépression	
• Aténolol (Tenormine®)	100 mg		
• Nadolol (Corgard®)	80-240 mg		
<b>Antisérotoninergiques</b>			
• Pizotifène (Sanmigran®)	2 mg (3 cp) (en une prise le soir)	Somnolence Prise de poids	Glaucome Adénome prostatique
• Oxétorone (Nocertone®)	120-180 mg (2-3 cp) (en une prise le soir)	Fréquent : somnolence Rare : diarrhée, nécessitant l'arrêt du traitement	
• Méthysergide (Désermit®)	4-6 mg (2-3 cp) Arrêt nécessaire 1 mois tous les 6 mois	Fréquents : nausées, vertiges, insomnie	HTA, insuffisance coronarienne, artériopathies, ulcère gastrique, insuffisance hépatique et rénale
Flunarizine (Sibélium®)	10 mg (1 cp le soir) pas plus de 6 mois d'affilée	Fréquents : somnolence, prise de poids Rares : dépression, syndrome extrapyramidal	Syndrome dépressif Syndrome extrapyramidal
Amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®)	20-50 mg le soir	Sécheresse de bouche Somnolence Prise de poids	Glaucome, Adénome prostatique
AINS ex : naproxène (Naprosyne®, Apranax®)	1 100 mg	Troubles digestifs Ulcère Baisse d'efficacité du stérilet	Ulcère digestif Sténilet
Valproate de sodium (Depakine®)	500-1 000 mg	Nausées, prise de poids, somnolence, tremblement, alopecie, atteinte hépatique	Pathologies hépatiques

Quelques cas de spasme artériels ont été décrits chez des patients prenant simultanément du propranolol et du tartrate d'ergotamine en traitement de crise. Parmi les propriétés pharmacologiques, seule l'activité sympathomimétique intrinsèque paraît corrélée, mais de façon négative, au pouvoir antimigraineux: les bêta-bloquants efficaces dans la migraine ne possèdent pas cette activité, alors que ceux qui sont inefficaces la possèdent (Massiou, 1992; Tfelt-Hansen et Shanks 1993).

## **Antisérotoninergiques**

### ***Pizotifène (Sanmigran®)***

C'est un dérivé tricyclique possédant des effets antisérotonine, antihistamine, calcium inhibitrice et faiblement anticholinergique. La posologie habituelle est de 3 comprimés par jour (soit 2 mg/j) qui peuvent être pris en une seule prise le soir. Les effets secondaires les plus gênants sont la somnolence et surtout la prise de poids.

### ***Oxétorone (Nocertone®)***

Ses propriétés pharmacologiques sont multiples: antisérotonine, antihistamine, antiémétique, antalgique. La posologie est de 2 ou 3 comprimés par jour (120 -180 mg). L'effet secondaire essentiel est la somnolence, qui peut cependant être limitée par la prescription en une seule prise vespérale. Une diarrhée sévère peut rarement être observée.

### ***Méthysergide (Désernil®)***

C'est un dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle. La dose habituelle est de 4 à 6 mg par jour (2 à 3 comprimés). Les effets secondaires mineurs sont fréquents: nausées, troubles du transit, sensations vertigineuses, insomnie. Les effets secondaires graves sont très rares: ergotisme et fibrose rétropéritonéale. Celle-ci est exceptionnelle et régresse dans 80 % des cas à l'arrêt du traitement. Afin d'éviter cette complication, le méthysergide doit être interrompu un mois tous les 4 à 6 mois. Dans la grande majorité des cas, le traitement peut être interrompu après 12 à 18 mois. Dans les cas exceptionnels où il est nécessaire de le poursuivre d'avantage, il est conseillé de vérifier l'absence de complication par une échographie ou un scanner abdominopelvien. Les contre-indications sont l'hypertension artérielle, l'insuffisance coronarienne, les artériopathies périphériques, l'ulcère gastrique, l'insuffisance hépatique ou rénale grave (Ollat 1992; Tfelt-Hansen et Saxena 1993).

### ***Amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®)***

C'est un antidépresseur tricyclique dont les activités antimigraineuse et antidépressive ne sont pas strictement corréliées. En effet, les doses nécessaires à l'effet antimigraineux sont nettement inférieures (< 50 mg) à celles utilisées dans la dépression et, dans les études portant sur des migraineux déprimés, il n'y a pas de parallélisme strict entre l'amélioration de la migraine et celle de la dépression. Les effets secondaires, aux doses utilisées dans la migraine, sont la sécheresse de la bouche, la somnolence et la prise de poids. Ce médicament est particulièrement utile et efficace dans les céphalées dites " mixtes " où s'associent migraines et céphalées de tension (Mylecharane et Tfelt-Hansen 1993).

### **Flunarizine (Sibelium®)**

C'est un antagoniste calcique, utilisé aux doses de 10 mg/j chez l'adulte et 5 mg/j chez l'enfant. Les deux principaux effets secondaires sont la prise de poids et la somnolence qui fait conseiller la prise au coucher. En revanche, les syndromes dépressifs et extra-pyramidaux sont exceptionnels dans cette population jeune. Il est néanmoins conseillé de limiter sa prescription à une période de 2 mois (Montastruc et Sénard 1992; Toda et Tfelt-Hansen 1993).

### **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les mieux évalués sont le naproxène (Naprosyne®, Apranax®), efficace à la dose de 550 mg deux fois par jour, et l'acide tolfénamique (non commercialisé en France), à la dose de 300 mg/jour. L'indobufène, le fénoprofène (Nalgésir®), l'acide ménéfamique (Ponstyl®), le flurbiprofène (Antadys®, Cébutid®) semblent également efficaces. Les principaux effets secondaires sont digestifs (gastrite, ulcère) et limitent leur utilisation au long cours. Ils sont contre-indiqués en cas de contraception par stérilet, dont l'efficacité est diminuée sous AINS (Pradalier et Vincent 1992; Johnson et Tfelt-Hansen 1993).

### **Valproate de sodium (Dépakine®)**

Son efficacité antimigraineuse a été démontrée dans plusieurs études contrôlées récentes. La dose quotidienne recommandée est de 500 à 1 000 mg. Il n'y a pas de corrélation stricte entre l'efficacité antimigraineuse et les taux plasmatiques qui peuvent être inférieurs à ceux nécessaires à l'obtention d'une activité anti-épileptique. Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées. Plus rarement peuvent s'observer une somnolence, un tremblement, une prise de poids, une perte de cheveux réversible à l'arrêt du traitement. L'hépatotoxicité est exceptionnelle, mais justifie le dosage des enzymes hépatiques après 3 mois de traitement. Les antécédents de maladie hépatique sont la principale contre-indication (Mathew 1995; Rothrock 1997).

### **Autres substances**

D'autres substances peuvent être utilisées en traitement de fond, mais leur efficacité est moins bien étayée, soit qu'elles n'aient fait l'objet que d'un seul essai clinique, soit que la méthodologie des essais visant à démontrer leur efficacité soit critiquable (Mylecharane et Tfelt-Hansen 1993).

**Dihydroergotamine (DHE)** (*Dihydroergotamine Sandoz®*, *Ikaran®*, *Séglor®*, *Tamik®*) Largement utilisée à la dose habituelle de 10 mg/j, la DHE est très bien tolérée; contrairement au tartrate d'ergotamine, elle ne provoque pas d'ergotisme lorsqu'elle est utilisée seule: les rares cas observés l'ont été lors de l'association avec certains macrolides.



**Aspirine** La dose efficace n'est pas connue. Elle paraît utile dans le traitement de fond des migraines avec aura à crises fréquentes, voire dans les états de mal d'aura migraineuse

**Indoramine**(Vidora®) La démonstration de son efficacité antimigraineuse repose sur des essais en ouvert et sur une étude contrôlée contre placebo. Ses principaux effets secondaires sont la somnolence, la congestion nasale, la sécheresse de la bouche et les troubles de l'éjaculation.

**Vérapamil** (Isoptine®) Ce médicament est actuellement le meilleur traitement de fond de l'angor vasculaire de la face à des doses de l'ordre de 240 à 360 mg par jour. Son intérêt est moindre dans la migraine. Il est généralement bien toléré. Les principaux effets secondaires sont la constipation, l'œdème des membres inférieurs, l'hypotension, la bradycardie. Les contre-indications sont la bradycardie et les blocs de conduction auriculoventriculaires. Ce médicament n'a l'AMM ni pour la migraine, ni pour l'AVF.

**Clonidine** (Catapressan®) Antihypertenseur d'action centrale, il a donné des résultats tellement contradictoires qu'il n'est quasiment pas utilisé dans cette indication.

**Antidépresseurs** La fluoxétine (Prozac®) et la fluvoxamine (Floxyfral®), qui sont des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, n'ont pas d'efficacité démontrée.

**Les IMAO**, dont l'efficacité dans la migraine n'est pas clairement prouvée, sont très peu utilisés en raison de leurs effets secondaires importants et de leurs nombreuses interactions avec d'autres médicaments.

**D'autres substances** ont fait récemment l'objet d'études préliminaires positives, dont les résultats demandent à être confirmés par d'autres essais: le vigabatrin (Sabril®) la gabapentine (Neurontin®), le cyclandélate (Cyclergine®, Cyclospasmol®), la dihydroergokristine. Avec le magnésium, un essai a été positif (Peikert *et al.* 1996), l'autre négatif (Pfaffenrath *et al.* 1996). L'efficacité antimigraineuse de la lamotrigine (Lamictal®) n'a pas été retrouvée supérieure à celle du placebo dans une étude récente (Steiner *et al.* 1997).

**Homéopathie, extraits végétaux** Les extraits de grande chrysanthème pourraient avoir un effet antimigraineux.

Le seul essai contrôlé comparant homéopathie et placebo (Wallach *et al.* 1997) n'a pas trouvé de différence significative entre les 2 traitements.

### ***Mécanisme d'action des traitements de fond***

Il reste très mal connu. Les principaux mécanismes proposés pour rendre compte d'une action antimigraineuse préventive sont l'antagonisme des récepteurs 5HT<sub>2</sub>, la modulation de l'extravasation protéique plasmatique, la modulation de l'activité aminergique centrale et les effets stabilisateurs de membrane au niveau de canaux voltage-dépendants (Goadsby 1997).

### ***Choix du traitement de fond***

Un traitement de fond est jugé efficace lorsqu'il permet de réduire la fréquence des crises d'au moins 50 %, ce qu'il faut expliquer au patient qui pense souvent que ses crises vont complètement disparaître. Dans les essais contrôlés, les traitements de fond majeurs ont une efficacité supérieure d'en moyenne 40 % à celle du placebo, et aucun essai comparatif n'a permis de démontrer la supériorité d'un de ces médicaments par rapport à l'autre.

Le choix du premier traitement à essayer repose sur plusieurs éléments: les preuves scientifiques de l'efficacité des substances, leurs effets secondaires et leurs contre-indications, les éventuelles pathologies associées du patient et le type de la crise migraineuse. On utilisera en premier lieu l'un des médicaments dont l'efficacité est la plus importante et les effets secondaires les moins gênants, c'est-à-dire, l'un des antimigraineux majeurs, en dehors du méthysergide, de la flunarizine et du valproate de sodium. Le choix dépend ensuite des caractéristiques du patient lui-même. On veillera à l'absence de contre-indications et d'associations médicamenteuses qui pourraient poser problème, en particulier avec les traitements de crise. Les bêta-bloquants et le méthysergide peuvent potentialiser les effets vasoconstricteurs du tartrate d'ergotamine. Le méthysergide, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les IMAO ne doivent pas être associés au sumatriptan. Les pathologies associées seront prises en compte. Par exemple, en cas d'hypertension artérielle, les bêta-bloquants seront souvent utilisés en premier; en cas de syndrome dépressif ou de céphalées de tension associées, ce sera l'amitriptyline, et on évitera au contraire les bêta bloquants et la flunarizine. Enfin, la survenue possible d'effets secondaires orientera la décision thérapeutique: la femme jeune préférera éviter les traitements qui font prendre du poids, le sujet sportif les bêta-bloquants. Le type de migraine joue également un rôle dans ce choix, par exemple, en cas de crises fréquentes de migraine avec aura, on prescrira de préférence l'aspirine et on évitera les bêta-bloquants; les migraines du réveil sont souvent sensibles à l'oxétorone. Dans la plupart des cas, cependant, il est impossible de prédire quel médicament aura le meilleur rapport efficacité/tolérance chez un patient donné, c'est pourquoi il sera souvent nécessaire d'essayer plusieurs traitements avant de trouver le plus approprié.

### **Règles d'utilisation**

Il est préférable d'éviter les associations thérapeutiques. Néanmoins, certaines d'entre elles, comme l'association d'un bêta bloquant et d'amitriptyline, peuvent avoir un intérêt en seconde intention.

On demandera au patient de tenir un calendrier de ses crises, ce qui est le meilleur moyen d'apprécier l'efficacité du traitement

Les doses des médicaments seront toujours augmentées très lentement afin d'éviter les effets secondaires qui sont particulièrement fréquents et mal tolérés chez ces patients. En cas de bonne tolérance, il faut atteindre la dose efficace.

Un traitement de fond doit être pris au moins pendant 2 à 3 mois avant de pouvoir juger s'il est ou non efficace. A la fin de cette période, en cas d'échec, un autre traitement sera mis en route. En cas de succès, il est habituel de poursuivre le traitement à dose efficace pendant environ 6 mois, puis de le diminuer très lentement afin d'essayer de l'arrêter ou, au moins, de trouver la dose minimale efficace, le but étant d'adapter le traitement de fond aussi étroitement que possible à l'évolution spontanée de la migraine.

Cette attitude est empirique, et peu d'études ont porté spécifiquement sur le devenir des patients après arrêt des traitements de fond. Plusieurs questions importantes se posent:

- Quel est le pourcentage de patients chez qui une amélioration persiste après l'arrêt d'un traitement de fond efficace, et pendant combien de temps ?
- Si la fréquence des crises vient à réaugmenter après arrêt d'un traitement de fond efficace, la réintroduction du traitement aura-t-elle la même efficacité que celle obtenue initialement ?
- Si l'on prolonge longtemps un traitement de fond, y a-t-il un risque de perte d'efficacité ?

Dans les études de Wober et coll. (1991) et de Ghose et coll. (1996), respectivement, chez 75 % et 85 % des patients, la fréquence des crises a augmenté de nouveau 7,2 mois en moyenne après arrêt de la flunarizine, 4,4 mois après bêta-bloquants, et de 1,5 à 5 mois après valproate de sodium. Dans l'étude de Chose, l'état des patients s'est amélioré après réintroduction du valproate de sodium. Dans l'étude de Wober, le traitement de fond est apparu moins efficace lors de sa réintroduction que durant le traitement initial, en particulier chez les patients les plus " sévères ", c'est-à-dire ceux dont la fréquence des crises était élevée, qui avait une histoire d'abus médicamenteux et des antécédents d'échecs répétés de plusieurs traitements de fond. Il semble donc préférable, chez ces patients, de ne pas arrêter trop tôt un traitement de fond efficace.

En cas d'échecs répétés des traitements de fond, il faut rechercher une mauvaise observance (Steiner *et al.* 1994), ou encore un abus des traitements de crise (VonKorff *et al.* 1995) dont la fréquence est sous-estimée car il n'est pas mentionné spontanément par le patient.

## Traitements non médicamenteux

La migraine, comme toute douleur, peut être favorablement influencée par l'effet placebo. Il importe donc pour évaluer l'efficacité d'une thérapeutique de disposer d'essais contrôlés contre placebo. Pour les méthodes non médicamenteuses, il est difficile de concevoir un placebo crédible. Nous disposons toutefois d'essais contrôlés assez nombreux pour les méthodes de relaxation et la rétroaction biologique (*biofeedback*, BFB), beaucoup plus rares pour l'acupuncture et l'homéopathie.

### Relaxation et rétro-action biologique

Quel groupe contrôle valide pour les méthodes comportementales ? A notre avis, il est difficile de considérer comme placebo les groupes habituellement utilisés: un entretien d'ordre général, des séances de pseudoméditation, ou encore, une liste d'attente ou un faux *biofeedback*. Dans quelle mesure les patients adhèrent et sont motivés par ce type de thérapie ? Quoi qu'il en soit, les études cliniques disponibles ont eu le mérite de réaliser des groupes contrôles et de tenter des études comparatives pour évaluer les résultats des approches comportementales.

Nous disposons de plusieurs revues générales sur les méthodes comportementales dans les céphalées. Nous rapporterons les principales conclusions concernant la migraine.

- Blanchard et coll. (1980) ont relevé les études datant de 1970 à 1980. Cet article passe en revue 16 études concernant des migraineux. Les résultats indiquent que les thérapies comportementales (relaxation et BFB) sont plus efficaces qu'un placebo médicamenteux dans le traitement de la migraine.
- Chapman (1986) conclut que le BFB musculaire et thermique dans la migraine possède une bonne efficacité à court terme qui se maintient à 3 et 6 mois. Le BFB et la relaxation ont une efficacité comparable. Le BFB est en général plus efficace chez le sujet jeune et anxieux sans forte consommation médicamenteuse. Chez le migraineux, le BFB, qu'il soit musculaire ou thermique, apporte une amélioration statistiquement équivalente.
- Blanchard (1992) répertorie les études contre placebo réalisées entre 1980 et 1990. Il conclut également à l'efficacité des traitements par BFB, relaxation et thérapie cognitive. Les effets à long terme semblent persister sur la céphalée avec des effets associés favorables sur les niveaux d'anxiété et de dépression.
- Holroyd et Penzien(1990) ont comparé l'efficacité des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques dans la migraine. La méta-analyse compare 25 essais concernant le propranolol et 35 essais concernant la relaxation associée au BFB thermique. L'amélioration serait similaire entre les deux types de traitement et supérieure au placebo et à ceux rapportés avec les patients non traités.

- Haddock et coll. (1997) ont comparé différentes modalités de prise en charge comportementale et confirmé l'intérêt, en termes de coût-efficacité, des programmes comportementaux basés sur une prise en charge au domicile étayée par des documents éducatifs (manuel, cassettes).

Malgré les limites méthodologiques que nous avons évoquées, il ressort de la revue des études cliniques disponibles que les méthodes cognitivo-comportementales (relaxation, BFB, gestion du stress) possèdent une certaine efficacité dans la migraine. Il n'existe en revanche aucune supériorité d'un type de méthode. Notamment, les études montrent une équivalence d'efficacité de la relaxation et du *biofeedback*, sans bénéfice de l'addition des deux. Les effets semblent persister à long terme (Sorbi *et al.* 1989; Lisspers et Ost 1990). L'effet thérapeutique semble résider dans la motivation et l'application de notions simples de relaxation, quelle que soit la méthode d'apprentissage. Il n'y a pas de nécessité d'envisager des prises en charges complexes. Il apparaît légitime de proposer ce type de prise en charge lorsque le patient établit bien le lien entre stress et céphalée (Andrasik et Gerber 1993).

### **Acupuncture et homéopathie**

Comparativement aux méthodes comportementales l'acupuncture et l'homéopathie ont été beaucoup moins étudiées.

Dans le cas de l'acupuncture, la difficulté est encore la réalisation d'un réel double aveugle. On trouve dans la littérature deux essais indiquant une certaine efficacité de l'acupuncture. Dans le cas de l'étude de Henry et coll. (1985), il s'agissait d'une électroacupuncture au niveau des points classiques, comparée à une acupuncture sans stimulation au niveau de sites voisins des points classiques. Dans l'étude de Vincent (1989), il s'agissait d'une acupuncture sans stimulation électrique comparée à une acupuncture " minimale " au niveau de sites voisins. Ces deux études vont dans le sens d'une meilleure efficacité du groupe verum.

Dans le cas de l'homéopathie, on dispose d'un unique essai contrôlé, randomisé, contre placebo, en double aveugle. Il ne montre pas de différence entre l'homéopathie et le placebo. Les indications étaient des céphalées le plus souvent classées migraine (76 %) mais non exclusivement (Wallach *et al.* 1997).

### **Place des méthodes non médicamenteuses dans le traitement de la migraine**

Nous avons vu que les méthodes cognitivo-comportementales (relaxation, BFB, gestion du stress) démontrent une certaine efficacité dans la migraine, même s'il n'existe aucune supériorité démontrée d'un type de méthode donnée. Le degré de preuve est beaucoup plus incertain pour l'acupuncture; la seule étude disponible pour l'homéopathie ne montre aucune efficacité.

En l'absence de travaux disponibles, toutes les affirmations sur le bien-fondé d'une méthode ne peuvent bien entendu être démenties, par exemple, pour les cures thermales, les plantes médicinales, etc. D'une façon générale, pour la pratique clinique, on peut adopter une attitude permissive vis-à-vis des méthodes non médicamenteuses, puisqu'il s'agit d'une affection qui ne met pas en jeu le pronostic vital et que le critère d'évaluation valide demeure donc la satisfaction du malade. Il importe cependant de vérifier que les thérapeutes qui les appliquent le fassent en référence aux travaux disponibles, la dénomination pouvant recouvrir des pratiques cliniques extrêmement différentes.

Dans la situation actuelle, le groupe d'experts pense qu'il faut privilégier les méthodes ayant fait la preuve de leur efficacité. Elles sont suffisamment nombreuses pour répondre aux différentes situations cliniques et, encore trop souvent, sous ou mal utilisées.

Nous allons évoquer ci dessous quelques principes de prises en charge du malade migraineux, sur lesquels se fonde une approche non médicamenteuse.

### **Approche psychologique, action pédagogique et cognitive**

Bien que certains facteurs psychologiques soient facilement mis en évidence lors d'un entretien, les patients redoutent la réduction ou l'assimilation de leur trouble à un problème uniquement psychologique. “ C'est dans la tête ”, “ c'est une douleur imaginaire ” ou “ c'est une douleur alibi ” sont des phrases souvent entendues qui rendent les patients méfiants vis à vis de l'abord psychologique, et les adresser vers une consultation de psychiatrie peut être difficile. Un abord comportemental basé sur la relaxation et des explications didactiques a l'avantage d'être souvent bien accepté. Cette première approche peut ainsi faciliter des entretiens plus approfondis, moins biaisés par des attitudes défensives. On pourra notamment faire apparaître une concordance entre le déclenchement ou la majoration d'une période douloureuse avec des facteurs de stress psychosociaux.

Une approche comportementale englobe diverses stratégies dont nous allons présenter les principaux éléments. Tout patient se forge une conception personnelle de sa maladie, de nombreuses idées erronées alimentent souvent son anxiété.

Une première étape est de donner des informations et explications sur les différents types de céphalées, les traitements utilisés, pharmacologiques ou non, et ce que l'on peut en attendre. Les risques de demandes répétées d'examen complémentaire, le "nomadisme" médical sont évoqués ainsi que les peurs éventuelles liées au symptôme.

Outre le contenu de l'information, cet entretien, dans une orientation cognitive, aide à repérer les schémas de pensées négatives et propose une reformulation vers des concepts mieux adaptés. Le but également est de donner au patient un rôle de participant actif à sa prise en charge, ce qui lui permet de lutter contre la sensation de découragement et lui redonne espoir.

### **Relaxation**

Elle a le grand intérêt d'être facilement admise par les patients comme un moyen thérapeutique approprié à leur problème de santé. La relaxation peut se définir par un état psychophysologique se caractérisant par un état de calme, de bien-être, s'accompagnant de manifestations physiologiques telles que relâchement musculaire, diminution de la fréquence respiratoire et cardiaque, augmentation de la chaleur cutanée. La thérapie ne se limite pas à un apprentissage mais doit se prolonger vers une utilisation en situation de la relaxation, notamment comme méthode de gestion des situations de stress. La gestion du stress inclut le repérage des différents facteurs de stress pouvant provoquer ou accentuer les crises de migraine. L'utilisation d'un agenda de la céphalée aide au repérage des facteurs déclenchants de la céphalée et à suivre l'évolution de la fréquence, l'intensité, la durée de la douleur. Lorsque les situations de stress et les tous premiers symptômes de la céphalée sont repérés par le patient, il apprendra à utiliser la relaxation.

### **Biofeedback**

Son principe est d'enregistrer un signal biologique (activité électromyographique, température cutanée) et de le transformer, au moyen d'un appareillage électronique adapté, en un signal analogique. Les variations du signal analogique sont corrélées aux variations du signal physiologique. A l'aide de ce dispositif, un sujet peut apprendre à contrôler un état physiologique habituellement non soumis à un contrôle volontaire et à discriminer ses variations.

**Ces diverses approches** nous paraissent trouver au mieux leur place dans des consultations pluridisciplinaires de prise en charge des céphalées, mettant à la disposition des malades un éventail de méthodes médicamenteuses et non médicamenteuses qui seront préconisées en fonction de critères d'indication et de préférence du malade. On devra distinguer ces consultations pluridisciplinaires de certains centres soi-disant spécialisés, qui utilisent la notion de pluridisciplinarité à des fins lucratives et soumettent les malades à des investigations inutiles et coûteuses et à des traitements non fondés sur les méthodes d'efficacité actuellement démontrée dans la migraine.

## **Terrains particuliers**

### **L'enfant**

La migraine est une maladie handicapante pour l'enfant. Dans l'étude d'Abu-Arafeh et Russell (1994), les enfants migraineux ont manqué 2,8 jours de classe par an à cause de la migraine et ont également manqué significativement plus de jours pour d'autres maladies que les enfants non migraineux.

### **Consultation pour migraine chez l'enfant**

Dans une étude (Mortimer 1992) portant sur 1 083 enfants âgés de 3 à 11 ans, 53 étaient migraineux; parmi ceux-ci seulement 6 (11,3 %) avaient consulté leur médecin de famille et 2 (3,8 %) avaient été adressés à des spécialistes. Lorsque les parents étaient interrogés, les trois principales raisons données pour expliquer l'absence de consultation étaient: l'ignorance du diagnostic; une fois le diagnostic fait, la conviction qu'il n'y a pas grand chose à faire; et enfin le désir de minimiser la crise migraineuse afin d'éviter que l'enfant s'en serve pour ne pas aller à l'école.

### **Prise en charge de l'enfant migraineux**

Une fois le diagnostic fait, il importe de rassurer l'enfant et ses parents, et de leur expliquer simplement ce que l'on sait de la maladie migraineuse. Dans une étude réalisée en 1996 par Lewis, des enfants devaient classer par ordre de priorité 10 propositions décrivant ce qu'ils attendaient de leur consultation.

Les réponses le plus souvent données furent:

- 1 - trouver la cause de leur céphalée;
- 2 - être soulagé de leur douleur;
- 3 - être rassuré sur le fait qu'ils n'avaient pas de tumeur cérébrale.

Comme chez l'adulte, il importe d'essayer d'identifier les facteurs déclenchants et de les supprimer lorsque c'est possible. Chez l'enfant, les crises migraineuses sont plus fréquentes durant la période scolaire que durant les vacances, car l'activité scolaire est l'une des principales sources d'anxiété. Il faut expliquer aux parents que cette fréquence plus importante durant la période scolaire ne prouve pas que la migraine est une maladie psychologique, ou qu'elle est utilisée par l'enfant pour éviter l'école.



Il également vérifier que les heures de coucher sont régulières, que les repas ne sont pas sautés, et rechercher un excès d'activité parascolaire. Les enfants devront tenir un calendrier de leur crise, afin de les aider à identifier les facteurs déclenchants et à évaluer l'efficacité des traitements.

### ***Traitements médicamenteux***

Mis à part les dernières études finlandaises d'Hamalainen, on ne disposait jusqu'à présent d'aucune étude avec une méthodologie correcte pour envisager des recommandations sur les traitements médicamenteux.

***Traitement de la crise*** Il repose, en première intention, sur le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les essais contrôlés en double aveugle sont quasiment absents, en dehors d'un essai récent, en double aveugle, contre placebo, du paracétamol et de l'ibuprofène qui sont tous deux supérieurs au placebo (Hamalainen *et al.* 1997a). Il est préférable d'éviter l'aspirine avant l'âge de 12 ans en raison du risque exceptionnel de syndrome de Reye. La prise du traitement de crise doit être la plus précoce possible. Le métoclopramide ou le dompéridone peuvent être utilisés comme adjuvants contre les nausées mais ils exposent au risque rare de dystonie aiguë. Les dérivés de l'ergot de seigle (tartrate d'ergotamine et dihydroergotamine par voie parentérale, spray ou injectable intramusculaire et sous-cutané) ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 10 ans; au-delà de cet âge, ils sont utilisés empiriquement à une dose inférieure de moitié à celle de l'adulte. Le sumatriptan a fait l'objet d'essais chez l'enfant dont les résultats sont contradictoires. Dans une étude en double aveugle contre placebo, groupes croisés, portant sur 23 enfants âgés de 8 à 16 ans (Hamalainen *et al.* 1996,1997b), le sumatriptan oral n'a pas une efficacité supérieure à celle du placebo. Dans une autre étude, incluant 194 adolescents âgés de 11 à 18 ans (Korsgaard 1995), aucune différence significative n'a été retrouvée entre sumatriptan et placebo à 2 heures et 4 heures. Il est difficile de conclure à partir de ces deux études que le sumatriptan n'est pas efficace chez l'enfant. L'absence de différence significative avec le placebo pourrait être liée à des problèmes méthodologiques: effectif faible de l'étude d'Hamalainen, évaluation de l'efficacité rendue difficile par la durée spontanément courte des crises chez l'enfant et par la survenue fréquente d'un sommeil réparateur. Dans un essai ouvert (Linder 1996), 65 à 78 % des enfants n'avaient plus de céphalées après une dose de 0,06 mg/kg de sumatriptan sous-cutané. Parmi les 50 enfants participant à cet essai, 6 avaient reçu auparavant une dose de 6 mg, comme l'adulte, dont les effets secondaires inacceptables ont été rapportés sans que les détails en soient connus. A noter également dans cet essai, un état confusionnel qui a duré 2 heures après l'injection de sumatriptan.

***Traitement de fond médicamenteux*** Il s'envisage en général en seconde intention, après avoir proposé à l'enfant un apprentissage de la relaxation.

Peu d'études contrôlées en double aveugle ont été réalisées chez les enfants et leurs résultats sont contradictoires (Hermann *et al.* 1995). Les médicaments les plus utilisés empiriquement sont la dihydroergotamine, le propranolol, le pizotifène, l'amitriptyline, et la flunarizine (Igarashi *et al.* 1992). La flunarizine est la seule molécule qui ait obtenu l'indication dans la migraine de l'enfant, à la dose de 5 mg/j. Lorsque de tels traitements sont mis en route, ils nécessitent une surveillance étroite de leur efficacité et surtout de leurs effets secondaires; il peut en effet être très gênant d'induire une somnolence chez un enfant en période d'apprentissage scolaire.

### **Traitements non médicamenteux**

Une méta-analyse (Hermann *et al.* 1995) a souligné la supériorité des méthodes basées sur la relaxation, associées ou non au *biofeedback* (l'enfant visualise le degré de tension musculaire ou la température cutanée pour mieux objectiver son état de relaxation), comparées aux thérapeutiques médicamenteuses. Cinquante pour cent des enfants (7-18 ans) ne présentent plus d'épisodes douloureux 6 mois après un apprentissage de la relaxation. Les bénéfices de la relaxation chez l'enfant porteur de migraine et de céphalée chronique ont été plusieurs fois décrits. Ils seraient encore présents 10 ans après l'arrêt de l'apprentissage (Dooley et Bagnell 1993; 1995)

La prise en charge d'un enfant migraineux demande du temps, surtout lors de la première consultation, mais elle permet dans la plupart des cas d'obtenir une amélioration significative. Un important travail d'information vis-à-vis des médecins et du public reste à faire dans le domaine de la migraine de l'enfant.

**Tableau 6-V Médicaments antimigraineux utilisés chez l'enfant**

<b>Agent</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Poacologie</b>
Acide acétylsalicylique	PO	25-50 mg/kg/24 h
Paracétamol/acétaminophen	PO, rectale	60 mg/kg/24 h
Ibuprofène sirop	PO	30 mg/kg/24 h
Acide niflumique	Rectale	40 mg/kg/24 h
Diclofenac	PO, rectale	2-3 mg/kg/24 h
Acide tiaprofénique	PO	10 mg/kg/24 h
Naproxène	PO, rectale	10 mg/kg/24 h
<b>Traitement de fond</b>		
Propranolol	PO	2-4 mg/kg/24 h
Flunarizine	PO	5 mg/24 h
Amitriptyline	PO	10-30 mg/24 h

## La grossesse

Si le traitement de la migraine est plus rarement indiqué durant la grossesse compte-tenu de l'amélioration fréquemment observée, il se complique des problèmes que pose alors toute prescription médicamenteuse. Pour de nombreux produits, les données concernant les risques potentiels durant la grossesse, l'accouchement et l'allaitement sont pauvres. Affirmer, par exemple, qu'un médicament n'est pas tératogène chez la femme nécessite des études statistiques sur d'importantes populations. Il est difficile, en effet, de tenir compte des observations isolées car la fréquence des malformations spontanées est suffisamment grande pour que l'association fortuite avec tel ou tel médicament ait une probabilité assez élevée. Il est donc nécessaire de comparer statistiquement la consommation de médicaments des mères d'enfants malformés et celle des mères d'enfants normaux. Connaître le pourcentage de passage dans le lait maternel d'un médicament n'est pas non plus un problème simple car on ne dispose - dans les cas où ces données existent - que de dosages ponctuels, de réalisation technique difficile, et l'on sait que la composition du lait maternel est variable dans le temps.

S'il n'est donc pas question de priver une femme enceinte d'un médicament nécessaire, il est important d'adopter une attitude strictement limitative vis-à-vis des drogues "non essentielles". Compte tenu de la bénignité de la migraine, tout traitement ne doit donc être prescrit que s'il est absolument justifié. Nous passerons en revue les principaux médicaments de la crise et du traitement de fond, en indiquant pour chacun les données actuellement connues. Les recommandations concernant leur usage proviennent de sources diverses (Berkowitz *et al.* 1983; Briggs *et al.* 1990; Heinonen *et al.* 1977; INSERM 1978; Krauer 1984; Niebyl 1990; Silberstein 1993). Elles ne sont pas toujours superposables d'un ouvrage à l'autre. Les tableaux 6 VI et 6 VII indiquent la classification des traitements antimigraineux selon les catégories indiquées par la Food and Drug Administration:

- Catégorie A: Les études contrôlées ne montrent pas de risque pour le fœtus.
- Catégorie B: Absence de preuves de risque chez l'homme. Les études chez l'animal n'ont pas montré de risque fœtal mais il n'existe pas d'études contrôlées chez les femmes enceintes, ou un effet indésirable a été montré chez l'animal mais n'a pas été confirmé dans des études contrôlées chez les femmes enceintes.
- Catégorie C: Un risque ne peut pas être écarté: effet indésirable chez l'animal et absence d'études contrôlées chez la femme enceinte, ou absence d'études chez l'animal et l'homme. Ces médicaments ne doivent être prescrits que lorsque le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.
- Catégorie D: Il existe des preuves de risque pour le fœtus. Cependant, le bénéfice attendu peut justifier l'usage du médicament malgré le risque.

**Tableau 6-VI Médicaments de la crise migraineuse : classification de la FDA pour le risque fœtal et de l'Académie Américaine de Pédiatrie pour l'allaitement**

Médicament	Risque fœtal	Allaitement
<b>I - Antalgiques</b>		
Aspirine	C*	prudence
Paracétamol	B	compatible
Propoxyphène	C**	compatible
Codéine	C**	compatible
<b>II - Anti-inflammatoires non stéroïdiens</b>		
Ibuprofène		
Fenoprolène	B*	compatible
Naproxène		
Indométacine		
<b>III - Ergotamine</b>		
Dihydroergotamine	X	contre-indiqué
<b>IV - Sumatriptan</b>		
	C	prudence
<b>V - Adjuvants</b>		
Caféine	B	compatible
Métoclopramide	B	risque possible
Diazepam	D	risque possible
Lorazepam	D	risque possible

\* : D au 3<sup>e</sup> trimestre ; \*\* : D si usage prolongé ou à terme

B : absence de preuve de risque chez l'homme

C : un risque ne peut pas être écarté

D : il existe des preuves de risque pour le fœtus

X : risque fœtal démontré. Contre-indication formelle

**Tableau 6-VII Médicaments prophylactiques de la migraine : classification de la FDA pour le risque fœtal et de l'Académie Américaine de Pédiatrie pour l'allaitement**

Médicament	Risque fœtal	Allaitement
<b>Béta-bloquants</b>		
Propranolol	C	compatible
Métoprolol	B	compatible
Aténolol	C	compatible
Timolol	C	compatible
Nadolol	C	compatible
Vérapamil	C	compatible
Amitriptyline	D	risque possible
Acide valproïque	D	compatible
Méthysergide	D	prudence
Flunarizine		
Pizotifène	non classés	non classés
Oxétorone		

B : absence de preuve de risque chez l'homme

C : un risque ne peut pas être écarté

D : il existe des preuves de risque pour le fœtus

- Catégorie X: Contre-indiqué durant la grossesse. Les études chez l'animal ou chez l'homme ont démontré l'existence d'un risque fœtal, qui contrebalance tout bénéfice possible.

Ces tableaux indiquent également les recommandations d'utilisation des médicaments durant l'allaitement, selon la classification de l'Académie Américaine de Pédiatrie (1989):

1. Contre-indiqué;
2. Nécessite une interruption temporaire de l'allaitement;
3. Effets non connus, mais risque possible;
4. Utiliser avec prudence;
5. Habituellement compatible.

### **Traitement de la crise**

#### ***Méthodes non médicamenteuses***

Les méthodes non médicamenteuses doivent être systématiquement essayées; elles peuvent dans certains cas être suffisantes et éviter la prise de médicaments: éviction des facteurs déclenchants; application de froid ou de chaud, selon les patients, durant la crise; apprentissage de la relaxation, des techniques de *biofeedback*; repos dans une pièce sombre et silencieuse.

#### ***Paracétamol***

Le paracétamol est le médicament de crise de première intention durant la grossesse; il peut être utilisé durant l'allaitement.

#### ***Aspirine***

L'aspirine n'a pas de risque tératogène au vu d'importances séries statistiques. La prescription n'en est pas souhaitable durant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, en raison des risques de prolongation de la gestation et du travail, de fermeture prématurée du canal artériel chez le fœtus et du risque hémorragique pour la mère et l'enfant. L'aspirine passe dans le lait. A doses élevées ou répétées, il existe un risque d'acidose métabolique et d'allongement du temps de saignement chez le nouveau-né (Findlay 1981).

#### ***Autres antalgiques***

La phénacétine, le propoxyphène n'ont pas de risque tératogène démontré, mais les données disponibles sont limitées. Il est préférable d'éviter la codéine, en particulier en usage prolongé, car des malformations fœtales ont alors été rapportées. On ne dispose d'aucunes données sur l'amidopyrine durant la grossesse; cette substance passe dans le lait maternel.

#### ***Anti-inflammatoires***

En cas d'échec du paracétamol, des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être proposés (ibuprofène, fénoprophène, naproxène, indométacine); leur efficacité antimigraineuse n'est pas croisée et, en cas d'échec de l'un, il faut en essayer un autre.

L'utilisation de ces substances doit être limitée durant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse car elles exposent, de par leurs propriétés antiprostaglandines, aux risques de prolongation de la gestation et du travail, et de réduction du volume du liquide amniotique. Les AINS sont compatibles avec l'allaitement.

### ***Dérivés ergotés***

Le tartrate d'ergotamine (Gynergène caféiné®, Migwell®) et la dihydroergo famine par voie parentérale (injectable ou nasale Diergo® -Spray) sont classiquement contre indiqués durant la grossesse, en raison de leur activité utérotonique et embryotoxique chez l'animal. Celle-ci semble liée à une hypoxie placentaire résultant de l'effet alpha adrénérgique de ces substances (Berde et Schild 1978). Deux cas de malformations ont été rapportés; une atrésie jéjunale chez l'enfant d'une femme qui avait pris des doses particulièrement élevées de tartrate d'ergotamine durant sa grossesse (jusqu'à 8 mg/j tous les jours) (Graham *et al.* 1983), et un cas de paraplégie avec retard mental chez l'enfant d'une femme qui avait pris du tartrate d'ergotamine, du propranolol et de la caféine durant les premiers mois de sa grossesse (Hughes et Goldstein 1988). Cependant, il n'est pas certain qu'aux doses usuelles, ces dérivés ergotes aient un effet tératogène chez la femme. Ces médicaments sont contre indiqués durant la lactation car ils passent dans le lait et sont susceptibles d'entraîner chez le nouveau-né des troubles digestifs, cardiovasculaires et des convulsions.

### ***Sumatriptan (Imigrane®)***

Un effet tératogène a été retrouvé dans certaines espèces animales, mais il n'existe pas d'argument pour une tératogénicité chez l'homme; cependant, il n'existe pas d'études contrôlées chez les femmes enceintes. Chez l'animal, il existe un passage dans le lait; il n'existe pas de données chez l'humain.

### ***Médicaments adjuvants***

Le métoprolol ne comporte pas de risque tératogène dans les séries étudiées. Il est compatible avec l'allaitement.

Avec les benzodiazépins (diazepam, lorazepam...), des malformations congénitales ont été rapportées mais le risque tératogène est sans doute faible. Au cours du dernier trimestre, des doses élevées de benzodiazépins risquent d'entraîner chez le nouveau-né une hypotonie, une hyperthermie et une détresse respiratoire. Ces médicaments sont déconseillés durant la lactation, compte tenu de leur passage dans le lait.

### **Traitement de fond**

Nous n'indiquerons ici que les médicaments dont l'efficacité a été prouvée par des études en double insu contre placebo et dont l'usage est le plus fréquent.

### ***Bêta-bloquants***

Cinq bêta bloquants ont une activité antimigraïneuse démontrée: le propranolol (Avlocardyl®), le métoprolol (Lopressor®, Seloken®), le timolol (Timacor®), l'aténolol (Ténormine®) et le nadolol (Corgard®). Le propranolol a été le mieux étudié, à la fois pour son efficacité antimigraïneuse et son utilisation pendant la grossesse. Il n'est pas tératogène (Rubin 1981), mais pourrait avoir une toxicité fœtale et néonatale (Briggs *et al.* 1990; O'Connor *et al.* 1981). Parmi les complications les plus souvent rapportées figurent des cas de retard de croissance intra-utérin, d'hypoglycémie, de bradycardie et de détresse respiratoire à la naissance. Les doses élevées, supérieures ou égales à 160 mg/j, sont plus susceptibles d'être toxiques que des doses plus faibles, telles qu'elles sont souvent utilisées dans le traitement de fond de la migraine. Les quatre autres bêta -bloquants efficaces paraissent également dénués d'effet tératogène, le métoprolol étant le plus documenté. Ils posent néanmoins les mêmes problèmes de blocage des récepteurs bêta chez le nouveau né que le propranolol. L'Académie Américaine de Pédiatrie considère que l'usage des bêta-bloquants est compatible avec l'allaitement.

### ***Pizotifène (Sanmigran®)***

Les études de tératogénèse chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet spécifique. Chez la femme, on ne dispose d'aucune série statistique importante: la seule étude (Banki et Naki 1978) concerne 43 naissances chez des femmes traitées par pizotifène dans un but anti-abortif et aucune malformation congénitale n'a été notée. Il n'existe pas de données sur le passage de ce médicament dans le lait.

### ***Oxétorone (Nocertone®)***

Chez l'animal (rat et souris), des tumeurs mammaires et une hyperplasie utérine sont apparues après administration répétée de doses élevées d'oxétorone. Cet effet a été attribué à une hypersécrétion de prolactine et semble spécifique d'espèce. Aucune donnée sur la tératogénèse n'existe dans l'espèce humaine ni, non plus, sur la lactation.

### ***Méthysergide (Désernil®)***

Dérivé ergoté, il est contre-indiqué durant la grossesse et la lactation pour les mêmes raisons que le tartrate d'ergotamine.

### ***Flunarizine (Sibelium®)***

Il n'existe aucune donnée concernant la tératogénèse chez la femme. Les expérimentations effectuées chez l'animal ne montrent pas d'effet tératogène. Une étude en double aveugle contre placebo a été menée chez 23 femmes enceintes et fumeuses qui ont reçu 10 mg de flunarizine, de la seizième semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement. Elle montre que la flunarizine augmente la durée de la grossesse de 4 à 5 jours et le poids des nouveau-nés (Holmes *et al.* 1984).

Chez l'animal (chien), existe un passage dans le lait. Il n'y a pas de données chez la femme allaitante.

#### ***Amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®)***

Chez l'animal, les études de tératogenèse sont négatives. Chez l'homme, quelques cas de malformation - en particulier des réductions de taille des membres - ont été rapportées mais des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes n'ont pas confirmé ce risque malformatif. Chez des nouveau-nés de femmes prenant des imipraminiques jusqu'en fin de grossesse ont été décrits des tableaux de détresse respiratoire, rétention urinaire, hyperexcitabilité, qui seraient dus à la combinaison des effets secondaires propres au médicament et d'un syndrome de sevrage. Il est donc conseillé d'interrompre le traitement au moins sept semaines avant la date prévue de l'accouchement.

Le passage dans le lait maternel est probablement faible mais l'effet sur le nouveau-né n'est pas connu et l'utilisation du médicament est déconseillée durant l'allaitement.

#### ***Dihydroergotamine***

Ce produit a été utilisé largement durant la grossesse pour d'autres indications que la migraine, en particulier les insuffisances veineuses des membres inférieurs et l'hypotension orthostatique (Steen 1976). Aux doses usuelles de 9 à 15 mg par jour per os, aucun effet ocytotique n'a été décrit. Les études tératologiques chez l'animal sont négatives. Bien qu'aucune grande série ne soit rapportée chez la femme, aucune observation ne fait état d'une malformation pouvant être liée à la DHE. Le passage dans le lait est faible et aucun accident n'a été, à ce jour, signalé chez le nouveau-né.

Dans le cas où le diagnostic de grossesse est postérieur à la prise de l'un de ces médicaments, aucune mesure particulière ne s'impose, compte tenu de l'absence de risque tératogène établi, quel que soit le produit considéré.

En pratique, il n'existe pas plus de traitement standard de la migraine durant la grossesse qu'en dehors d'elle (Massiou et Bousser 1995). Si les crises migraineuses sont peu sévères, il est préférable de privilégier les méthodes non médicamenteuses. Lorsque les médicaments s'avèrent nécessaires, le problème qui se pose le plus souvent est celui du traitement de la crise; on propose d'abord le paracétamol, puis, en cas d'échec, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, sauf durant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. Compte tenu de la fréquente amélioration de la migraine durant la grossesse, le problème du traitement de fond se pose plus rarement. S'il est néanmoins nécessaire, et en cas d'échec des méthodes non médicamenteuses, on peut proposer dans un premier temps un bêta-bloquant (propranolol ou métoprolol), sauf s'il s'agit de migraines avec aura.



## **Aspects réglementaires**

L'ambition de ce paragraphe est de faire le point sur les aspects réglementaires concernant la prescription du médicament en France, en insistant sur le problème toujours délicat de la prescription hors AMM. Le recensement des médicaments de la crise ou préventifs ayant une AMM permettant leur usage, met en évidence une grande disparité des termes de l'indication, des posologies et des possibilités d'utilisation chez l'enfant.

Il semble clair qu'une harmonisation de l'information s'impose pour les produits disponibles. Une sensibilisation de l'Agence du médicament et des Organismes payeurs sur l'efficacité de certains principes actifs n'ayant aucune indication dans le traitement de la migraine s'avère également souhaitable.

## **Prescription hors AMM en France**

La loi garantit la liberté de prescription du médecin (Art L 162 -4 du Code de la Sécurité sociale). En fonction de cette disposition, il est possible de prescrire un médicament n'ayant pas d'AMM explicite pour cette indication. Cette prescription reste sous l'entière responsabilité du prescripteur mais doit toujours pouvoir être justifiée par des arguments scientifiques de qualité irréprochable.

En dehors des aspects médico-légaux qui doivent rester présents à l'esprit de chacun, des dispositions récentes encadrent cette possibilité. En effet, dans un souci de limitation des dépenses de santé supportées par l'Assurance maladie, l'article R 162-4 du Code de la Sécurité sociale, selon les modalités du décret 96-345, impose au médecin prescrivant une spécialité en dehors des indications officielles, de porter la mention “ non remboursable ” sur l'ordonnance. Devant cette mention, le pharmacien délivrant le médicament doit estampiller la vignette (article R 162-1) et ne pas le facturer aux caisses en tant que prestation remboursable (article L 162 36).

Il ressort de ces textes que n'ouvrent droit au remboursement que les spécialités inscrites sur la liste des médicaments remboursables définis, par la Commission de la transparence, pour une indication précise définie par l'AMM et reprise dans les bases d'informations destinées aux professionnels de santé.

Comme tentent de le montrer les tableaux 6 -VIII et 6 IX, ces dispositions ne vont pas sans poser problèmes dans le cadre de la migraine. En effet, tant pour le traitement de la crise que pour le traitement de fond, il existe des discordances entre les indications AMM et les résultats des essais contrôlés. Ainsi, à titre d'exemple, certains AINS clairement efficaces dans le traitement de la céphalée migraineuse ont des indications restreintes limitées au “ traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques, de certaines arthroses douloureuses et au traitement de courte durée des poussées aiguës de rhumatismes ”.

Pour ce qui est du traitement de fond, l'isoptine ou l'amitriptyline ont un libellé d'AMM n'autorisant pas leur utilisation dans la migraine.

Outre ces difficultés liées au texte de l'AMM, d'autres problèmes se rencontrent, en particulier pour ce qui concerne l'utilisation chez l'enfant. Parfois, cette possibilité n'est pas mentionnée dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit), laissant toute liberté aux prescripteurs. Ailleurs, pour un même principe actif, seules certaines spécialités précisent un schéma posolo pique. Parfois enfin, l'enfant constitue une contre-indication d'emploi en deça d'âges variables.

Il apparaît souhaitable qu'une actualisation des AMM, en fonction des données scientifiques, soit envisagée.

### **La pharmacovigilance**

Le système français impose au prescripteur l'obligation de déclaration des effets indésirables, qu'il ait ou non prescrit le médicament. Cette obligation de déclaration s'étend, depuis 1995, aux pharmaciens et aux professions paramédicales.

En pratique, le système fonctionne sur la base de la notification spontanée, ce qui explique les difficultés à préciser l'incidence exacte des effets indésirables. S'il n'est pas possible de déclarer tous les effets indésirables, une attention particulière doit être portée sur les effets indésirables graves, non connus ou concernant des médicaments nouveaux. Ceci est également valable pour toute utilisation du médicament dans une indication nouvelle car, en termes d'effets indésirables, parmi les facteurs entrant en jeu, interviennent le terrain et la pathologie.

Cette activité constante et soutenue de pharmacovigilance manque souvent aux médicaments antimigraineux dont on est parfois incapable d'apprécier réellement le rapport bénéfice-risque.

### **Antimigraineux utilisables dans le cadre de l'AMM: commentaires**

Les tableaux 6 VIII et 6-IX présentent les principales spécialités utilisables dans le traitement de la migraine, selon les termes de leur AMM.

### **Traitements de la crise**

#### ***Acide acétylsalicylique***

Un grand nombre de spécialités à base d'aspirine ont une indication permet tant leur emploi dans le traitement de la céphalée migraineuse.

Tableau 6-VIII Médicaments de la crise

Spécialités	AMM	Posologie adulte	Posologie enfant	Rembour- sement SS
<b>Acide acétylsalicylique</b>	Traitement symptomatique des affections fébriles et douloureuses			
• Aspégic <sup>®</sup> poudre buvable	• Traitement de courte durée des douleurs intenses	500 mg-3 gj	25-50 mg/kg/j	65 %
• Aspégic <sup>®</sup> injectable	• Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée	500 mg-3 gj	CI	65 %
• Aspirine du Rhône <sup>®</sup>	• Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée	500 mg-3 gj	> 6 ans 50 mg/kg/j	NR
• Aspirine Bayer <sup>®</sup>	• Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée	500 mg-3 gj	CI	NR
• Aspirine pH8 <sup>®</sup>	• Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée	500 mg-3 gj	CI	65 %
• Aspirine UPSA <sup>®</sup> 1 000 mg	• Toutes les indications de l'aspirine : céphalées...	1-3 gj	CI	65 %
• Aspirine B <sub>1</sub> C DEROL <sup>®</sup>	• Traitement symptomatique des douleurs...	400 mg- 2 400 mg/j	> 4 ans 400-800 mg /j	NR
• Aspirine OBERLIN <sup>®</sup>	• Traitement symptomatique des douleurs...	500 mg-3 gj	CI	NR
• Aspirine UPSA <sup>®</sup> Vitamine C	• Traitement symptomatique des douleurs...	330-2 970 mg/j	> 30 kg (50 mg/kg/j)	65 %
• ASPRO <sup>®</sup>	• Traitement symptomatique des douleurs...	640-3 200 mg/j	> 30 kg (50 mg/kg/j max)	NR
• ASPRO <sup>®</sup> 500 effervescent	• Traitement symptomatique des douleurs...	500 mg-3 gj	> 4 ans (50 mg/kg/j max)	NR
• ASPRO <sup>®</sup> 500 Vitamine C effervescent	• Traitement symptomatique des douleurs...	500 mg-3 gj	> 6 ans (50 mg/kg/j max)	NR
• Catalgine <sup>®</sup>	• Traitement symptomatique des douleurs...	500 mg-3 gj	50 mg/kg/j max	NR
• Catalgine <sup>®</sup> 0,25	• Traitement symptomatique des douleurs...	500 mg-3 gj	> 30 mois (50 mg/kg/j max)	NR
• Claragine <sup>®</sup> 500	• Traitement symptomatique des affections douloureuses : céphalées...	500 mg-3 gj	CI	NR
• Karodégic <sup>®</sup> 300 mg	• Celles de l'aspirine et...	500 mg-4 gj	25-50mg/kg/j	65 %
• Rhonal <sup>®</sup>	• Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérées	300 mg/j	CI	65 %
• Salipran <sup>®</sup> (Asp + Perf)	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	500 mg-3 gj	CI	NR
• Solupsan <sup>®</sup> 500 carbasalate calcique	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1,15-2,30 gj	CI	65 %
• Solupsan <sup>®</sup> 1000 carbasalate calcique	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	0,250-4 gj	> 4 ans 25-50 mg/kg/j	65 %
• Alka-Seltzer	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	0,250-4 gj	CI	65 %
• Juvépine <sup>®</sup>	• Maux de tête... • Douleurs diverses (dentaires, céphalées)	324-2 592 mg/j	> 12 ans (324-1 944 mg/j) 25-50 mg/kg/j	NR 65 %
<b>En association au paracétamol</b>	• Traitement symptomatique des douleurs rebelles	575-2 300 mg	CI	NR
• Longatic <sup>®</sup>	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1,15-2,30 gj	CI	65 %
• Salipran <sup>®</sup>				

? : non précisé ; CI : contre-indication ; NR : non remboursé

Tableau 6-VIII Médicaments de la crise (suite)

Spécialités	AMM	Posologie adulte	Posologie enfant	Remboursement SS
<b>Acide acétylsalicylique (suite)</b> <i>En association au paracétamol + codéine</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Novacétol*</li> <li>• Vegadéine*</li> </ul>	1-6 cpj (300-1 500 mg/j) 2-3 supposj 1 000-1 500 mg/j	CI CI	NR NR
<i>En association à la codéine</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compralgyl*</li> <li>• Sédaspi*</li> </ul>	500-2 000 mg 500 mg-3 g/j	CI > 12 ans (500-1 000 mg)	NR NR
<i>En association au paracétamol + caféine</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actron*</li> </ul>	1-8 cpj (267-2 136 mg/j)	> 4 ans en fonction de l'âge et du poids	NR
<i>En association au paracétamol + acide ascorbique</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ateoryl*</li> </ul>	1-6 cpj (300-1 800 mg/j)	> 4 ans en fonction de l'âge	65 %
<i>En association à l'acide ascorbique + caféine</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antignippine à l'aspirine*</li> </ul>	500-2 000 mg	> 6 ans 500-1 500mg/j	NR
<i>En association au Métopropramide</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Céphalgan*</li> <li>• Migpiv*</li> </ul>	900-2 700 mg/j 900-1 800 mg/j	CI < 15 ans CI < 15 ans	65 % 65 %
<i>En association à d'autres principes actifs</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Céphyli*(éthenzamide et caféine)</li> <li>• Finidol*</li> <li>• Prénovan* (phénobarbital)</li> <li>• Rumiciné (chlorphémamine et caféine)</li> </ul>	350 mg/j 350-2 100 mg/j 2-10 cg de phénobarbital/j 2-11 cpj	> 6 ans (100-300 mg) 25-50mg/kgj en fonction de l'âge > 12 ans 1-4 cpj	NR NR 65 % NR

? : non précisé ; NR : non remboursé ; CI : contre-indication

Tableau 6-VIII Médicaments de la crise (suite)

Spécialités	AMM	Posologie adulte	Posologie enfant	Remboursement SS
<b>AINS et dérivés</b>				
Ibuprofène				
• Advil*	• Traitement symptomatique des céphalées...	200-1 200 mg/j	20-30 mg/kgj	65 %
• Algifène*	• idem	• idem	CI	65 %
• Ergix*	• Traitement symptomatique des douleurs...	• idem	CI	NR
• Ibuprofène Boehringer Ingelheim*	• idem	• idem	CI	NR
• Nureflex*	• idem	• idem	20-30 mg/kgj > 6 mois	65 %
• Nurofen*	• idem	• idem	CI	NR
• Oralfène*	• Céphalées...	• idem	CI	NR
• Tiburon*	• Céphalées...	• idem	CI	NR
Kétoprofène	• Céphalées...			
• Toprac*	• Céphalées...	25-150 mg/j	CI	65 %
Acide méfénamique	• Traitement des affections douloureuses.	0,5-1,5 mg/j	> 12 ans Idem adulte	65 %
• Ponsyl*				

? : non précisé ; CI : contre-indication ; NR : non remboursé

Tableau 6-VIII Médicaments de la crise (suite)

Spécialités	AMM	Posologie adulte	Posologie enfant	Remboursement SS
<b>Paracétamol</b>				
<i>Paracétamol non associé</i>				
• Aféradol*	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	60 mg/kg/j CI < 16 kg	NR
• Claradol*	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	60 mg/kg/j CI < 16 kg	65 %
• Dalaigan*	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	CI < 15 ans	65 %
• Dolprane*	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	60 mg/kg/j	65 %
• Dolko* 500	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	CI < 20 kg	NR
• Doltec*	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	60 mg/kg/j	65 %
• Efferalgan*	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	CI < 35 kg	65 %
• Géulprane*	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	?	NR
• Gynospamine*	• Traitement symptomatique des douleurs	300 mg-3 g	CI < 6 ans	NR
• Oralgan*	• Traitement symptomatique des douleurs	325 mg- ?	CI < 35 ans	NR
• Panadol*	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	CI	NR
• Paracétamol* GNR	• Traitement symptomatique des douleurs	500 mg-3 g	CI	NR
<i>Paracétamol + codéine</i>				
• Algisédal*	• Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
• Claradol* Codéine	• Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
• Codolprane*	• Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
• Dafaigan* Codéine	• Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
• Efferalgan* Codéine	• Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
• Klipal*	• Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
• Lindilane*	• Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
• Panadol* Codéine	• Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	CI	65 %
• Novacétol*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-6 cp/j	CI	NR

? : non précisé ; CI : contre-indication ; NR : non remboursé

Tableau 6-VIII Médicaments de la crise (suite)

Spécialités	AMM	Posologie adulte	Posologie enfant	Remboursement SS
<b>Paracétamol (suite)</b>				
<i>Paracétamol + codéine</i>				
• Prontalgine*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-6 cp/j	CI	NR
• Supadol*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-6 cp/j	CI	65 %
• Supomaline*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-3 suppo/j	CI	NR
<i>Paracétamol + caféine</i>				
• Cétaline Haulh*	• Traitement des affections douloureuses	500 mg-3g/j	CI < 10 ans	NR
• Claradol* caféine	• Traitement des affections douloureuses	500 mg-3g/j	CI < 7 ans	65 %
• Sédarène*	• Traitement des affections douloureuses	1-3 suppo/j	CI < 30 mois	NR
• Végatine*	• Traitement des affections douloureuses	1-6 cp/j	CI	NR
<i>Paracétamol + autres opiacés</i>				
• Di-Analvic*	• Traitement des affections douloureuses	1-6 cp/j	CI	65 %
• Lamaline*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	3-5 gél/j	CI	65 %
• Novacétol*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-6 cp/j	CI	NR
• Propofan*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-6 cp/j	CI	65 %

? : non précisé ; CI : contre-indication ; NR : non remboursé

Tableau 6-VIII Médicaments de la crise (suite)

Spécialités	AMM	Posologie adulte	Posologie enfant	Remboursement SS
<b>Opiacés</b>				
Dextropropoxyphène				
• Antalvic*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-5 cp/j	Cl	65 %
• Di-Antalvic*	• Affections douloureuses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	4-6 gél/j	Cl	65 %
• Propofan*	• Affections douloureuses ne répondant pas aux antalgiques périphériques	1-6 cp/j	Cl	65 %
Dihydrocodéine				
• Dicodin* LP	• Traitement des affections douloureuses d'intensité moyenne	1-2 cp/j	Cl	65 %
<b>Noramidopyrine</b>				
Noramidopyrine non associée				
• Pyrétane*	• Traitement des douleurs intenses ou rebelles	500 mg-3 g/j	Cl	65 %
<b>Noramidopyrine + antispasmodique</b>				
• Avafbran*	• Traitement des douleurs intenses ou rebelles	2-6 cp/j	Cl	35 %
• Viscéralgine* Forte	• Traitement des douleurs intenses ou rebelles	2-6 cp/j	Cl	35 %
<b>Noramidopyrine + autres substances</b>				
• Optalidon*	• Manifestations douloureuses aiguës	2-6 cp/j	Cl	65 %
• Salydal*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-6 cp/j	Cl	65 %
• Cétaline-Pyrazolé*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	1-6 sachets/j	Cl	NR
<b>Floctafénine</b>				
• Idarac*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	2-4 cp/j	?	65 %
<b>Néfopam</b>				
• Acupam*	• Traitement symptomatique des affections douloureuses	20-120 mg/j	Cl	65 %

? : non précisé ; NR : non remboursé ; Cl : contre-indication



Tableau 6-VIII Médicaments de la crise (suite)

Spécialités	AMM	Posologie adulte	Posologie enfant	Remboursement SS
<b>Tartrate d'ergotamine</b>				
• Gynergène <sup>®</sup> /caféiné	• Traitement de la crise de migraine	2 à 6 mg/j	CI < 10 ans	65 %
• Migwell <sup>®</sup>	• Traitement de la crise de migraine	2 à 6 mg/j	CI < 10 ans	65 %
<b>Mésilate de dihydroergotamine</b>				
• Diervo <sup>®</sup> spray	• Traitement de la crise de migraine	2-4 mg /j	?	65 %
• DHE Sandoz <sup>®</sup> solution injectable	• Traitement à visée curative de la migraine	1-2 mg/j	?	65 %
<b>Sumatriptan</b>				
• Imigrane <sup>®</sup> 6 mg SC	• Traitement de la crise de migraine sévère	6-12 mg/j	CI	NR
• Imigrane <sup>®</sup> 100 mg cp	• Traitement de la crise de migraine de l'adulte	CI > 65 ans 100-300 mg/j CI > 65 ans	CI	NR

? : non précisé ; CI : contre-indication ; NR : non remboursé

Il existe des formes adaptées à l'usage chez l'enfant, avec toutefois une grande disparité dans les limites inférieures d'âge bien que les posologies maximales journalières restent homogènes (50 mg/kg/j au maximum).

On remarquera le grand nombre de spécialités comportant une association de principes actifs d'intérêt discutable (association au paracétamol, à la caféine ou à l'acide ascorbique). Enfin, un certain nombre de spécialités contiennent des quantités diverses de codéine (Novacétol®, Végadéine®, Compralgyl® et Sédaspir®). Ces formes sont réservées à l'adulte et, curieusement, sont disponibles sans ordonnance. La seule association disposant d'une AMM pour la migraine est l'association aspirine-métoclopramide, présente dans deux spécialités (Migpriv® et Céphalgan®).

### ***Anti-inflammatoires non stéroïdiens***

Seuls trois AINS (ibuprofène, kétoprofène et acide méfénamique) ont une AMM dont le libellé permet une utilisation dans le traitement de la crise de migraine. Ces AINS ne sont pas forcément ceux qui ont fait l'objet des essais cliniques les plus convaincants.

L'ibuprofène est le seul AINS à pouvoir, au moins pour certaines spécialités, être utilisé chez l'enfant avec des posologies se situant entre 20-30 mg/kg/j (Advil®, Nureflex®). Toutes les autres spécialités sont réservées à l'adulte.

On remarquera que la fiche de transparence rédigée par la Commission de transparence signale l'efficacité de plusieurs AINS dans le traitement de la crise de migraine. Certaines des molécules listées ne peuvent, selon les termes de leur AMM, être prescrites dans le traitement de la crise de migraine.

### ***Paracétamol***

A quelques exceptions près, on constate une grande homogénéité dans le libellé des indications des différentes spécialités à base de paracétamol, seul ou associé. L'utilisation est possible chez l'enfant, à des posologies maximales journalières de 60 mg/kg/j. Les formes associées à la codéine sont en revanche contre-indiquées chez l'enfant.

### ***Noramidopyrine***

Six spécialités contiennent de la noramidopyrine et peuvent s'utiliser dans le traitement de la crise. Toutes sont contre-indiquées chez l'enfant. On remarquera que l'une d'entre elles (Céfaline-Pyrazolé®) n'est pas remboursable, bien qu'inscrite à la liste I.

### ***Opiacés***

Peu de dérivés morphiniques ont une AMM permettant clairement leur utilisation dans le traitement de la crise (dextropropoxyphène et dihydrocodéine). Les quatre spécialités de cette famille sont contre-indiquées chez l'enfant.

Tableau 6-IX Médicaments du traitement de fond

Spécialités	AMM	Posologie adulte	Posologie enfant	Remboursement SS
<b>Antagonistes bêta-adrénergiques</b>				
Propranolol				
• Avlocardyl® 40 mg	• Traitement de fond de la migraine et algies vasculaires de la face	40-120 mg/j	?	65 %
• Avlocardyl® LP	• Traitement de fond de la migraine	?	?	65 %
• Hémiptalon® LP	• idem	?	?	
• Propranolol Ratiopharm®	• idem	?	?	
Métoprolol				
• Lopressor® LP	• idem	100-200 mg/j	?	65 %
• Seloken® LP 200	• idem	100-200 mg/j	?	65 %
<b>Dihydroergotamine</b>				
• DHE GNR	• Traitement migraines et céphalées vasculaires	9 mg/j	?	65 %
• DHE Sandoz	• idem	9 mg/j	?	65 %
• Ikaran® LP	• Traitement de fond de la migraine	10 mg/j	?	65 %
• Ikaran® solution buvable	• Traitement migraines et céphalées vasculaires	9 mg/j	?	65 %
• Ségior® gélules	• Traitement des migraines et céphalées d'origine vasculaire	10 mg/j	?	65 %
• Ségior® solution buvable	• idem	9 mg/j	?	65 %
• Ségior® Lyoc	• idem	10 mg/j	?	65 %
• Tamik®	• Traitement des migraines et céphalées	6-9 mg/j	?	65 %
<b>Autres antimigraineux</b>				
• Sibélium®	• Traitement des migraines et céphalées	5-10 mg/j	Cl	65 %
• Désémil®	• Traitement de fond de la migraine et des algies vasculaires de la face	1-3 cp/j	Cl	65 %
• Nocestone®	• Traitement de fond de la migraine	1-3 cp/j	?	65 %
• Sannigran®	• idem	1-6 cp/j	Cl < 12 ans	65 %
• Vidora®	• Traitement de fond des migraines communes et ophtalmiques	2-3 cp/j	Cl < 12 ans	65 %

? : non précisé ; Cl : contre-indication ; NR : non remboursé

### ***Dérivés ergotés et sumatriptan***

Les dérivés ergotés (tartrate d'ergotamine et mésilate de DHE), quelle qu'en soit la forme galénique, sont contre-indiqués chez l'enfant. Pour l'adulte, il existe des posologies maximales (6 mg/j et 10 mg/semaine pour le tartrate d'ergotamine et 4 mg/j et 24 mg/semaine pour le mésilate de DHE) qui, manifestement, ne mettent pas à l'abri de l'ergotisme chronique chez des surconsommateurs de doses modérées. La DHE injectable a la particularité d'avoir une AMM faisant référence au traitement “ curatif ” de la crise de migraine, ce qui est une mention surprenante.

L'Imigrane® est clairement contre indiqué chez l'enfant, mais aussi au-delà de 65 ans. Il est à remarquer que pour la forme comprimés, la posologie journalière maximale est de 3 comprimés, alors qu'aucune étude n'a validé ce schéma posologique. La posologie actuellement recommandée (100 mg) sera probablement à reconsidérer au vu des données récentes suggérant un meilleur rapport bénéfice risque d'une dose de 50 mg (en cours d'enregistrement).

### **Traitements de fond**

#### ***Bêta-bloquants***

Seuls le propranolol et le métoprolol possèdent une indication pour le traitement de fond de la migraine. Les posologies ne sont clairement précisées que pour l'Avlocardyl®40 et le métoprolol. Par contre, il n'existe pas de posologies recommandées pour les formes LP du propranolol.

Dans aucune des monographies Vidal, il n'est fait mention de l'utilisation possible (et des posologies) chez l'enfant.

#### ***Dihydroergotamine***

Le libellé de l'AMM est imprécis, voire confus pour la plupart des spécialités (exemple: “ traitement des migraines et céphalées d'origine vasculaire ”). Une mention claire limitant l'utilisation de la DHE au traitement de fond n'existe que pour l'Ikaran® 5 mg. Cette imprécision explique peut être la large prescription pour des céphalées autres que migraineuses pour lesquelles il n'existe pas de démonstration d'efficacité ainsi que l'utilisation ponctuelle dans le traitement de la crise.

Aucune mention ne précise les conditions d'utilisation chez l'enfant.

#### ***Pitotifène (Sanmigran®)***

C'est le seul traitement de fond qui peut être utilisé chez l'enfant mais seulement au-delà de 12 ans.

***Indoramine (Vidora®)***

Le libellé de l'indication “ traitement de fond des migraines communes et ophthalmiques ” apparaît désuet et discordant par rapport aux autres médicaments prophylactiques et à la classification de l'IHS.

***Amitriptyline (Laroxyl®)***

Ce produit pose un problème particulier. L'amitriptyline fait partie des médicaments antidépresseurs pour lesquels des essais cliniques randomisés, bien que discutables, montrent une efficacité dans le traitement de fond de la migraine. Son utilisation ne pose aucun problème en cas de syndrome dépressif associé à la migraine. Par contre, le texte de l'AMM ne mentionne pas d'indication pour le traitement préventif de la migraine et sa prescription dans ce cadre tombe donc dans le cadre de la prescription hors AMM. On remarquera les points de vue discordants des différentes instances de l'Agence du médicament à ce sujet. En effet, la Commission de transparence, dans la fiche de transparence consacrée à la migraine, indique clairement l'existence d'essais cliniques positifs dans cette indication pour cet antidépresseur tricyclique. Il y a là une ambiguïté qu'il serait souhaitable de lever.

***Valproate de sodium (Depakine®)***

Cet anticonvulsivant pose également un problème. Des essais cliniques randomisés ont prouvé son efficacité dans le traitement de fond. Il possède une indication dans le traitement de fond de la migraine aux États-Unis. En France, à notre connaissance, aucune demande dans le sens d'une extension d'indication n'a été déposée par le fabricant. Bien que le valproate de sodium ne concerne qu'un nombre potentiellement réduit de migraineux résistants aux autres médicaments, sa prescription reste donc à la charge du patient et met en jeu la responsabilité médico-légale du prescripteur.

**Addendum au Chapitre 6**

Depuis la mise sous presse de cet ouvrage, le naratriptan (comprimés à 2,5 mg) est commercialisé en France et il est remboursé par la Sécurité sociale.

## RÉFÉRENCES

ABU-ARAFEH I, RUSSELL G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *Br Med J* 1994 **309**: 765-769

AKPUNONU BE, MUTGI AB, FEDERMAN DJ, VOLINSKY FG, BRICKMAN K, DAVIS RL, GILBERT C, ASGHARNEJAD M. Subcutaneous sumatriptan for treatment of acute migraine in patients admitted to the emergency department: a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1995 **25**: 464-469 (erratum publié dans *Ann Emerg Med* 1995 **25**: 857)

American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1989 **84**: 924-936

ANDRASIK F, GERBER WD. Relaxation, biofeedback and stress coping therapies. In J Olesen, P Tfelt Hansen, KMA Welch (Eds.) :*The Headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp. 833-841

BANERIEE M, FINDLEY LJ. Sumatriptan in the treatment of acute migraine with aura. *Cephalalgia* 1992 **12**: 39-44

BANKI M, NAK} CM. Prevention of imminent and habitual abortion by the migraine prophylactic drug Pizotifene. International congress of psychosomatic, obstetrics and gynecology, Rome, 1977. Carpentieri Press, Rome, 1978, pp. 61 -62

BATES D, ASHFORD E, DAWSON R *et al.*. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. *Neurology* 1994 **44**: 1587-1592.

BECKER WJ. A placebo-controlled, dose-defining study of sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine. Proc. of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16-20 Sept 1995. *Cephalalgia* 1995 **15** (suppl 14): 239

BELL R, MONTOYA D, SHUAIB A, LEE MA. A comparison trial of three agents in the treatment of acute migraine headache. *Ann Emerg Med* 1990 **19**: 1079-1082

BERDE B, SCHILD H (Eds.). *Ergot alkaloids and related compounds*. Springer, Berlin, 1978, 1003 p

BERKOWITZ RL, COUSTON DR, MOCHIZUKI TK. *Médicaments et grossesse*. MEDSI, Paris, 1983, 277 p

BILLE B. Migraine in school children. *Acta Paediatr* 1989 **51** (Suppl 136): 3-151

BLANCHARD EB. Psychological treatment of benign headache disorders. *J Consult Clin Psychol* 1992 **60**: 537-551

BLANCHARD EB, ANDRASIK F, AHLES TA, TEDES SJ. Migraine and tension headache: a meta-analytic review. *Behav Ther* 1980 **11**: 613-631

- BLAU JN. Migraine triggers: practice and theory. *Pathol Biol* 1992 **40**: 367-372
- BOMHOF M, ENAHORO H. WINTER P. HASSANI H. Tolerability and efficacy of oral naratriptan 2,5 mg in the acute treatment of migraine over a 6 -month period. *Headache* 1997 **37** :302
- BOUREAU F. JOUBERT JM, LASSERRE V, PRUN B. DELECOCUILLERIE G. Double-blind comparison of an acitaminophen 400 mg-codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia* 1994 **14**: 156-161
- BOUSSER MG. Les nouveaux traitements de la migraine. *In: Stratégie des thérapeutiques innovantes*. Frison-Roche, Paris, 1993, pp. 248-255
- BOUSSER MG, MASSIOU H. La migraine. Hermann Eds, Paris, 1989, 128 p
- BOUSSER MG, MASSIOU H. La conduite du traitement de la migraine. *Pathol Biol* 1992 **40**: 406-412
- BOUSSER MG, MASSIOU H. Traitement de la migraine. *Med Ther* 1995 **1**: 79-88
- BOUSSER MG, D'ALLENS H. RICHARD A. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of early -morning migraine: a placebo-controlled trial. *J Int Med* 1993 **234**: 211-216
- BRIGGS GG, FREEMAN RK, YAFFE SJ. *Drugs in pregnancy and lactation (3rd ed.)*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1990
- CABARROCAS X. Efficacy data on oral almotriptan, a novel 5 HT<sub>1D</sub> agonist. *Cephalalgia* 1997 **17** :421
- CADY R. WENDT JK, KIRCHNER JR, SARGENT JD, ROTHROCK J. SKAGGS H. *JAMA* **265**: 2831-5
- CADY RK, DEXTER J. SARGENT JD, MARKLEY H. OSTERHAUS JT, WEBSTER CJ. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine. *Neurology* 1993 **43**: 1363-1368
- CAPOBIANCO DJ, CHESHIRE WP, CAMPBELL JK. An overview of the diagnostic and pharmacological treatment of migraine. *Mayo Clin Proc* 1996 **71**: 1055-1066
- CHABRIAT H. JOIRE JE, DANCHOT J. GRIPPON P. BOUSSER MG. Combined oral Lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo controlled study. *Cephalalgia* 1994 **14**: 297-300
- CHAPMAN SL. A review and clinical perspective on the use of EMG and thermal biofeedback for chronic headaches. *Pain* 1986 **27**: 1-43

CHOPP M, CHEN Q, ZHANG ZG, BODZIN G, WELCH KMA. Nitric oxide synthase is induced in cerebral endothelial cells by spreading depression. *Cephalalgia* 1993 **13**: 117

CUTLER N, MUSHET GR, DAVIS R, CLEMENTS B, WHITCHER L. Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine: evaluation of three dosage strengths. *Neurology* 1995 **45** (suppl 7): S5-s9

CUTLER NR, CLAGHORN J, SRAMEK JJ, BLOCK G, PANEBIANCO D, CHENG H, OLAH TV, REINES SA. Pilot study of MK-462 in migraine. *Cephalalgia* 1996 **16**: 113-116

DAHLÖF C, EDWARDS C, TOTH AL. Sumatriptan injection is superior to placebo in the acute treatment of migraine with regard to both efficacy and general well being. *Cephalalgia* 1992 **12**: 214-220

DAHLÖF C, DIENER HC, GOADSBY PJ, MASSIOU H, OLESEN J, SCHOENEN J, WILKINSON M, SWEET RM, KLEIN KB. A multicentre, double-blind, placebo-controlled, dose-range finding study to investigate the efficacy and safety of oral doses of 311C90 in the acute treatment of migraine. *Headache* 1995 **35**: 292

DE LIGNIÈRES B, VINCENS M, MAUVAIS-JARVIS P, MAS JL, TOUBOUL PJT, BOUSSER MG. Prevention of menstrual migraine by percutaneous estradiol *Br Med J* 1986 **293**: 1540

DEXTER SL, GRAHAM AN, JOHNSTON ES, RATCLIFFE DM, WILKINSON MI, ROSE AJ. Double-blind controlled study of paramax in the acute treatment of common and classical migraine. *Br J Clin Pract* 1985 **39**: 388-392

DIENER HC, KLEIN KB. The first comparison of the efficacy and safety of 311C90 and sumatriptan in the treatment of migraine. *Funct Neurol* 1996 **11**: 152

DIMITRIADOU V, ROULEAU A., SCHWARTZ JC, NEWLANDS GFJ, GARBARG M. Interactions between mast cells and histamine H3 receptors in the rat dura matter: possible role in neurogenic inflammation. *Cephalalgia* 1993 **13**: 1389

DOOLEY J, BAGNELL A. The prognosis and treatment of headache in children. *Dev J Med Chil Neurol* 1993 **35**: 370-371

DOOLEY J, BAGNEU A. The prognosis and treatment of headaches in children -a ten year follow-up. *Can J Neurol Sci* 1995 **22**: 47-49

EDMEADS J. Migraine. Unconventional techniques. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.): *The headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp. 295-297

EDMEADS JG, MILLSON DS. Tolerability profile of zolmitriptan (Zomig, 311C90), a novel dual central and peripherally acting 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonist. International clinical experience based on > 3000 subjects treated with zolmitriptan. *Cephalalgia* 1997 **17** (Suppl 18): 41-52



- ELKIND A, LAURENZA A, AUSTIN R, ASGHARNEJAD M. Efficacy and tolerability of naratriptan tablets in the treatment of migraine: results of a double-blind, placebo controlled, parallel-group trial. *Cephalalgia* 1997 **17**: 419
- ENSINK FBM for the Sumatriptan international study group. Subcutaneous sumatriptan in the treatment of migraine. *In Migraine in the 90's*. Proc. of a satellite symposium to the 2nd meeting of the European Neurological Society, Brighton, UK, July 5<sup>th</sup> 1990
- FACCHINETTI F, BONELLIE G, KANGASNIEMI P, PASCUAL J, SHUAIB A. The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine. *ObstetGynecol* 1995 **86**: 911-916
- FARKKILA M. A dose-finding study of eletriptan (UK-116, 044) (5-30 mg) and oral sumatriptan (100 mg) in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1996 **16**: 387
- INDLAY JWA. Analgesic drugs in breast milk and plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1981 **29**: 625-633
- FSGCCRG. The Finish Sumatriptan Group and the Cardiovascular Clinical Research Group. A placebo-controlled study of intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991 **31**: 332-338
- GALLAGHER RM for the Dihydroergotamine Working Group. Acute treatment of migraine with dihydroergotamine nasal spray. *Arch Neurol* 1996 **53**: 1285-1291
- GOADSBY PJ. How do the currently used prophylactic agents work in migraine *Cephalalgia* 1997 **17**: 85-92
- GOADSBY PJ, ZAGAMI AS, DONNAN GA. Oral sumatriptan in acute migraine. *Lancet* 1991 **338**: 782-783
- GOBEL H. A placebo-controlled, dose-defining study of sumatriptan suppositories in the acute treatment of migraine. Proc. of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16-20 Sept 1995. *Cephalalgia* 1995 **15** (suppl 14)
- GRAHAM JR, WOLFF HG. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine. *Arch Neurol Psychiat* 1938 **39**: 737-763
- GRAHAM JM, MARIN-PADILLA M, HOEFNAGEL D. Jejunal atresia associated with cafergot ingestion during pregnancy. *Clin Pediatr (Phila)* 1983 **22**: 226-228
- GROSS MLP, KAY J, TURNER AM, HALLETT K, CLEAL L, HASSANT H. Sumatriptan in acute migraine using a novel cartridge system self injector. *Headache* 1994 **34**: 559-563

GROSS MLP, BARRIE M, BATES D, DOWSON A, ELRINGTON G. the efficacy of oral sumatriptan in menstrual migraine. Proc. Of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16-20 Sept 1995. *Cephalgia* 1995 **15** (suppl 14)

HADDOCK CK, ROWAN AB, ANDRASLK F. WILSON PG, TALCOTT GW, STEIN RJ. Home based behavioral treatments for chronic benign headache: a meta analysis of controlled trials. *Cephalgia* 1997 **17**: 113-118

HAKKARAINEN H. VAPAATALO H. GOTHONI G. PARANTAINEN J. Tolfenamic acid is as effective as ergotamine during migraine attacks. *Lancet* 1979 **2**: 326-328

HÄMÄLÄINEN ML, HOPPU K. SANTAVUORI P. Is response to oral sumatriptan in childhood migraine different from adults ? *Cephalgia* 1996 **16**: 358-359

HÄMÄLÄINEN ML, HOPPU K. VALKEILA E. SANTAVUORI P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double -blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997a **48**: 103-107

HÄMÄLÄINEN ML, HOPPU K. SANTAVUORI P. Sumatriptan for migraine attacks in children: A randomized placebo - controlled study - Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults ? *Neurology* 1997b **48**: 1100-1103

HEINONEN OP, SLONE D, SHAPIRO S. *Birth defects and drugs in pregnancy*. Publishing Science Group, Littleton, 1977, 516 p

HENRIKSSON A. The efficacy and tolerability of 12,5 mg and 25 mg sumatriptan suppositories in the acute treatment of migraine. Proc. of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16 -20 Sept 1995. *Cephalgia* 1995 **15** (suppl 14)

HENRY P. D'ALLENS H. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine in patients using dihydroergotamine as prophylaxis. *Headache* 1993 **33**: 432-435

HENRY P. BAILLE H. DARTIGUES JF, JOGEIX M. Headaches and acupuncture. In V Pfaffenrath, PO Lundberg, O Sjaastad (Eds): *Updating in headache*. Springer Verlag, Berlin, 1985

HENRY P. HIESSE-PROUST O, DILLENCHNEIDER A, GANRY H. INSUATY J. Efficacité et tolérance de l'association effervescente aspirine métoclopramide dans le traitement de la crise de migraine sans aura. Essai randomisé en double aveugle contre placebo. *Presse Med* 1995 **24**: 254-258

HERMANN C, KIM M, BLANCHARD EB. Behavioral and prophylactic pharmacological intervention studies of pediatric migraine: an exploratory meta-analysis. *Pain* 1995 **60**: 239-256

HERNANDEZ-GALLEGO J. The efficacy and tolerability of sumatriptan 10 mg and 20 mg nasal sprays in the acute treatment of migraine. Proc. of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16 -20 Sept 1995. *Cephalalgia* 1995 **15** (suppl 14)

HOERNECKE R. DOENICKE A. Treatment of migraine attacks: combination of dihydroergotamine tartrate and paracetamol in comparison with individual drugs and placebo. *Med Klin* 1993 **88**: 642-648

HOFFERT MJ, COUCH JR, DIAMOND S. ELKIN AH, GOLDSTEIN J. KOHLERMAN NJ, SAPER JR SOLOMON S. Transnasal butorphanol in the treatment of acute migraine. *Headache* 1995 **35**: 65-69

HOLMES B. BROGDEN RN, HEEL RC. Flunarizine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties, and therapeutic use. *Drugs* 1984 **27**: 6-44

HOLROYD KA, PENZIEN DB. Pharmacological versus non-pharmacological prophylaxis of recurrent migraine headache: a meta-analytic review of clinical trials. *Pain* 1990 **42** : 1-13

HUGHES HF, GOLDSTEIN DA. Birth defects following maternal exposure to ergotamine, beta blockers and caffeine. *J Med Genet* 1988 **25**: 396-399

HUMPHREY PPA, GOADSBY PJ. The mode of action of sumatriptan is vascular 7 A debate. *Cephalalgia* 1994 **14**: 401-10

HUMPHREY PPA, FENIUK W. MARRIOTT AS, TANNER RJN, JACKSON MR, TUCKÈR ML. Preclinical studies on the anti migraine drug, sumatriptan. *Eur Neurol* 1991 **31**: 282-90

IGARASHI M, MAY WN, GOLDEN GS. Pharmacologic treatment of childhood migraine. *J Pediatr* 1992 **120**: 653-657

INSERM ed. *Maliormations congénitales, risques périnataux: enquête prospecave*. INSERM, Paris, 1978, 491 p

International Headache Society. Headache classification committee. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988 **8** (Suppl 7): 1-96

International Headache Society. Committee on clinical trials in migraine . Guide-lines for controlled trials of drugs in migraine. *Cephalalgia* 1991 **11**: 1-12

JACKSON NC. A comparison of oral eletriptan (UK-116,044) (20-80 mg) and oral sumatriptan (100 mg) in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1996 **16**: 368

JOHNSON ES, TEELT-HANSEN P. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.) :*The Headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp.391-395

KANGASNIEMI P. KAAJA R. Ketoprofene and ergotamine in acute migraine. *J Intern Med* 1992 **231**: 551-554

KEMPSFORD RD, HOKE JF, HUFFMAN CS. The safety, tolerability, and pharmacokinetics of oral naratriptan in healthy subjects. *Headache* 1997 **37**: 316

KINNUNEN E. ERKINJUNTTI T, FARKKILA M, PALOMAKI H. PORRAS J. TEIRMAA H. FREUDENTHAL Y, ANDERSSON P. Placebo-controlled double-blind trial of pirofen and an ergotamine tartrate compound in migraine attacks. *Cephalalgia* 1988 **8**: 175-179

KLAPPER JA, STANTON JS. Ketorolac versus DHE and metoclopramide in the treatment of migraine headaches. *Headache* 1991 **31**: 523-524

KLAPPER JA, STANTON JS. Clinical experience with patient administered subcutaneous dihydroergotamine mesylate in refractory headaches. *Headache* 1992 **32**: 21-23

KLASSEN AC, GABRIEL H. HOBBS S. WOESSNER M. Safety and efficacy of sumatriptan suppository in the acute treatment of migraine attacks. Proc. of the 7th International Headache Congress. Toronto, Canada, 16-20 Sept 1995. *Cephalalgia* 1995 **15** (suppl 14)

KORSGAARD AG. The tolerability, safety and efficacy of oral sumatriptan 50 mg and 100 mg for the acute treatment of migraine in adolescents. Proc. of the 3rd International Congress on Headache in childhood and adolescence. Budapest, May 4-6, 1995

KRAMER MS, MATZURA-WOLFE D, GETSON A. Placebo-controlled, double-blind study of rizatriptan in multiple attacks of acute migraine. *Headache* 1997 **37**: 318

KRAUER B. Drugs and pregnancy. *Maternal drug handling, fetal drug exposure*. Academic Press, London, 1984, 281 p

LANCE JW. Treatment of Migraine. *Lancet* 1992 **339**: 1207-1209

LANGMAN MJS, WEIL J, WAINWRIGHT P, LAWSON DH, RAWLINS MD, LUGAN RFA, MURPHY M, VESSEY MP, COLIN-JONES DG. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994 **343**: 1075-1078

LEWIS DW, MIDDLEBROOK MT, MEHALLICK L, RAUCH TM, DELINE C, THOMAS EF. Pediatric headaches: What do the children want ? *Headache* 1996 **36**: 224-230

LINDER SL. Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting: The first 50 consecutive patients with acute migraine in a pediatric neurology office practice. *Headache* 1996 **36**: 419-422

LIPTON RB. Ergotamine tartrate and dihydroergotamine mesylate: safety profiles. *Headache* 1997 **37** (suppl 1): 533-541

LIPTON RB, SILBERSTEIN SD, STEWART WF. An update on the epidemiology of migraine. *Headache* 1994 **34**: 319-328

LISSPERS J, OST LG. Long term follow-up of migraine treatment: do the effects remain up to six years ? *Behav Res Ther* 1990 **28**: 313-322

MASSIOU H. A comparison of sumatriptan nasal spray and intranasal dihydroergotamine in the acute treatment of migraine. Abstr. of the 3rd European Headache Conference. Forte Village, S. Margherita di Pula, Sardinia, Italy, June 5th-8th, 1996, 20b

MASSIOU H, BOUSSER MG. Bêta-bloquants et migraine. *Pathol Biol* 1992 **40**: 373-380

MASSIOU H, BOUSSER MG. Céphalées et migraine. In M Toumaire (Ed.): *Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique*. Vigot, Paris, 1995, pp.325-352

MATHEW NT. Migraine prophylaxis with divalproex sodium. *Arch Neurol* 1995 **52**: 281-286

MATHEW NT, DEXTER J, COUCH J *et al.*. Dose ranging efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Arch Neurol* 1992 **49**: 1271-1276

MATHEW NT, ASGHARNEJAD M, PEYKAMIAN M, LAURENZA A. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine - Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997 **49**: 1485-1490

- MONTASTRUC JL, SENARD JM. Médicaments anticalciques et prophylaxie de la migraine. *Pathol Biol* 1992 **40**: 381-388
- MORTIMER MJ, KAY J, JARON A. Childhood migraine in general practice: clinical features and characteristics. *Cephalalgia* 1992 **12**: 238-243
- MOSCCSG. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991 **31**: 314-322
- MOSKOWITZ MA, CUTRER FM. Sumatriptan: a receptor-targeted treatment for migraine. *Annu Rev Med* 1993 **44**: 145-54
- MUSHET GR, CLEMENTS B. Efficacy of subcutaneous sumatriptan administered by a novel autoinjector device. *Headache* 1992 **32**: 255
- MYLECHARANE EJ, TFELT-HANSEN P. Miscellaneous drugs. In J Olesen, P Tfelt Hansen, KMA Welch (Eds.): *The Headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp. 397-402
- NAPPI G, SICUTERI F, BYRNE M, RONCOLATO M, ZERBINI O. Oral Sumatriptan compared with placebo in the acute treatment of migraine. *J Neurol* 1994 **241**: 138-144
- NIEBYL JR. Teratology and drugs in pregnancy and lactation. In R Winters (Ed.): *Danforth's Obstetrics and gynecology* (6th ed). Lippincott, New York, 1990
- O CONNOR PC, JICK H, HUNTER JR, STERGACHIS A, MADSENS S. Propranolol and pregnancy outcome. *Lancet* 1981 **2**: 1168
- OLLAT H. Agonistes et antagonistes de la sérotonine et migraine. *Pathol Biol* 1992 **40**: 389-396
- OSAMSG. The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992 **32**: 177-184
- OSDDSG. The Oral Sumatriptan Dose Defining Study Group. Sumatriptan -An oral dose defining study. *Eur Neurol* 1991 **31**: 300-305
- OSIMDSG. The Oral Sumatriptan International Multiple-Dose Study Group. Evaluation of a multiple-dose regimen of oral sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991 **31**: 306-313
- PAIRET M, ENGELHARDT G. Distinct isoformes (COX<sub>1</sub> and COX<sub>2</sub>) of cyclooxygenase: possible physiological and therapeutic implications. *Fundam Clin Pharmacol* 1996 **10** : 1-17

PASCUAL J. Evaluation of a 5-HT agonist in the acute treatment of menstrual migraine: a multinational study. Abstr. of the First Congress of the European Federation of Neurological Societies. Marseille, France, 9 -14 Sept 1995. *Eur J Neurol* 1995 **2** (suppl 1) :66

PEIKERT A, WILIMZIG C, KÔHNE VOLLAND R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996 **16**: 257-263

PFAFFENRATH V, WESSELY P, MEYER C, ISLER HR, EVERS S, GROTEMAYER KH, TANERI Z, SOYKA D, GOBEL H, FISCHER M. Magnesium in the prophylaxis of migraine- a double blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996 **16**: 436-440

PLOSKER GL, MC TAVISH D. Sumatriptan. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1994 **47**: 622-651

PRADALIER A, VINCENT D. Migraine et anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Pathol Biol* 1992 **40** :397-405

PRADALIER A, RANCUREL G, DORDAIN G, VERDURE L, RASCOL A, DRY J. Acute migraine attack therapy: comparison of naproxene sodium and an ergotamine tartrate compound. *Cephalalgia* 1985 **5**: 101-113

PRADALIER A, GUERARD DES LAURIERS A, SCHECK F, PERAUDEAU P, LACOSTE JP, CAIFINGER F. Calcium carbasalate-metoclopramide combination versus dihydroergotamine in the treatment of migraine attacks. *Pathol Biol* 1995 **43**: 806-813

RAPOPORT AM. Sumatriptan nasal spray: a review of randomized, double-blind, placebo controlled clinical trials conducted in the USA. Abstr. of the 3rd European Headache Conference. Forte Village, S. Margherita di Pula, Sardinia, Italy, June 5th 8th, 1996, 16b

RAPOPORT AM, RAMADAN NM, ADELMAN JU, MATHEW NT, ELKIND AH, KUDROW DB, EARL NL. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig®, 311C90) for the acute treatment of migraine - A multicenter, double blind, placebo-controlled, dose range-finding study. *Neurology* 1997 **49**: 1210-1218

REDERICH G, RAPOPORT A, CUTLER N, HAZELRIGG R, JAMERSON B. Oral sumatriptan for the long-term treatment of migraine: Clinical findings. *Neurology* 1995 **45** (suppl 7): S 15- S 20

ROTHROCK JF. Clinical studies of valproate for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997 **17**: 81-83

RUSSEL MB, HOLM-THOMSEN E. NIELSEN MR, CLEAL A, PILGRIM MAJ, OLESEN J. A randomized double blind placebo-controlled crossover study of subcutaneous sumatriptan in general practice. 15th World Congress of Neurology. Vancouver, Canada, 5-10 Sept 1993. *Can J Neurol Sci* 1993 **20** (suppl 4): S 129: Abs 4.14.13

RUBIN PC. Beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med* 1981 **305**: 1323-1326

RYAN R. DIAMOND S. DEBUSSEY S. DUE D. The efficacy and tolerability of sumatriptan 5, 10 and 20 mg nasal sprays in the acute treatment of repeated attacks of migraine. Proc. of the 7 th International Headache Congress. Toronto, Canada 16 -20 Sept 1995. *Cephalalgia* 1995 **15** (suppl 14)

SAADAH HA. Abortive headache therapy with intramuscular dihydroergotamine. *Headache* 1992 **32**: 18-20

SAISG. The sumatriptan auto-injector study group. Self treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto injector device. *Eur Neurol* 1991 **321**: 323-331

SALONEN R. ASHFORD E. DAHLOF C, DAWSON R. GILHUS NE, LUBEN V, NORONHA D, WARTER JM. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. *J Neurol* 1994 **241**: 463-469

SANTANELLO NC, POLIS AB, HARTMEIER SL, KRAMER MS, BLOCK GA, SILBERSTEIN SD. Improvement in migraine specific quality of life in a clinical trial of rizatriptan. *Cephalalgia* 1997 **17**: 867-872

SARGENT J. KIRCHNER JR, DAVIS R. KIRKHART B. Oral sumatriptan is effective and well tolerated for the acute treatment of migraine: results of a multicenter study. *Neurology* 1995 **45** (suppl 7): S10-S14

SCHERL ER, WILSON JF. Comparison of dihydroergotamine with metoclopramide versus meperidine with promethazine in the treatment of acute migraine. *Headache* 1995 **35**: 256-259

SCHOENEN J. SAWYER J. Zolmitriptan (Zomig®, 311C90), a novel dual central and peripheral 5 HT (1B/1D) agonist: an overview of efficacy. *Cephalalgia* 1997 **17** (Suppl 18): 28-40

SILBERSTEIN SD. Headaches and women treatment of the pregnant and lactating migraineur. *Headache* 1993 **33**: 533-540



SILBERSTEIN SD, YOUNG WB. Safety and efficacy of ergotamine and dihydroergotamine in the treatment of migraine and status migrainosus. *Neurology* 1995 **45**: 577-584

SOLOMON GD, CADY RK, KLAPPER JA, EARL NL, SAPER JR, RAMADAN NW. Clinical efficacy and tolerability of 2.5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997 **49**: 1219-1225

SORBI M, TELLEGEN B, Du LONG A. Long term effects of training in relaxation and stress coping in patients with migraine: a 3-year follow-up. *Headache* 1989 **29**: 111-121

SSISG. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991 **325**: 316-321

Steen E. Utilisation de la Dihydroergotamine dans les troubles vasculaires fonctionnels des membres inférieurs chez la femme enceinte. *Rev Franc Gynec* 1976 **71**: 295-299

STEINER TJ, CATARCI T, HERING R, WHITMARSH T, COUTURIER EGM. If migraine prophylaxis does not work, think about compliance. *Cephalalgia* 1994 **14**: 463-464

STEINER TJ, FINDLEY LJ, YUEN AWC. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997 **17**: 109-112

TEALL JH, BLOCK GA, SMITH E, JIANG K. Double-blind study of rizatriptan (MK-0462) in acute migraine and migraine recurrence. *Headache* 1997 **37** :334

TFELT-HANSEN P, JOHNSON ES. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of the acute migraine attack. In J Olesen, P Tfelt Hansen, KMA Welch (Eds.): *The Headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp. 305-311

TFELT-HANSEN P, OLESEN J. Effervescent metoclopramide and aspirin versus effervescent aspirin for migraine-attacks: a double-blind study. *Cephalalgia* 1984 **4**: 107- 111

TFELT-HANSEN P, SAXENA PR. Anti-serotonin drugs. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.): *The Headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp. 373-382

TFELT-HANSEN P, SHANKS RG. p-Adrenoceptor blocking drugs. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.): *The Headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp.363-372

TFELT-HANSEN P, HENRY P, MULDER LJ, SCHELDEWAERT RG, SCHOENEN J, CHAZOT G. The effectiveness of combined oral Lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995 **346**: 923-926

The Dihydroergotamine Nasal Spray Multicenter Investigators. Efficacy, safety and tolerability of Dihydroergotamine Nasal Spray as monotherapy in the treatment of acute migraine. *Headache* 1995 **35**: 177-184

THOMSON AN. subcutaneous sumatriptan in acute treatment of migraine: a multicentre New-Zealand trial. *N Z Med J* 1993 **106**: 171-173

TODA N, Tfelt-HANSEN P. Calcium antagonists. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.): *The Headaches*. Raven Press, New York, 1993, pp. 383-390

TOUCHON J, BERTIN L, PILGRIM AJ, ASHFORD E, BES A. A comparison of subcutaneous sumatriptan and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Neurology* 1996 **47**: 361-365

TREVES TA, STREIFFLER M, KORCZYN AD. Naproxen sodium versus ergotamine tartrate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 1992 **32**: 280-282

TULUNAY FC, KARAN O, AYDIN N, CULCUOGLU A, GUVENER A. Dihydroergotamine nasal spray during migraine attacks. A double-blind crossover study with placebo. *Cephalalgia* 1987 **7**: 131-133

VALE JA, PROUDFOOT AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995 **347**: 547-552

VINCENT CA. A controlled trial of the treatment of migraine by acupuncture. *Clin J Pain* 1989 **5**: 305-312

VISSER WH, FERRARI MD, BAYLISS EM, LUDLOW S, PILGRIM AJ. Treatment of migraine attacks with subcutaneous sumatriptan: first placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1992 **12**: 308-313

VISSER WH, KLEIN KB, COX RC, JONES D AND FERRARI M. 311C90, a new central and peripherally acting 5-HT<sub>1D</sub> receptor agonist in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, placebo-controlled, dose-range finding study. *Neurology* 1996 **46**: 522-526

VISSER WH, TERWINDT GM, REINES SA, JIANG K, LINES CR, FERRARI MD. Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. *Arch Neurol* 1996 **53**: 1132-1137

VONKORFF M, GALER BS, STANG P. Chronic use of symptomatic headache medications. *Pain* 1995 **62**: 179-186

WAUACH H, HAEUSLER W, LOWES T, MUSSBACH D, SCHAMELL U.

PRINGER W. STRITZL G. GAUS W. HAAG G. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia* 1997 **17**: 119-126

WEISZ MA, EL-RAHES M, BLUMENTHAL HJ. Home administration of intramuscular DHE for the treatment of acute migraine headache. *Headache* 1994 **34**: 371-373

WELCH KMA. Drug therapy in migraine. *N Engl J Med* 1993 **329**: 1476-1483

WINNER P. DALESSIO D, MATHEW N. SADOWSKY C, TURKEWITZ LJ, SHEFTELL F. SILBERSTEIN SD, SOLOMON S. Office-based treatment of acute migraine with dihydroergotamine mesylate. *Headache* 1993 **33**: 471-475

WINNER P. DALESSIO D, MATHEW N. SADOWSKY C, TURKEWITZ LJ, SHEFTELL F. SILBERSTEIN SD, SOLOMON S. Concomitant administration of antiemetics is not necessary with intramuscular dihydroergotamine. *Am J Emerg Med* 1994 **12**: 138- 141

WINNER PDO, RICALDE O, LE FORCE B. SAPER J. MARGUL B. A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine versus subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* 1996 **53**: 180-184

YU XJ, WAEBER C, CASTANON N. SCEARCE K. HEN R. MACOR JE, CHAVEAU J. MOSKOWITZ MA. 5-carboxamido-tryptamine, CP-122, 288 and dihydroergotamine but not sumatriptan, CP -93,129, and Serotonin-5-0 carboxymethyl glycyl-tyrosinamide block dural plasma protein extravasation in knockout mice that lack 5-hydroxytryptamine 1B receptors. *Mol Pharmacol* 1996 **49**: 761-765

ZIEGLER D, FORD R. KRIEGLER J. GALLAGHER RM, PEROUTKA S. HAMMERSTAD J. SAPER J. HOFFERT M, VOGEL B. HOLTZ N. DISSERIO F. Dihydroergotamine nasal spray for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1994 **44**: 447-453

## **Analyses économiques associées à la migraine**

### **I. HIRTZEIN**

L'importance de la prévalence de la migraine (voir chapitre 1 ) sert de justification à l'analyse de son impact économique dans la plupart des études. En effet, la migraine, en plus de constituer une souffrance pour les individus qui en sont atteints, représente une charge financière potentielle pour la société, d'autant plus importante que la population concernée est vaste (du fait des coûts médicaux engendrés, du paiement des indemnités journalières en cas d'arrêt de travail et des pertes de productivité éventuelles des personnes atteintes).

L'étude du coût généré par l'existence d'une population migraineuse a donc un intérêt en soi pour mesurer l'allocation des ressources à cette maladie (en pourcentage, par exemple, des dépenses de soins et biens médicaux) mais également un intérêt pour l'évaluation de stratégies alternatives de diagnostic et/ou de traitement.

Ce chapitre analysera tout d'abord les résultats des études du coût (direct et indirect) de la migraine, en effectuant une synthèse de la littérature internationale publiée sur ce sujet et en essayant d'apporter des éléments de cadrage sur l'utilisation de ces résultats en France. L'intégration des études coût/efficacité dans le choix des différentes options thérapeutiques sera ensuite traitée, pour enfin apporter des éléments de réflexion sur les implications économiques des prescriptions et des remboursements actuels.

### **Coût social de la migraine**

Les analyses de coût essaient de standardiser la mesure et de quantifier la charge de la maladie pour le patient, sa famille et la société, en l'exprimant en termes monétaires. Pour ce faire, deux méthodes sont généralement utilisées: l'approche par le capital humain et l'approche par la propension à payer.

***L'approche en termes de capital humain*** mesure le poids économique de la maladie par son effet sur le flux de biens et services produits dans la nation.

Les coûts directs incluent la valeur des ressources médicales allouées pour la production de services médicaux (diagnostic, traitement...) et qui auraient pu être mobilisées pour un usage alternatif (production d'autres biens et services).

Les coûts indirects sont, quant à eux, le plus souvent mesurés par la perte de production due à la morbidité et à la mortalité. Cette perte de production inclut les réductions de productivité que l'on mesure par la baisse de production en activité professionnelle ou domestique (mesurée par le prix des services domestiques sur le marché). Les autres coûts indirects mesurent (difficilement) les coûts intangibles comme les opportunités plus faibles en termes de promotion, de changement de travail...

L'approche par le capital humain suppose que les gains monétaires sont une bonne mesure de la productivité, ce qui signifie que chaque travailleur est payé à la hauteur de sa contribution à la production nationale. Cette méthode est critiquable parce qu'elle n'accorde que peu de valeur aux individus contribuant peu à la production nationale (enfants et personnes âgées) et parce qu'elle ne prend pas en compte certains éléments non mesurables en termes monétaires comme la souffrance des patients. Elle est néanmoins largement utilisée car les évaluations sont généralement moins subjectives et les méthodes mieux standardisées que pour l'approche par la propension à payer.

***L'approche par la propension à payer*** évalue, quant à elle, le poids que représente une maladie par le montant qu'un groupe d'individus serait prêt à payer pour réduire sa souffrance ou son handicap. La collecte des données se fait par enquête auprès des personnes concernées. Cette méthode est souvent critiquée car elle repose sur des situations hypothétiques et parce que les propensions à payer doivent être corrigées par les revenus et le niveau socio culturel des individus. Les techniques d'agrégation pour passer des préférences individuelles aux préférences collectives sont, par ailleurs, délicates à mettre en œuvre. Cette méthode est néanmoins un outil pertinent pour classer les préférences des individus en termes de traitements alternatifs, ou pour mesurer indirectement leur qualité de vie.

Les analyses qui utilisent le schéma théorique du capital humain sont les plus nombreuses pour l'étude de la migraine. Elles évaluent, à des titres divers, les coûts médicaux directs et pour les coûts indirects, les pertes de productivité. Une synthèse effectuée par De Lissovoy et Lazarus (1994) présente les articles traitant de ce sujet depuis 1980. Nous avons utilisé cette synthèse pour recenser la nature des coûts médicaux directs et indirects publiés de 1988 à 1994.

## Coûts médicaux directs

Dans la population générale, les migraines semblent entraîner une automédication assez systématique sous la forme d'une prise d'antalgique type paracétamol ou aspirine. Lorsque le recours au système de soins s'effectue, il se fait par des points d'entrée divers, comprenant les médecins généralistes ou spécialistes (gynécologues obstétriciens, ophtalmologistes, neurologues, pédiatres, homéopathes, acupuncteurs...) et aussi les services d'urgence des hôpitaux, avec ou sans hospitalisation. Ces professionnels de santé vont prescrire des examens complémentaires et des médicaments. Une synthèse de la fréquence de ces différents recours est présentée dans le tableau 7 I (De Lissovoy et Lazarus 1994; Roijen *et al.* 1995).

**Tableau 7-1 Analyse des recours au système de soins de la population souffrant de migraine**

**Tableau 7-1 Analyse des recours au système de soins de la population souffrant de migraine**

Type de recours	Étude Références, pays	Effectif total	Recours hommes (%)	Recours femmes (%)	Total (%)
Services médicaux d'urgence	• Celentano <i>et al.</i> , USA (1992)	2 439	13,4	13,4	13,4
	• Edmeads <i>et al.</i> , Canada (1993)	445			14
Généralistes	• Edmeads <i>et al.</i> , Canada (1993)	445			64
	• Rasmussen <i>et al.</i> , Danemark (92)	119	43	61	56
	• Stang et Osterhaus, USA (1994)	9 471	77	85	
Spécialistes	• Michel et Auray, France (1993)	340			31,2
	• Edmeads <i>et al.</i> , Canada (1993)	445			41
	• Rasmussen <i>et al.</i> , Danemark (1992)	119	17	16	16
	• Michel et Auray, France (1993)	340			36
	• Roijen <i>et al.</i> , Pays Bas (1995) (neurologues)	436			60
Examens paracliniques	• Michel et Auray, France (1993)	340			28,3
	• Stang et Osterhaus, USA (1994)	9 471	6,2	6,4	7
	• Michel et Auray, France (1993)	340			2,6
Médicaments prescrits	• Edmeads <i>et al.</i> , Canada (1993)	445			44
	• Celentano <i>et al.</i> , USA (1992)	2 439	28,3	40,1	
Thérapies alternatives	• Roijen <i>et al.</i> , Pays Bas (1995) (homéopathie)	436			17
Automédication	• Edmeads <i>et al.</i> , Canada (1993)	445			91
	• Celentano <i>et al.</i> , USA (1992)	2 439	66,9	56,8	
	• Auray <i>et al.</i> , France (1993)	340			76,5

Pour élaborer ce tableau, nous avons privilégié les études en population générale moins soumises aux différents biais de recrutement. Nous avons ainsi délaissé volontairement les études élaborées à partir d'un système d'assurance (Clouse et Osterhaus 1994), d'un service clinique (Kaa *et al.* 1995, pour les services d'urgence) ou d'un groupe particulier de population (Clarke *et al.* 1996, pour les employés d'un hôpital).

Il faut tout d'abord signaler le très faible nombre d'études effectuées sur ce sujet par pays (avec un effectif également restreint), ce qui limite la portée de ces résultats et milite en faveur d'une grande précaution concernant les tentatives de généralisation du coût de la migraine à la population totale des personnes migraineuses d'un pays.

Toutes les études convergent vers l'importance de la population migraineuse qui a recours à l'automédication, mais sans que l'on sache toujours si les individus n'utilisent que ce type de traitement pour leurs crises migraineuses ou s'il s'agit d'une étape avant recours au système de soins. De même, une grande imprécision demeure quant au fait de savoir si cette automédication est pratiquée à l'initiative de l'individu ou si elle est la conséquence d'un recours antérieur au système de soins et d'une absence de satisfaction concernant le traitement prescrit (Celentano *et al.* 1992). Il n'est par ailleurs pas possible de reconstituer le parcours des différents patients dans le système de soins, et l'on ne sait donc pas si les différents contacts sont des recours prescrits par le médecin qui a vu le patient migraineux en première intention. Les questions posées (par voie postale, par téléphone ou par entretien) demandent, en effet, seulement aux patients migraineux de se souvenir s'ils ont eu recours à tel type de contact médical au moins une fois dans leur vie; ce mode d'investigation génère donc L'importants biais de remémoration. La prescription de médicaments est également très variable et on recense des spécialités diverses avec des quantités différentes selon les patients (Andelman et von Seggern 1995).

Par ailleurs, la proportion d'individus migraineux qui nécessitent un traitement avec suivi médical n'est jamais déterminée (Celentano *et al.* 1992). La gestion de sa migraine semble en effet relever, quand les crises sont peu fréquentes et/ou de faible intensité, de la gestion de tous les petits troubles de santé de la vie quotidienne. Il s'agit alors d'une morbidité ressentie mais non diagnostiquée.

Enfin, l'effectif ayant recours à ces différents points d'entrée dans le système de soins varie en fonction de l'organisation du système de santé des différents pays mais aussi du type de population (âge, sexe, catégorie socioprofessionnelle) et de la prise en charge par un système d'assurance maladie complémentaire (Celentano *et al.* 1992; Auray *et al.* 1993).

L'hétérogénéité des résultats et les remarques qui précèdent rendent les coûts médicaux directs associés à la migraine très difficiles à quantifier et à comparer. De plus, l'introduction des critères de classification de l'International

Headache Society (IHS), utilisés dans la plupart des études économiques, a conduit à définir une population relativement homogène sur le plan clinique mais au prix d'un nombre important de faux négatifs. Si, pour les études cliniques, cet effet est positif dans la mesure où il permet d'avoir la certitude d'appliquer des protocoles sur une population migraineuse sûre, pour les études économiques, les conséquences sont dommageables car un nombre vraisemblablement important d'individus migraineux (donc générant des coûts pour la société au titre de cette maladie) sont exclus des études. Cela conduit à une sous-estimation des coûts de leur prise en charge qui peut être importante. Par exemple, dans la seule étude réalisée en France (Auray *et al.* 1993), si l'on prend en compte non seulement les migraineux “ sûrs ” mais aussi les migraineux “ possibles ”, le coût médical direct associé à la migraine augmente de 65 %.

En outre, l'organisation des soins varie fortement entre les pays ainsi que les prix des médicaments et les niveaux de remboursement. Les données concernant les différents pays en matière de niveau de consommation de soins ne sont donc absolument pas transposables au cas français. Pour la France, la seule étude publiée sur le sujet (Auray *et al.* 1993) a extrapolé les résultats obtenus dans un échantillon de 340 migraineux à la population française totale de migraineux. Elle a conclu à une consommation de soins des migraineux de 5 milliards de francs en 1989, soit 1 % de la consommation médicale totale de la même année. Cette estimation présente toutefois de nombreux biais reconnus par les auteurs, et est difficilement comparable aux 0,1 % du total des dépenses du NHS britannique (Clarke *et al.* 1996), ou encore, aux 0,3 % des dépenses de santé des Pays Bas en 1988 (Roijen *et al.* 1995).

Plus que le niveau absolu du coût de prise en charge global de la migraine, les études du coût médical révèlent la diversité des types de recours aux soins (qui comprend pratiquement tous les points de contacts possibles avec les professionnels de santé) mais aussi le faible niveau de ces coûts médicaux par personne migraineuse. L'étude française en est une bonne illustration puisqu'en francs 1988, la moyenne annuelle du coût médical total d'un patient migraineux est de 469 Francs, avec un écart type de 1 522 et une médiane de 56,2 pour les dépenses individuelles brutes (pour les dépenses de la Sécurité sociale seulement, les chiffres sont de 380 Francs, avec un écart type de 1 329 et une médiane de 55), témoignant de l'hétérogénéité entre les coûts générés par les différents individus. Si la migraine mobilise des ressources au niveau du système de santé, c'est donc plus par le nombre important d'individus concernés que par un niveau élevé de consommation par individu.

La concentration de la consommation de soins autour de quelques individus plus sévèrement atteints est donc importante à signaler. La mesure des coûts générés par ces personnes pose cependant problème. En effet, certaines d'entre elles sont hospitalisées pour une durée de séjour assez longue (de 8 à 10 jours).



Or, il existe une grande méconnaissance des frais engendrés par l'hospitalisation du fait de la migraine car le codage de cette pathologie (dans la classification par Groupes homogènes de maladies dans le cadre du Programme de médicalisation des systèmes d'information) n'est pas spécifique, et la distinction avec les autres céphalées n'est souvent pas effectuée.

Les analyses précédentes permettent d'envisager les points de contact les plus fréquents avec le système de soins. Il est au mieux possible de savoir en moyenne le type de dépenses (chez le généraliste, le neurologue...) mais l'itinéraire suivi par les différentes personnes dans une filière de soins est très peu documenté. On connaît mal le parcours d'un patient migraineux, celui-ci n'est vraisemblablement pas identique pour tous les systèmes de soins et tous les migraineux. Or, la connaissance des filières de soins (évaluation de la succession des points de contacts médicaux ou non médicaux dans le temps) est très importante pour adapter les modes de prise en charge à la population de migraineux et aussi pour limiter les recours inadaptés. Aucun article évaluant entièrement la filière de soins suivie par les patients migraineux n'a été trouvé à ce jour. Stang et coll. (1994) font, par exemple, allusion à une de leur communication sur les premiers recours au système de soins concernant 629 patients migraineux aux États-Unis. Ce premier recours est, pour 54 % des patients, le médecin de famille, puis les urgences (16 %), puis le neurologue (11 %), puis le pédiatre (11 %), enfin, le recours est de 6 % pour l'ophtalmologiste et de 1% pour le gynécologue. Ces données demandent à être étoffées. Il faudrait en effet disposer de données, non seulement sur les premiers recours (qui permettent le plus souvent d'établir le diagnostic), mais également sur les recours suivants qui peuvent parfois s'étaler sur plusieurs années.

Enfin, on peut supposer que, parmi les personnes qui souffrent de migraine mais n'entrent dans aucune filière de soins, une partie:

- pourrait bénéficier utilement d'un traitement mais n'est pas informée, une partie est réfractaire à toute forme de traitement,
- a eu recours au système de soins mais n'a pas été satisfaite,
- parvient à gérer de manière efficace sa maladie grâce à l'automédication.

Seule une analyse en termes de filières qui prendrait également en compte cette population n'ayant pas recours aux soins, permettrait de quantifier de manière précise ces différents cas de figure.

Au total, il apparaît que les analyses du coût direct de la migraine (au-delà des difficultés méthodologiques inhérentes à toutes les études de ce type) restent très partielles et ne peuvent être valablement utilisées aujourd'hui pour la prise de décision au niveau collectif.

### Évaluation des coûts indirects

Les coûts engendrés par la migraine du fait de l'absentéisme ou de la baisse de productivité au travail sont importants à prendre en compte, puisque c'est vraisemblablement le principal handicap social associé à cette maladie, avec, bien entendu, les éventuelles conséquences de la migraine sur la vie domestique.

Une synthèse de la littérature internationale jusqu'en 1992 sur les coûts indirects de la migraine, publiée par De Lissovoy et Lazarus (1994), conclut que les personnes atteintes de migraine perdent l'équivalent de 1,4 à 4 jours par an de travail. La fourchette présentée dans ces résultats est liée, d'après les auteurs, à la nature des questions posées et aux caractéristiques sociodémographiques de la population interrogée. Ces résultats varient également en fonction de la méthode utilisée pour valoriser les jours de travail à productivité réduite. Roijen et coll. (1995) identifient les trois méthodes de calcul des pertes de productivité qui ont été utilisées pour la migraine:

- La première méthode pour laquelle l'évaluation de la baisse de productivité s'effectue en demandant aux individus le nombre de jours nécessaires pour rattraper le travail perdu. Cette méthode est appelée méthode par les coûts de friction (Koopmanschap et Rutten 1996).
- La deuxième méthode qualifiée de “ Osterhaus méthode 1 ”, en référence à Osterhaus et coll. (1992), quantifie la perte de productivité en évaluant le nombre de jours avec la migraine multiplié par un niveau estimé de performance au travail pendant la crise.
- La troisième méthode qualifiée de “ Osterhaus méthode 2 ” (Osterhaus *et al.* 1992) multiplie le nombre de crises de migraine par le nombre d'heures avec migraine corrigé d'une estimation de la productivité au travail. Cette méthode suppose implicitement que toutes les crises surviennent pendant la période travaillée, ce qui est loin d'être toujours le cas (Roijen *et al.* 1995).

Roijen et coll. (1995) aboutissent à une moyenne de 4 jours perdus par an et par personne migraineuse en appliquant la méthode des coûts de friction. Cependant, lorsque ces auteurs appliquent les méthodes 2 et 3 aux mêmes données, les résultats sont respectivement de 9 et 13,3 jours. Ils concluent qu'il n'existe pas aujourd'hui de méthode standard idéale d'estimation de perte de productivité et qu'il n'existe pas de corrélation entre les méthodes employées. Les études les plus récentes évaluent le nombre de jours perdus au travail à au moins un jour par an et par personne, pour Stewart et Lipton (1996), et deux jours par an et par personne pour Clarke et coll. (1996).

Si les résultats qui utilisent la même méthode de valorisation semblent relativement homogènes, la moyenne cache d'importantes disparités entre les différentes catégories de population (notamment, entre les hommes et les femmes, l'âge, la sévérité de la migraine). Il faut signaler toutefois que chez la grande majorité des migraineux, le retentissement sur l'activité professionnelle se limite à une baisse de productivité de quelques heures.

La valorisation, en termes monétaires, de ces pertes de productivité a été effectuée par quelques auteurs (par exemple, Clarke *et al.* 1996; Stang *et al.* 1994)

mais les résultats ne sont pas comparables du fait des problèmes méthodologiques posés: extrapolation des résultats trouvés sur un échantillon à la population totale; sous-estimation de la population migraineuse du fait de l'utilisation des critères de l'IHS; valorisation en fonction du salaire moyen ou du PIB par habitant qui suppose une contribution homogène de chacun à cette productivité.

L'inclusion des pertes de production peut favoriser les interventions publiques vers les personnes qui travaillent par rapport à celles qui n'ont pas une activité rémunérée; c'est pourquoi certains auteurs (Roijen *et al.*) tentent de quantifier la diminution d'efficacité dans le travail domestique. Les résultats sont cependant très dépendants du mode de recueil des données et de la technique de valorisation retenue.

La plupart des auteurs insistent sur l'importance d'une intégration des coûts économiques indirects pour la migraine, mais cette pathologie possède la spécificité de n'induire que des sorties très temporaires de l'activité professionnelle. Pour Drummond (1992), il est souhaitable de prendre en compte le fait qu'une partie importante de la baisse de productivité associée à la migraine peut être rattrapée par la personne elle-même en travaillant plus intensément durant la période inter crise. De même, le remplacement des travailleurs n'est pas un problème dans une société avec un taux de chômage élevé (Koopmanschap et Rutten 1996). C'est pourquoi certains auteurs suggèrent l'utilisation systématique pour la migraine de la méthode par les coûts de friction (Koopmanschap et Rutten 1996). Néanmoins, l'intégration des coûts indirects dans les évaluations économiques reste ici très délicate, d'autant qu'elle est susceptible de modifier sensiblement les ratios coût/efficacité des stratégies de prise en charge ou de traitements comparées.

**En conclusion**, il semble que, même si la migraine représente un coût social du fait d'une éventuelle baisse de productivité, c'est sans doute plus sous la forme de coûts intangibles que la migraine a des effets économiques (renoncement à une carrière, perte de confiance en soi...). Ces coûts intangibles ne sont pas mesurables par la méthode du capital humain (De Lissovoy et Lazarus 1994) et nécessitent une évaluation à long terme qui n'est jamais effectuée (Steiner 1995).

Il n'existe aucune étude publiée, à notre connaissance, utilisant l'approche par la propension à payer pour la migraine. Cet outil paraît néanmoins intéressant à développer pour cette maladie. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, il semble que, pour la migraine, les coûts intangibles soient beaucoup plus importants que les coûts directs et indirects évalués par la méthode du capital humain (les résultats des enquêtes sur la qualité de vie vont dans ce sens). De Lissovoy et Lazarus (1994) suggèrent d'appliquer des questionnaires destinés à faire révéler aux personnes migraineuses leur propension à payer pour faire disparaître les symptômes de la

migraine; les résultats ainsi obtenus (ajustés par des variables concernant la sévérité de la maladie, le revenu et les caractéristiques démographiques) constitueraient une alternative à l'estimation peu fiable du coût social de la maladie.

La mesure des coûts indirects, telle que nous l'avons présentée au cours de ce chapitre, et la prise en compte de la qualité de vie (voir chapitre 9) peuvent sembler constituer deux mesures différentes du même phénomène. En effet, on peut supposer qu'une personne ayant une qualité de vie très dégradée s'absentera d'autant plus de son travail, renoncera à faire carrière ou remplira moins bien les tâches domestiques. Néanmoins, un traitement ou des mesures de prévention peuvent avoir des conséquences différentes sur la qualité de vie et sur les coûts indirects. La variation des ces deux indicateurs n'étant pas toujours corrélée, il conviendrait donc d'intégrer la dimension qualité de vie dans les analyses économiques sur la migraine (Koopmanschap et Rutten 1996).

Néanmoins, la plupart des mesures de qualité de vie ont été développées en milieu anglo-saxon ou nord américain et sont peu traduites ou validées en français. Leur utilisation dans un contexte français suppose qu'à chaque fois un travail rigoureux d'adaptation soit effectué (Cadet *et al.* 1993) pour garantir la validité de la mesure. Si la mesure de la qualité de vie des patients telle qu'elle est effectuée aujourd'hui est directement opérationnelle pour le praticien, puisqu'elle peut éclairer ses choix en matière de traitement, son utilisation pour effectuer des évaluations économiques suppose de disposer d'un index agrégé des différentes dimensions pour aboutir à une mesure globale de l'état de santé d'un individu. Pour procéder à cette agrégation, il faut avoir recours à des mesures d'utilité qui reflètent les préférences des individus en matière d'état de santé. L'analyse économique dans ce champ en est encore dans une phase exploratoire et n'a pas été validée pour la migraine.

### **Évaluation des différentes options thérapeutiques**

L'ensemble des traitements contre la migraine a pour but d'améliorer la qualité de vie des individus et de limiter ainsi les coûts sociaux associés à cette pathologie. Ces traitements possèdent un coût en eux-mêmes, c'est pourquoi il est important de comparer leur coût à leur efficacité. L'indicateur d'efficacité peut être seulement clinique mais il peut intégrer également une perspective plus large d'utilité pour la collectivité comprenant la variation des coûts sociaux.

Les traitements médicamenteux sont aujourd'hui la forme de traitement la plus utilisée contre la migraine, qu'il s'agisse du traitement de crise ou du traitement de fond (Andrasik 1996).

Il existe toutefois une multitude de traitements médicamenteux et non médicamenteux possibles (voir chapitre 6) ayant une efficacité variable selon les patients (Andelman et von Seggern 1995). Compte tenu de leur diversité mais aussi du fait que la plupart des traitements sont peu coûteux et pris par automédication (antalgiques), peu de ces traitements ont fait l'objet d'une évaluation économique, qu'il s'agisse des traitements de crise ou de fond.

Les études se sont un peu développées avec l'apparition de médicaments plus coûteux mais aussi plus efficaces. La majorité des études coût/efficacité comparent deux traitements médicamenteux alternatifs et, le plus souvent, la dihydroergotamine et le sumatriptan (Payne et Kozma 1996; Kozma et Reeder 1995; Kozma *et al.* 1994). Les résultats de ces études ne tranchent pas en faveur de l'une ou de l'autre solution thérapeutique, leur coût étant très différents, mais les indicateurs d'efficacité thérapeutiques également. Ainsi, Payne et coll. (1996) indiquent que le rapport coût/efficacité dépend de l'indicateur de résultat retenu et de la propension à payer du patient ou de la collectivité pour obtenir ce résultat. Par ailleurs, les rapports coût/efficacité de ces traitements ne sont pas comparés avec ceux des thérapies non médicamenteuses (Andrasik 1996) ni des thérapies simples comme la prise d'antalgiques.

La plupart des données ont été générées par l'industrie et l'évaluation des coûts des différentes stratégies est d'autant plus difficile que les indicateurs d'efficacité sont variables. Par exemple, le sumatriptan semble améliorer significativement la qualité de vie des patients souffrant de migraines très sévères (Solomon *et al.* 1995). Néanmoins, Steiner (1995) met en garde sur les comparaisons dans le domaine de la migraine, notamment quant au sumatriptan, si l'on s'en tient à seulement un critère d'efficacité clinique ou si l'on ne prend pas en compte les effets à long terme.

L'indicateur de résultat de ces différentes analyses est souvent un indicateur en termes de réduction du nombre (pour le traitement de fond) et de l'intensité des crises (pour le traitement de crise). Quelques ratios plus utiles à la prise de décision d'un point de vue économique mériteraient d'être calculés plus systématiquement pour comparer plusieurs traitements de fond ou plusieurs traitements de crise. On peut citer, par exemple:

- Le coût annuel de traitement/nombre de journées de travail récupérées. En raison de la difficulté à évaluer le nombre de journées de travail récupérées, cet indicateur est très peu documenté (Voir Dählöf 1995 pour le sumatriptan mais cette prise en compte reste très partielle).
- Le coût annuel de traitement/diminution du nombre de consultations et examens médicaux. Certaines études soulignent que l'efficacité des différents types de traitement doit être évaluée en termes de réduction du *doctor shopping* (nomadisme médical) (Andelman et von Seggern 1995).

Au total, aucun article ne fait une synthèse de ces différents ratios coût/efficacité dans

le domaine de la migraine, ce qui pourtant permettrait de compléter les indicateurs d'efficacité médicale et d'éclairer les choix collectifs en ce qui concerne la prise en charge de cette maladie. La littérature sur les évaluations en matière de migraine étant très pauvre, des études multidimensionnelles (aussi bien au niveau des critères d'efficacité que des coûts) seraient les bienvenues.

### **Prescription et remboursement**

Il n'existe aucune directive, à ce jour, de la part des pouvoirs publics, sur les modalités de prise en charge médicale des patients souffrant de migraine. La littérature consultée laisse supposer que cette prise en charge est très hétérogène d'un patient à l'autre, même lorsque le tableau clinique est identique. Ces différences proviennent, probablement des difficultés diagnostiques et thérapeutiques associées à la migraine, mais aussi certainement de l'information des différents professionnels de santé concernant cette pathologie. Les filières de soins suivies actuellement par les patients migraineux devraient donc être documentées en priorité pour établir la filière de prise en charge la plus adéquate. La solution la plus immédiatement applicable pour limiter le nomadisme médical et les investigations inutiles et coûteuses serait sans doute une information sur le diagnostic, le traitement et les éventuels recours médicaux en seconde intention auprès des professionnels de santé qui rencontrent les migraineux en première intention (généraliste, gynécologue, ophtalmologiste,...).

La question globale de l'allocation des ressources collectives à la migraine reste cependant posée. En d'autres termes, qui doit prendre en charge les dépenses de soins des malades migraineux notamment concernant les traitements médicamenteux: la Sécurité sociale, les mutuelles d'assurance ou le patient ? La détermination d'une politique publique de soins par sous-groupe de population, comme pour d'autres pathologies (exemple: remboursement d'un vaccin ou d'un test pour la population la plus exposée), semble difficile à appliquer ici dans la mesure où les critères discriminants entre les individus souffrant de migraine sont ceux, très subjectifs et variables dans le temps, d'intensité et de fréquences des crises.

En France aujourd'hui, la plupart des médicaments efficaces prescrits contre la migraine sont remboursés à 65 % par la Sécurité sociale mais certains des médicaments les plus récents, en particulier le sumatriptan, ne le sont pas. Les différents médicaments n'ont, bien entendu, pas tous le même coût pour la Sécurité sociale, le patient ou son système d'assurance médicale complémentaire. A titre d'exemple, nous fournissons dans les tableaux 7 II et 7-III les coûts des principaux médicaments efficaces dans le traitement de crise ou de fond.

Tableau 7-II Les différences de prix des médicaments et leur impact sur le coût de traitement d'une crise migraineuse (Franc français, 1996)

Spécialités	Dose efficace pour une crise (mg)	Prix par crise	Coût de traitement d'une crise (Sécurité sociale)	Coût de traitement d'une crise (patient ou système complémentaire)
<b>Paracétamol</b>				
• Efferalgan® (UPSA)	1 000	1,72	1,12	0,60
• Dafalgan® (UPSA)	1 000	1,56	1,02	0,55
• Doliprane® (Rhône-Poulenc Roner)	1 000	1,67	1,22	0,65
<b>Aspirine</b>				
• Aspirine du Rhône (Bayer)	1 000	1,17	0,76	0,41
• Aspégin® (Synthelabo)	1 000	1,44	0,94	0,51
• Migain® (Synthelabo)	900 - 10	11,28	7,33	3,95
• Céphalgan® (UPSA)	900 - 10	5,75	3,74	2,01
• Aspégin® + Phmpéran® (Débarrange)	1 000 - 10	2,24	1,46	0,78
<b>Anti-Inflammatoires non stéroïdiens</b>				
• Voltarène® (CIBA-Geigy)	50	1,49	0,97	0,52
• Cebuto® (Kno1 Framer)	100	1,91	1,24	0,67
• Apranax® (Roche)	750	3,32	2,18	1,16
• Nurofène® (Boots Healthcare)	400	1,28	0,83	0,45
<b>Dérivés de l'ergot de seigle</b>				
• Gynargène caféiné® (Sandoz)	2-4	2,24-4,48	1,45-2,9	0,78-1,57
• Migwel® (Glaxo Wellcome)	2-4	1,3-2,6	0,84-1,69	0,46-0,92
• DHE-Sandoz® (inj)	1-2	12,4-24,8	8,06-16,12	4,34-8,68
• DIERGO-Spray® (Sandoz)	2-4	23,8-47,5	15,5-30,9	8,3-16,6
<b>Triptans</b>				
• Imigrane® (Glaxo Wellcome)	100	100 (environ)	0	100
• Imigrane® (inj) (Glaxo Wellcome)	6 (s.c.)	250 (environ)	0	250

Tableau 7-III: Les différences de prix des médicaments et leur impact sur le coût (par jour) de traitement de fond de la migraine (Francs français, 1996)

Spécialités	Poseologie (mg par jour)	Prix par jour	Coût de traitement pour la Sécurité sociale	Coût de traitement pour le patient ou le système complémentaire
<b>Bêta-bloquants</b>				
• Propranolol (Avlocaroy® (Zeneca Pharma)	40-240	0,5-3	0,33-1,86	0,18-1,05
• Métoprolol (Lopressor® Ciba Geigy)	100-200	1,07-2,14	0,70-1,4	0,37-0,74
• Sèkalén® (Astra France)	100-200	0,92-1,83	0,6-1,2	0,32-0,64
• Timolol (Timacor®, Merk- Sharp)	10-20	1,16-2,32	0,76-1,5	0,4-0,8
• Aténolol (Tenormine®) (Zeneca Pharma)	100	2,65	1,72	0,93
• Nadolol (Corgard®, Sanofi Winthrop)	80-240	1,41-4,24	0,92-2,75	0,49-1,48
<b>Antisérotoninergiques</b>				
• Pizotifène (Sannigran® Sandoz)	2 (3 cp)	3	1,95	1,05
• Oxétorone (Nocertone® Sandoz)	120-180	1,39-2,08	0,90-1,35	0,49-0,73
• Méthysergide (Déservi® Sandoz)	4-6	5,67-7,56	3,69-4,49	1,98-2,85
<b>Flunarizine</b>				
• Sibélium® (Janssen-Cilag)	10	2,28	1,48	0,8
<b>Amitriptyline</b>				
• Laroxyl® (Roche)	25-50	0,44-0,88	0,29-0,57	0,15-0,3
• Eavil® (Merk Sharp)	25-50	0,28-0,56	0,18-0,36	0,1-0,2
<b>AINS ax Naproxène</b>				
• Naproxène® (Cassenne)	1 000	4,45	2,9	1,58
• Apranax® (Roche)	1 000	4,86	3,16	1,70
<b>Valproate de Sodium</b>				
• Depakine® (Sanofi Winthrop)	500-1 000	1,86-3,71	1,21-2,42	0,65-1,3



Il convient de signaler, par ailleurs, que les molécules ayant fait l'objet d'essais cliniques positifs ne sont pas toutes disponibles en France (comme par exemple, l'acide tolfénamique).

Enfin, pour certaines spécialités comme l'aspirine ou le paracétamol, il est possible d'étendre la liste bien au-delà des quelques marques proposées dans ces tableaux, mais il nous a semblé ici plus pertinent de présenter des fourchettes de coûts de traitements pour différentes spécialités. Si le lecteur souhaite une liste plus exhaustive des différentes spécialités, il pourra se référer au chapitre sur les traitements (chapitre 6).

L'efficacité sociale de ces différents traitements (retour plus rapide au travail, bien-être à plus long terme, meilleur vécu des effets secondaires par le malade) n'est pas évaluée ici. Le coût varie également en fonction de la fréquence des crises, qui n'est pas considérée dans le tableau 7-II. Les différences de coûts sont, bien entendu, importantes entre traitement de crise et traitement de fond, celui-ci devant être pris pendant une période plus longue (l'efficacité ne peut être évaluée qu'après au moins deux mois d'utilisation). Enfin, il convient de rappeler que l'efficacité de ces spécialités n'est que relative dans la mesure où aucun médicament n'est aujourd'hui réputé efficace pour toute la population migraineuse; les indications de coût ne peuvent donc éclairer les choix que lorsque plusieurs de ces médicaments sont efficaces chez un même patient.

Le niveau de remboursement (ou le non-remboursement) des traitements contre la migraine par l'assurance maladie reflète les difficultés de prise en charge de nouveaux médicaments dans le contexte de restriction des dépenses collectives allouées au secteur de la santé. L'exemple type en est le sumatriptan, non remboursé dans la migraine (Imigrane®) mais remboursé à 65 % (Imiject®) dans l'algie vasculaire de la face selon la procédure des médicaments d'exception. Si la question de l'établissement du prix et des conditions de remboursement des triptans (actuels, en cours d'enregistrement ou en développement) n'était pas résolue, il est clair que s'aggraverait de façon importante l'inégalité d'accès aux différents traitements d'une partie de la population migraineuse. Une réflexion approfondie et à brève échéance sur les conditions de remboursement en rapport avec les prix de vente proposés par l'industrie pharmaceutique paraît donc souhaitable.

## Conclusion

L'approche économique de la migraine est toute récente. L'apparition de médicaments coûteux mais aussi plus efficaces a conduit différents auteurs à s'interroger sur l'intérêt qu'ils présentent pour les patients et la collectivité. Le coût social lié à l'existence d'une population migraineuse a alors été recherché plus systématiquement, mais les problèmes de recueil de l'information et les questions méthodologiques spécifiques dans le choix des indicateurs (notamment, concernant le non recours au système de soins d'une part importante des malades et l'évaluation des pertes de productivité pour une maladie paroxystique) font que ce coût social est très difficile à quantifier avec précision. Or, l'évaluation économique (études coût -efficacité et/ou coût bénéfice) des différents modes de prise en charge et des traitements, est très dépendante des résultats concernant ce coût social. Il semble donc pertinent aujourd'hui:

- de développer une réflexion sur la filière optimale de prise en charge médicale des patients migraineux afin de limiter le gaspillage de ressources par des examens ou des traitements inadaptés;
- d'expérimenter pour la migraine des modes de révélation des préférences des patients (propension à payer, qualité de vie...) et de les utiliser de manière adéquate pour les évaluations économiques;
- de veiller à ce que les modalités de tarification et de remboursement contribuent à favoriser un accès équitable pour tous les patients aux différents traitements.

## RÉFÉRENCES

ANDELMAN JU, VON SEGGERN RV. Cost considerations in headache treatment. Part 1: prophylactic migraine treatment. *Headache* 1995 35: 479-487

ANDRASFK F. Behavioral management of migraine. *Biomed Pharmacother* 1996 50: 52-57

AURAY JP, CHICOYE A, DURU G, LAMURE M, MICHEL P, MILAN JJ, CADET B et le GRIM. Migraine et autres céphalées: étude descriptive et explicative de la consommation de soins. In: *La migraine en France*. John Libbey Eurotext, 1993

CADET B, BUCQUET D, LEIBOVICI D, ROBINE JM, HENRY P et le GRIM. Impact des céphalées migraineuses et non migraineuses sur la qualité de vie. In: *La migraine en France*. John Libbey Eurotext, Paris, 1993

CELENTANO DD, STEWART WF, LIPTON RB, REED ML. Medication use and disability among migraineurs: a national probability sample. *Headache* 1992 32: 223-228

CLARKE CE, MAC MERLAN L, SONDHI S, WELLS MEJ. Économie and social impact of migraine. *Quat J Med* 1996 89: 77-84

CLOUSE JC, OSTERHAUS JT. Health care resource use and costs associated with migraine in a managed healthcare setting. *Ann Pharmacother* 1994 28: 659-664

DAHLOF CGH. Health-related quality of life under six months' treatment of migraine -an open clinic-based longitudinal study. *Cephalalgia* 1995 15: 414-422

DAVEY PJ, LEEDER SR. The cost of migraine, more than just a headache? *Pharmacoeconomics* 1992 2: 5-7

DE LISSOVOY G, LAZARUS SS. The economic cost of migraine: present state of knowledge. *Neurology* 1994 44 (Suppl. 6): 56-62

DRUMMOND M. Cost of illness studies. A major headache? *Pharmacoeconomics* 1992 2: 1-4

EDMEADS J, FINDLAY H, TUGWELL P, PRYSE-PHILLIPS W, NELSON RF, MURRAY TJ. Impact of migraine and tension type headache on life style, consulting behaviour, and medication use: a canadian population survey. *Can J Neurol Sci* 1993 20: 131-137

ESSINK BOT ML, VAN ROYEN L, KRABEE P, BONSEL GJ, RUTTEN FFH. The impact of migraine on health status. *Headache* 1995 35: 200-206

HARTMAIER, SANTANELLO NC, EPSTEIN R. SILBERSTEIN SD. Development of a brief 24 hour migraine specific quality of life questionnaire. *Headache* 1995 35: 320-329

HENRY P. DURU G. CHAZOT G. DARTIGUES JF et le GRIM. *La migraine en France. Etude épidémiologique, impact socio-économique et qualité de vie*. John Libbey Eurotext, Paris, 1993.

KAA KA, CARLSON JA, OSTERHAUS JT. Emergency department resource use by patients with migraine and asthma in a health maintenance organization. *Ann Pharmacother* 1995 29: 251-256

KOOPMANSCHAP MA, RUTTEN FFH. A practical guide for calculating indirect costs of disease. *Pharmacoeconomics* 1996 10: 460-466

KOZMA CM, MAUCH RP, REEDER CE, LAWRENCE BJ. A literature review comparing the economic, clinical, and humanistic attributes of dihydroergotamine and sumatriptan. *Clin Ther* 1994 16: 1037-1050

KOZMA CM, REEDER CE. Comparison of the economic, clinical, and humanistic attributes of Dihydroergotamine and sumatriptan. *Clin Ther* 1995 17: 315-319

MICHEL P. AURAY JP, CHICOYE A, DARTIGUES JF, LAMURE M, DURU G. HENRY P. SALAMON R et le GRIM. Prise en charge des migraineux en France: coût et recours aux soins-évaluation économique de la migraine en France. *Journal d'Économie Médicale* 1993 11: 71-80

OSTERHAUS JT, GUTTERMAN DL, PLACHETKA JR. Health care resource and lost labour costs of migraine headache in the US. *Pharmacoeconomics* 1992 2: 67-76

PAYNE K. KOZMA CM, LAUWRENCE BJ. Comparing dihydroergotamine, mesylate and sumatriptan in the management of acute migraine, a retrospective cost -efficacy analysis. *Pharmacoeconomics* 1996 10: 59-71

RASMUSSEN BK, JENSEN R. OLESEN J. Impact of headache on sickness, absence and utilization of medical services: a danish population-based state. *J Epidemiol Commun Health* 1992 46: 443-446

ROIJEN LV, ESSINK-BOT ML, KOOPMANSCHAP MA, MICHEL BC, RUTTEN FH. Societal perspective on the burden of migraine in The Netherlands. *Pharmacoeconomics* 1995 7: 170-179

SOLOMON GD, LITAKER DG. The impact of drug therapy on quality of life in headache and migraine. *Pharmacoeconomics* 1997 11: 334-342

SOLOMON GD, SKOBIERANDA FG, GENZEN JR. Quality of life assessment among migraine patients treated with sumatriptan. *Headache* 1995 35: 449-454

SOLOMON GD, SKOBIERANDA FG, GRAGG LA. Quality of life and well-being of headache patients: measurement by the medical outcomes study instrument. *Head* 1993 33: 351-358

STANG PE, OSTERHAUS JT, CELENTANO DP. Migraine: patterns of healthcare use. *Neurology* 1994 44 (SUPPL. 6): 47-55

STEINER TJ. Long-term cost benefit assessment of anti -migraine drugs. *Cephalalgia* 1995 15 (Suppl. 15): 37-40

STEWART WF, LIPTON RB, SIMON D. Work related disability: results front the american migraine study. *Cephalalgia* 1996 16: 231-237

## **Aspects sociologiques**

### **Gérer la migraine : expérience, savoir et information des malades**

#### I. BASZANGER

La migraine en tant que telle a été peu étudiée par la sociologie et l'anthropologie. On peut noter trois ensembles de recherches, l'un en 1977 (Macintyre et Oldman 1977) où est envisagé le problème de la “ gestion ” de leur condition par des personnes souffrant de migraines, l'autre en 1995 (Baszanger 1995) où la migraine est abordée dans le cadre d'une étude plus large portant sur la prise en charge médicale des douleurs chroniques, et la troisième en 1996 (Forsythe 1996) où la migraine est envisagée sous l'angle de la constitution d'un système expert visant l'information des malades dans le cadre de leur suivi dans des unités de neurologie. Ce petit nombre n'indique pas un désintérêt à priori des sciences sociales pour ce sujet mais plutôt la spécificité de leur questionnement. Disons brièvement que ces dernières cherchent à comprendre les maladies et plus largement les états de santé comme des phénomènes sociaux: en interrogeant les modalités par lesquelles différentes sociétés singularisent certains états biologiques et/ou mentaux en entités morbides définies, ouvrant au statut et au rôle de malade (un même état biologique n'est pas également “ repéré ” dans toutes les sociétés et la manière dont il est catégorisé une fois identifié peut, elle aussi, varier); en interrogeant les modalités de leurs prises en charge, tant médicales qu'institutionnelles, sociales et économiques, ainsi que les conséquences de ces prises en charge sur l'expérience des individus; en interrogeant plus largement les rapports entre société et maladies entendues comme phénomène “ naturel ”. Dans cette optique, on comprend que les sciences de l'homme ne soient pas en première intention intéressées en soi par des pathologies spécifiques (dont la migraine) mais plutôt que ces entités pathologiques soient envisagées potentiellement comme des cas empiriques constituant autant de modes d'entrée possibles à leurs interrogations, hypothèses et analyses. A ce titre, la migraine doit être comprise dans un ensemble plus large de problèmes pathologiques, celui des maladies chroniques que la sociologie a tenté d'aborder globalement.

## **Un cadre général d'analyse: les maladies chroniques et leur ordre négocié<sup>1</sup>**

La sociologie de la médecine s'est particulièrement intéressée aux maladies chroniques car leurs caractéristiques principales (incertitude, durée, gestion...) dessinent une situation sociale mal définie pour tous les acteurs de la maladie, très différente de celle qui prévaut dans le cas de la maladie aiguë où les éléments du rôle du malade et de celui du médecin sont plus clairement établis. Le terme chronique recouvre des réalités très diverses mais il appelle néanmoins l'attention sur au moins deux traits communs. En premier lieu, la durée de l'affection: lorsqu'on parle d'affections ou de maladies chroniques, on parle en mois et en années; le plus souvent, dans l'état des connaissances actuelles, l'atteinte durera aussi longtemps que la vie de la personne. L'affection ne peut donc constituer - comme c'est le cas pour la maladie aiguë - une parenthèse même pénible dans la vie privée et sociale des personnes et de leur entourage. En second lieu, sur le plan médical, les maladies chroniques posent un problème de gestion de la maladie. Au schéma habituel de la maladie aiguë, symptôme-diagnostic-traitement guérison/mort, se substitue un schéma toujours ouvert, autrement dit incertain (ce dernier point a une importance considérable). A l'aboutissement que constitue la guérison, se substitue la gestion de la chronicité au quotidien (ou par périodes répétées). Le travail médical est, en un sens, mis en difficulté par les pathologies chroniques quelles qu'elles soient. Si l'objectif idéal reste de guérir, d'éradiquer l'affection, l'objectif réaliste concret est en fait de contrôler, autant que faire ce peut, son évolution ou au moins ses symptômes et leurs conséquences; ainsi prend son sens l'expression de " gestion de la maladie ".

Le malade - et c'est un point primordial - est, par nécessité, au cœur de ce travail médical de gestion. Cela impose de penser, non en termes de bonne ou mauvaise volonté des malades à coopérer, mais en termes de production de soins à laquelle participent les malades. Les efforts des malades doivent être conceptualisés comme un travail et les malades comme des acteurs incontournables de la division du travail. De plus, ce travail s'étend pour les malades au delà de l'hôpital ou de la consultation médicale, dans leur vie familiale, professionnelle et sociale, et ce, sur le long terme.

Ce constat a incité la sociologie à poursuivre ses analyses des relations médecins-malades en faisant une place beaucoup plus large à l'idée de négociation aux dépens des précédents modèles, plus simples, en termes de consensus et conflit. En effet, dans les affections chroniques, le malade doit, le plus souvent, participer activement à son traitement, acquérir un savoir et même, dans certains cas, la maîtrise de techniques assez complexes qu'il lui faut

---

**1. Pour une présentation détaillée, voir Baszanger 1986.**

appliquer sur son propre corps (diabète, dialyse, par exemple). Dans ces situations, un certain transfert de compétence s'opère du médecin au malade, tous deux se trouvent en situation plus égalitaire et le modèle de la négociation correspond mieux à ce type de relation. Plus généralement, l'intérêt de cette notion est de conduire à envisager la rencontre entre médecin et malade comme ouverte, indéterminée, chaque protagoniste pouvant en influencer le déroulement et, partant, les résultats. Le poids du médecin y demeure bien évidemment décisif du fait de sa compétence technique et de l'information qu'il détient. L'analyse des échanges linguistiques dans des consultations l'a bien mis en évidence: non seulement les médecins ont la maîtrise des réponses aux questions des malades, mais, plus fondamentalement, ce sont eux qui organisent les interactions, formulant plus de questions que les malades et orientant ainsi leurs échanges. Cependant cette situation, comme le montrent d'autres études, n'est pas figée et le malade et/ou ses proches ont certains moyens pour intervenir dans cette dynamique d'échanges. Par exemple, West (1976) analyse comment à partir de la troisième consultation les parents d'enfants atteints d'épilepsie prennent un rôle actif et orientent eux aussi, dans une large mesure, ces échanges. Médecins et parents ont alors les uns et les autres une position également forte, même si elles sont parfois conflictuelles, dans les décisions à prendre autour de l'enfant malade.

Ces interactions négociées entre médecins et malades interviennent essentiellement autour de deux activités médicales centrales: le diagnostic et le traitement. Toujours au plan général, les maladies chroniques souvent n'apparaissent pas brutalement, les symptômes initiaux peuvent être peu tranchés, rampants. Cela pose des problèmes aux malades comme aux médecins. Pour les malades, il n'est pas toujours facile de " lire " des signes relativement banaux, telle une douleur de dos ou de tête, comme d'éventuels premiers signes d'une maladie et nécessitant de ce fait une intervention médicale. Ou, inversement, un malade peut lire certains signes comme ceux d'une maladie, ce qui ne sera pas nécessairement l'avis du médecin, que dès lors il cherchera à influencer par diverses stratégies. En ce sens, il arrive parfois qu'obtenir un diagnostic constitue pour le malade un long travail <sup>2</sup>. Plusieurs manières de jouer un rôle actif sont décrites dans la littérature: d'abord, retourner sans cesse chez le médecin, obligeant ce dernier à entreprendre d'autres investigations, s'orienter vers d'autres diagnostics. Simultanément les malades peuvent rechercher d'autres médecins jusqu'à trouver " le bon médecin ", éventuellement jouant dans ce parcours un médecin contre un autre. Une troisième manière de faire est la tentative de diagnostic personnel, ce procédé est important à prendre en compte dans l'analyse d'un processus de négociation car le diagnostic du profane viole un point qui, pour l'ensemble des médecins, n'est pas négociable:

---

**2. Sur ces problèmes liés à l'obtention d'un diagnostic, voir par exemple Stewart et Sullivan 1 982.**



l'expertise diagnostique est exclusive. On a pu montrer que le malade l'apprend vite, et qu'il utilise ses informations et le savoir qu'il s'est constitué autrement: il organise ses symptômes de telle sorte qu'ils soient reconnaissables par le médecin. A ces tactiques des malades répondent dans des cas précis celles des médecins<sup>3</sup>, parfois peu pressés de donner un diagnostic qui va éventuellement plonger le malade dans l'angoisse, alors qu'il n'est guère possible de lui proposer des traitements. On peut ne pas revendiquer d'être le porteur de la mauvaise nouvelle, ou bien, le médecin peut reculer le moment de l'annonce d'un diagnostic pour diminuer, en raffinant ses observations, l'incertitude clinique qui accompagne le diagnostic d'une affection particulière. De plus, les médecins ne disposent pas toujours d'outils diagnostiques permettant avec certitude d'objectiver la maladie. Autrement dit, pour les médecins mais aussi pour les malades, le moment du diagnostic ne constitue pas nécessairement une situation simple où se répondraient connaissances et demande de connaissances.

Autour de la question des traitements se joue la gestion de la maladie. Cet objectif de gestion imposé par la limite des connaissances scientifiques disponibles, spécifie le contenu du travail médical et sa répartition entre les différents acteurs. Certaines maladies demandent aux malades d'exercer directement des fonctions diagnostiques et thérapeutiques, généralement réservées aux médecins (ainsi par exemple, le cas de l'asthme, du diabète). Mais la gestion quotidienne n'est pas cantonnée à cette dimension qu'on pourrait dire de technique médicale, elle demande de mobiliser tout ou partie des ressources potentielles d'un individu (réorganiser le temps, soupeser des possibilités d'action très différentes, redessiner son style de vie et masquer ses symptômes par un travail pour essayer de " passer pour normal "...). Face aux contraintes de la maladie et à celles du traitement, les malades doivent opérer des choix.

La littérature sociologique a amplement montré que la gestion quotidienne de la maladie se fait autant sinon plus sur des critères sociaux que médicaux<sup>4</sup>. Ainsi, les régimes et les traitements ne sont pas automatiquement acceptés par les malades qui, en fait, les évaluent dans leurs conséquences. On peut retracer quelques unes des conditions qui font qu'un régime ou un traitement sera entrepris et suivi:

- il doit y avoir confiance initiale puis prolongée dans le médecin qui prescrit le traitement;
- aucune autre personne ne doit précéder le médecin dans sa légitimité;
- il faut qu'il y ait une évidence minimum que le traitement sert à contrôler, sinon la maladie, en tout cas les symptômes;

-----  
**3. Sur ce point, voir en particulier Davis (1963) qui établit une distinction entre incertitude clinique et incertitude fonctionnelle.**

**4. On s'appuie ici sur Strauss et Glaser 1975.**

- il ne doit pas y avoir d'effets secondaires inquiétants, ceux -ci, selon la nature de l'affection, sont évalués en fonction de la maîtrise des symptômes ou de la peur des conséquences de la maladie elle-même;
- il doit y avoir une relative absence d'interférence avec les activités quotidiennes les plus importantes (celles du malade et/ou de son entourage);
- enfin, les effets positifs perçus ne doivent pas être contrebalancés par un impact négatif sur la personnalité du malade.

Autrement dit, les malades opèrent des choix par une mise en balance d'éléments divers, posant de façon sous-jacente la question de l'efficacité perçue (“ est-ce que ça marche ? ”). Cette mise en balance peut à tout moment entraîner le malade à modifier en partie ou intégralement un traitement, de même qu'elle peut l'entraîner à chercher d'autres solutions qui seront utilisées simultanément ou successivement (le recours aux médecines dites parallèles par exemple).

Quels que soient les choix opérés par le malade, la maîtrise, la gestion des symptômes dépendent, pour une large part, du suivi d'un traitement et d'un régime palliatif indiqués par le médecin. Mais le malade, parce que sa maladie est quotidienne (ou récurrente à intervalles imprévisibles) et qu'il passe plus de temps loin des médecins que près d'eux, dépend d'abord de son propre jugement. Pour pouvoir exercer ce jugement il doit, entre autres choses, apprendre le *pattern* de ses symptômes. Cette situation éclaire l'importance des questions autour de l'information et de son contenu, qui entraînent souvent, au cours des consultations, médecins et malades dans des interactions tendues, voire des conflits. C'est précisément là qu'interviennent des négociations à travers lesquelles les malades essayent de faire valoir leur propre conception de leur problème, y compris l'analyse qu'ils font de leurs facteurs causaux, alors que les médecins, de leur côté, tentent de convaincre les malades sinon de renoncer à leur système d'explication au moins de suivre activement les traitements prescrits. Ces conflits de perspectives sont favorisés, dans le cas des maladies chroniques, par la durée de l'affection, d'autant plus que l'acquisition progressive d'un savoir propre aux malades peut les entraîner à des “ stratégies d'utilisation des médecins ” qui ne sont pas en accord avec la définition que ces derniers ont de leur rôle.

### **L'expérience de la migraine**

Ce cadre général, trop brièvement résumé, permet de bien saisir le contexte dans lequel se posent, s'agissant de la migraine, les questions cruciales de l'information des malades et du suivi des traitements et, plus largement, les problèmes liés aux perceptions différentes, selon qu'on est médecin ou malade, de l'expérience des malades migraineux (comme par exemple leur rationalité éventuelle, ou encore l'existence d'un pseudo profil psychologique).

Rappelons, d'une façon volontairement schématique, quelques éléments mi nimaux sous-tendant les rapports médecins-malades dans le cas de la migraine afin de disposer d'une grille pour appréhender leurs interactions et leurs perspectives. D'abord, il est important de souligner que, même si les connaissances médicales sur les migraines sont nombreuses, elles n'offrent pas un modèle explicatif unique et clos. S'agissant de la survenue des crises, on dispose d'une variété d'explications débouchant sur des modalités de prise en charge diverses. On peut, dans le cadre de cette présentation et en suivant Macintyre et Oldman (1977), les regrouper selon deux grandes catégories: l'une qu'on pourrait appeler explication au niveau " personnel/social ", l'autre, explication au niveau " physique ". Dans le premier cas, on attribue la migraine à des traits de personnalité ou à des éléments de mode de vie (personnalité obsessionnelle, personne intelligente et sensible, stress et anxiété, conflits intra-psychiques...). Dans l'autre cas, et on en trouvera large ment la trace dans ce rapport, sont impliquées des dimensions neurophysiologiques, biologiques, génétiques (toute une liste de phénomènes impliqués, allant des hormones à l'ingestion de certains aliments, en passant par l'exposition à la lumière). A ces derniers vient s'ajouter la notion de " prédisposition ou terrain familial ".

Les traitements possibles, pour les qualifier grossièrement, sont de deux ordres, traitements dits préventifs ou de fond et traitements de crise. Recoupant la classification causale décrite par Macintyre et Oldman, ils peuvent être présentés en 4 grands types:

	<b>personnel/social</b>	<b>physique</b>
<b>Préventif</b>	ex : psychothérapie, éviter le stress, changer les routines	ex : sédatifs, antidépresseurs, vasoconstricteurs, hormones, évitement de certains aliments...
<b>Contrôle</b>	ex : retrait de la vie sociale, repos...	ergotamine, aspirine, chaud, froid...

Les traitements prescrits, de même que les méthodes préférées par les personnes pour faire face, peuvent être vus comme relevant d'une case ou d'une autre. Le choix de cases particulières par les médecins mais aussi par les malades dépend, non seulement de l'efficacité et de la dimension pratique perçues des différentes formes de traitements, mais aussi d'une évaluation morale de ces traitements. Autrement dit, l'adoption d'une explication privilégiant tel ou tel facteur déclenchant ou prédisposant aussi bien que le choix des traitements sont également affaire de morale. L'article de Macintyre et Oldman illustre ce point en contrastant l'expérience des deux auteurs, d'une part, un père de famille régulièrement employé dans une position de haut statut et, d'autre part, une jeune femme non mariée passant par les différentes étapes d'une carrière universitaire. Chacun reçoit des explications et des prescriptions médicales très différentes, reposant sur la lecture

de ces deux états sociaux. Dans le premier cas, médecin et malade s'accordaient sur cette lecture, alors que dans le second ils s'opposaient activement sur l'interprétation qui liait migraine et situation sinon déviante au moins non conforme au rôle social usuel de jeune femme mariée et mère de famille. Les méthodes choisies pour faire face et celles choisies pour traiter peuvent donc diverger quant à l'évaluation des facteurs causaux et des solutions associées.

Pour appréhender l'expérience de la migraine, il faut se souvenir qu'elle pèse sur la vie des personnes atteintes d'au moins deux manières: par la détresse et l'inconfort provoqués par la crise; du fait de la conscience d'une crise comme une possibilité toujours présente qui influence la manière d'organiser la vie quotidienne. Face à cette situation, les personnes doivent construire des recettes pour minimiser non seulement la douleur mais aussi la durée de l'attaque, son interférence sur leurs propres activités et celles des autres, l'embarras provoqué et les dangers possibles. Etre capable de " faire face " signifie posséder un savoir avec lequel comprendre et gérer deux zones de problèmes:

- être capable de reconnaître une crise de migraine pour ce qu'elle est, voir comment elle interfère sur les routines quotidiennes et éviter celles de ses habitudes que l'on relie au déclenchement de la crise;
- être capable de traiter les épisodes de crise de façon à minimiser la détresse physique et sociale qu'ils causent.

Autrement dit, la migraine est un phénomène toujours présent, en arrière plan de la vie quotidienne, et qui ne pèse pas seulement au moment des crises. Cela explique qu'une personne atteinte de migraine élabore ses propres théories de la migraine en se fondant sur l'expérience d'une vie de crises et des habitudes sociales qui y sont liées. Le fait important à noter est, ici, que théoriser sur sa migraine constitue, de la part du malade, une tentative continue d'inscrire la migraine dans sa propre biographie, de la voir comme un trait ordonné de sa vie. A l'inverse, le médecin, à travers les multiples malades qu'il voit, tente d'appréhender la migraine " pour ce qu'elle est ", c'est-à-dire d'exclure les variations liées aux biographies individuelles. Cependant, il faut le souligner, même s'il est logique que le point de vue du médecin diverge de celui du malade, ils ne peuvent être envisagés totalement indépendamment l'un de l'autre. Les médecins apprennent des malades, et vice versa.

### **Carrière de personnes souffrant de migraine**

La gestion d'une vie avec des migraines est sous-tendue par l'acquisition d'un savoir qui s'élabore au cours d'une série de phases particulières liées au fait de

ressentir la douleur, de l'identifier comme migraine et, finalement, d'acquérir un répertoire de méthodes, elles-mêmes évolutives, pour y faire face. Toutes les personnes souffrant de migraines passent par ces phases. Le contenu du répertoire change au cours des années, à travers une série de stades qui, selon les moments, font porter l'accent sur l'une des manières d'envisager la migraine (comme nous les avons résumées dans le tableau ci-dessus). Le passage de l'une à l'autre n'obéit à aucun ordre prédéterminé et l'ensemble constitue la carrière spécifique d'une personne souffrant de migraines. Nous allons d'abord présenter ces trois phases types, avant d'aborder la question plus particulière du savoir des malades.

### **Phase anonique**

C'est la phase de début de la migraine, lorsque, au moins au cours de la première crise, la personne ne sait pas ce qui lui arrive. Sa durée dépend de la présence/absence d'une personne (que l'on désigne le plus souvent comme personne ressource) pouvant identifier le problème. Le plus souvent il s'agira d'un membre de l'entourage, quelquefois un médecin (mais en règle générale le médecin intervient ultérieurement). Le fait de disposer ou non d'un entourage qui peut lire rapidement la situation colore l'ensemble de la carrière d'une personne souffrant de migraines. Il y a donc deux cas de figures possibles:

- Pas de personne ressource, la phase anonique peut alors être longue; elle s'accompagne de possibles bouleversements significatifs de la vie quotidienne, lesquels, éventuellement, laisseront des traces à long terme sur les rapports à la migraine et inciteront à considérer la migraine plutôt comme une maladie requérant une attention médicale particulière. Il y a en quelque sorte “ médi calisation ” de la migraine.
- Une personne de l'entourage donne immédiatement une information et une première identification du problème, la phase anonique est courte, voire s'ouvre immédiatement sur la phase suivante. La tendance est alors de prendre l'événement comme un fait relativement ordinaire avec lequel il faut se débrouiller. Le recours fait plus appel à l'entourage qu'à la médecine. Il y a en quelque sorte “ normalisation ” de la migraine.

Ici, il faut noter que l'existence de cette double entrée dans la maladie migraineuse peut expliquer le pourcentage élevé retrouvé dans les enquêtes de personnes souffrant de migraine qui ne consultent pas.

### **Phase d'identification**

Cette phase recoupe souvent la première phase pour ceux qui ont vu leur migraine très rapidement définie. Pour les autres, intriguée avec la phase d'anomie,

elle est souvent caractérisée par une succession de diagnostics négatifs, le diagnostic final étant alors reçu comme un “ ce n'est qu'une migraine ”, à coloration plutôt négative.

- Pas de personne ressource: parallèlement à la durée de la première phase, le processus d'apprentissage est, lui aussi, long. Il passe en grande partie par la profession médicale laquelle, cependant, donne peu de méthodes pratiques pour “ faire face ”. Une conséquence de cet état de fait est la nécessité forte de devoir chercher des connaissances un peu partout pour constituer des savoirs utiles. Les savoirs élaborés alors par ces malades peuvent donc différer beaucoup entre eux et, surtout, différer de ceux qui sont constitués dans des relations avec des personnes qui souffrent déjà de migraine, comme c'est le cas pour les malades dans le cas de figure suivant.
- Existence d'une famille/personne ressource: le processus d'apprentissage est de nature didactique, du type recevoir et partager “ un savoir empirique ”, une sagesse, sur l'étiologie et les méthodes pour “ faire face ”. Autrement dit, les symptômes sont d'abord interprétés dans l'environnement proche et les nouvelles connaissances y sont discutées, puis éventuellement intégrées.

D'une manière générale, la façon de considérer “ sa ” migraine varie en fonction des personnes rencontrées et des médecins consultés ainsi que du cadre de référence de chacun d'entre eux; cela influence l'adoption d'une stratégie pour faire face à la maladie migraineuse. A la fin de la période d'identification et dans la période suivante, les personnes testent les hypothèses proposées, les solutions adoptées s'organisent ainsi progressivement en un savoir spécifique (cf. infra).

### **Phase de gestion au long cours: le malade expert**

Une fois acquise la définition en termes de migraine, la carrière des personnes au cours de la vie va passer par des stades différents de réflexion et de gestion. Selon les moments, l'accent portera plus sur une définition en termes physiques ou en termes personnels/sociaux, ouvrant sur une tentative de prévention (action sur mode de vie) ou de traitement physique. Le choix d'une inflexion ou d'une autre dépend d'un mélange entre informations reçues, définition morale, dimensions pratiques et efficacité perçue.

Les informations disponibles viennent à la fois de facteurs fortuits et d'une quête active, s'appuyant selon les cas sur des médecins, des associations de malades, des rencontres, la littérature technique... De plus, la fréquence et la sévérité des crises, en changeant avec le temps, peuvent modifier la saillance des problèmes et affecter les recherches d'information et la gestion même de la migraine.

Le savoir des personnes souffrant de migraine se constitue donc au fil du temps, c'est avant tout un savoir pratique, en ce sens qu'il lie la prévention et

les traitements au contexte particulier d'une personne. Les personnes deviennent, si l'on peut dire, des experts, leur savoir servant de point d'appui à l'utilisation des ressources matérielles couramment disponibles.

La première caractéristique de ce type de savoir est *d'être forgé dans une expérience directe* des crises de migraine. Chacun élabore ses propres théories de la migraine dont l'objectif est d'abord d'être utilisées pour éviter, prédire ou améliorer les crises. En d'autres termes, c'est un savoir qui est à la fois personnel et pratique. C'est " ce que je sais sur ma migraine " et non pas " ce que l'on sait ". De cette dimension liée à l'expérience découle une seconde caractéristique: *ce savoir est un savoir construit et non reçu*. Les malades n'acceptent pas passivement un savoir universel, pas plus qu'ils ne le mettent en application. Chacun sélectionne et interprète des événements au cours d'une vie de rencontres tant avec des médecins qu'avec d'autres personnes souffrant de migraines, voire avec de simples observateurs. Il est clair que " ce que l'on sait " est une source d'information importante, néanmoins le savoir médical tend à subir toutes sortes de transformations lors qu'il est intégré à " ce que je sais ". A bien des égards, le savoir des malades est proche d'un savoir de sens commun, distinct, donc, d'un savoir théorique. Cela suggère un autre trait propre à ce savoir: il est *relativement à l'abri du doute*. La profession médicale se bat pour mettre au jour une étiologie de la migraine mais ce n'est pas le souci principal des malades qui, s'ils arrivent à se débrouiller de leurs propres crises, n'ont guère besoin de plus de validation ou d'objectivité. On peut résumer ce point en une formule: les médecins avant tout traitent la migraine, les personnes atteintes lui font face.

Dans cette phase de croisière, les malades - au moins la plupart - revendiquent nettement un fait: leur savoir est supérieur à celui de chaque médecin particulier. Cela a évidemment d'importantes conséquences sur les relations entre médecins et malades. Tout d'abord, pour les malades, la migraine est un mode de vie alors que pour les médecins, elle s'apparente plus à une sérieuse indisposition. Par ailleurs, si les neurologues ont le plus souvent affaire aux situations les plus sérieuses, le fardeau de la gestion au quotidien revient, pour une large part, aux médecins généralistes. Comme les crises sont relativement courtes, ces derniers en sont rarement témoins. Les personnes les décrivent après coup, la plupart n'informent d'ailleurs pas leur médecin de ce qu'elles croient savoir sur les éléments qui entourent leur crise et sur leur manière de les gérer. Certaines d'entre elles ne consultent même pas de médecin du tout. Ce cadre structurel explique que chaque protagoniste conserve " sa théorie préférée ", tout étant dès lors en place pour qu'apparaisse une tension, voire un certain conflit de perspectives: la personne souffrant peut ressentir son savoir comme supérieur à celui de son médecin alors que ce dernier peut penser que son savoir, plus scientifique et abstrait, est en fait supérieur. L'expertise présumée du malade défie là le rôle professionnel du médecin et son autorité d'expert.

Reste alors une question : pourquoi les malades à ce stade consultent -ils ? Souvent, c'est parce que ce sont les médecins qui contrôlent l'accès aux médicaments, ils sont alors " utilisés " comme dispensateurs de médicaments, ce qui entre, là encore, en conflit avec leur savoir et leur rôle. Dans ce cas précis, les malades sont alors souvent perçus comme " dérangeants ", ne serait-ce que par leur refus d'adopter le rôle du malade et de s'en remettre à l'avis du médecin.

Signalons que lorsque quelque chose se grippe, que les modes de gestion mis en place s'affaiblissent ou perdent de leur efficacité, la porte s'ouvre pour la transformation de la migraine en céphalée chronique quotidienne.

### **Information des malades et suivi des traitements**

L'existence d'un savoir construit progressivement par les malades et non pas passivement reçu, telle qu'on vient de le présenter, éclaire déjà un des points fondamentaux pour aborder le problème de l'information. En effet, lorsqu'on aborde la question de l'information des malades, il est raisonnable de partir du constat que ceux-ci ne manquent pas structurellement de connaissances, mais que les connaissances qu'ils ont sont d'une nature différente de celles des médecins.

Une série de textes (Forsythe 1995, 1996) sur la production d'un système expert visant à donner des informations avant la première consultation puis au cours du suivi en neurologie, nous apporte des données précieuses pour comprendre comment poser cette question de l'information et du suivi des traitements.

Les anthropologues conviés à participer à l'élaboration de ce système expert ont, dans un premier temps, reconstruit les présupposés qui sous-tendaient l'approche médicale de cette question de l'information. On peut les résumer ainsi:

- les médecins ont des connaissances très étendues sur la migraine;
- les personnes souffrant de migraine ont besoin de ce savoir pour pouvoir gérer leur état, autrement dit, ils ont des besoins d'information non satisfaits;
  - ces besoins d'information contribuent à ce que les médecins perçoivent comme une faible " compliance ": si les malades avaient plus de connaissances sur la migraine, leur compliance augmenterait;
- améliorer la compliance des malades permettrait d'obtenir un traitement réussi de leur état;
- les médecins n'ont pas le temps de fournir aux malades de longues explications et sont susceptibles dans le futur d'en avoir encore moins;



• le problème à résoudre est donc celui de l'accès insuffisant à l'information médicale qui provient de ce manque de temps médical; la solution est le développement d'un système experts.<sup>5</sup>

Cependant, ces présupposés ne vont pas de soi. Les enquêtes effectuées par observation de consultations et entretiens avec des malades, font ressortir que:

- les malades ne manquent pas de savoir mais que les connaissances qu'ils ont ne sont pas d'ordre biomédical;
- effectivement, ils souhaitent de nombreuses informations mais sur un large éventail de sujets. Le problème ici est, pour une part, celui de la traduction d'un savoir médical formel sur la migraine et ses traitements en informations que les malades pourraient, selon leur souhait, appliquer dans leurs propres vies;
- l'explication par le manque de temps n'est pas satisfaisante. Dans la plupart des consultations suivies dans cette étude (comme dans d'autres), on constate que s'il y a beaucoup de questions posées directement par les malades ou qui affleurent dans leurs propos, les médecins fournissent peu de matériels explicatifs, et que les malades ont peu d'occasion de le demander. De plus, lorsque les malades essayent de parler de leurs propres interrogations, les médecins semblent ne pas les "entendre" ou mettent en place des tactiques d'évitement (l'usage de la plaisanterie étant la plus courante).

Il ne s'agit pas ici de faire une critique de l'écoute des médecins mais d'essayer de mieux cerner ce que sont les éventuels besoins d'information des malades tels qu'eux mêmes les formulent. Ce problème est évidemment essentiel pour construire un système expert. Après avoir analysé le contenu des entretiens et des consultations, une liste hiérarchisant les grandes zones d'interrogations des malades a pu être établie. Ces interrogations sont regroupées en 5 classes:

- 1 - Est-ce que c'est grave ? Qu'est-ce qui va m'arriver ? (interrogation sur tumeur au cerveau, attaque cérébrale...)
- 2 - Quelle relation ces crises ont-elles avec ce que je sais sur mon corps et sur ma vie ? (habitude alimentaire, rythme de sommeil, cycle menstruel...)
- 3 - Que dois-je faire ? Comment cela va-t-il affecter ma vie quotidienne ? (mon emploi du temps, ma capacité à conduire...)
- 4 - Pourquoi cela m'arrive-t il ? (allergie, hérédité...)
- 5 - Qu'est-ce que la migraine en général ? Comment fonctionnent les médicaments ?

Il est intéressant de noter que le besoin d'un savoir formel sur la migraine arrive après les questions en rapport avec l'expérience des personnes.

---

**5. Il faut noter que, dans ce même cadre de raisonnement, on pourrait en imaginer d'autres comme, par exemple, la mise en place d'une " journée de la migraine le.**

Ce constat conduit à s'interroger sur les manières possibles de nouer les interactions avec les malades. En effet, ces travaux insistent tous sur la nécessité de développer ce qu'ils appellent un *processus d'enrôlement* dans les consultations et, pour y réussir, sur le recours à un *langage inclusif*. Autrement dit, il faut d'abord répondre aux questions les plus sensibles pour les malades et s'assurer que ces questions sont sinon closes au moins bien éclaircies. Cela constitue la voie d'accès pour aborder ultérieurement la question des traitements. L'en semble de la consultation doit s'appuyer sur une manière d'enrôler le malade en lui faisant une place à lui dans les énoncés, reconnaissant explicitement ses compétences (par exemple, mentionnons l'utilisation de phrases inclusives, du type " comme vous savez... ", suivies de l'information).

Pour conclure, il faut soulever la question du contexte d'incertitude médicale qui accompagne toute prise en charge de migraine. Le choix d'un traitement chimique, ses doses efficaces, sa durée d'utilisation sont loin d'être strictement codifiés et d'usage automatique. Plus important encore, trouver pour chaque personne un traitement adapté relève d'un processus de type essai-erreur auquel les malades sont peu préparés de la part d'une médecine " scientifique ". Les phénomènes d'incompréhension, de lassitude, de négociation peuvent ici jouer pleinement. Plus particulièrement, mal expliqué, cet inévitable tâtonnement thérapeutique vient se heurter aux modes de gestion développés par les malades, les éloignant parfois des cabinets médicaux ou les conduisant à " utiliser " les médecins comme prescripteurs des traitements qu'ils ont déjà éprouvés pour eux mêmes.

## RÉFÉRENCES

- BASZANGER I. Les maladies chroniques et leur ordre négocié. *Rev Fr Sociologie* 1986 27: 3-27
- BASZANGER I. *Douleur et médecine. La fin d'un oubli*. Le Seuil, Paris, 1995
- DAVIS F. *Passage through crisis*. Bobbs-Merril, Indianapolis, 1963
- FORSYTHE D. Using ethnography in the design of an explanation system. *Expert Syst Appl* 1995 8: 403-417
- FORSYTHE D. New bottles, old wine: hidden cultural assumptions in a computerized explanation system for migraine sufferers. *Med Anthropol Q* 1996 10: 551-574
- MACINTYRE S. OLDMAN D. Coping with migraine. In A Davis, G Horobin (Eds): *Medical Encounters*. Croom Holm, London, 1977, pp. 55 -71
- STEWART D, SULLIVAN T. Illness behavior and the sick role in chronic disease: The case of multiple sclerosis. *Soc Sci Med* 1982 16: 1397-1404
- STRAUSS A, GLASER B. *Chronic illness and the quality of life. C.V.* Mosby Co, St Louis, 1975
- WEST P. The physician and the management of childhood epilepsy. In M Wadsworth, D Robinson (Eds): *Studies in everyday medical life*. Martin Robinson, London, 1976

## 9

# Étude de la qualité de vie des migraineux

P. MICHEL, P. HENRY

L'objectif de ce chapitre est de présenter les outils de mesure de la qualité de vie utilisés dans la migraine, les résultats qui ont été obtenus dans trois de nos projets et de discuter l'importance de considérer la qualité de vie comme critère de jugement prépondérant dans les travaux d'évaluation.

## Échelles de mesure de la qualité de vie

### Définition de la qualité de vie

Cette notion est actuellement suffisamment utilisée dans la vie courante pour que chacun puisse intuitivement en concevoir une définition (capacité à profiter des loisirs, des joies d'une vie familiale, des satisfactions obtenues dans le travail...). En ce qui concerne la qualité de vie liée à la santé (*health-related quality of life*), on conçoit que toute maladie altère la qualité de vie au sens large. Pour certaines maladies chroniques invalidantes (polyarthrite rhumatoïde, par exemple), il est simple d'imaginer comment certaines incapacités physiques peuvent en elles-mêmes diminuer la qualité de vie. Mais on sait qu'à incapacité égale, la qualité de vie ressentie peut être très différente d'un malade à l'autre. Mesurer la symptomatologie physique n'est donc pas suffisant. Il est plus difficile de mesurer comment les conséquences psychologiques et sociales influent sur la qualité de vie.

Walker et Rosser ont défini, en 1987, la qualité de vie comme un concept concernant des caractéristiques et incapacités physiques et psychiques qui influent sur la capacité d'un individu à “ fonctionner ” et à en retirer une satisfaction. Mesurer la qualité de vie consiste à mesurer les incapacités et invalidités et la façon dont l'individu les vit.

Classiquement, le concept de qualité de vie est principalement utilisé dans les évaluations médico-économiques pour calculer des ratio coût -utilité. Dans la

migraine, il n'a pas été utilisé dans ce cadre mais pour décrire les conséquences de la maladie et, dans des essais thérapeutiques ouverts, comme critère de jugement (Dablof 1995; Jhingran *et al.* 1996; Mushet *et al.* 1996; Solomon *et al.* 1995).

### **Échelles de qualité de vie génériques dans la migraine**

Elles peuvent être utilisées pour mesurer la qualité de vie liée à la santé, quels que soient les problèmes de santé de la population étudiée. Elles s'opposent en cela aux échelles spécifiques qui ont pour objectif de mesurer la qualité de vie de sujets atteints d'un problème de santé particulier. Les échelles génériques permettent de comparer la qualité de vie en fonction des pathologies. Moins sensibles que les échelles spécifiques, elles sont moins pertinentes pour mesurer l'impact d'interventions sur une maladie donnée.

Dans la migraine, toutes les études publiées ont utilisé la Medical Outcome Study Short Form, à l'exception d'une seule (Passchier *et al.* 1996). Ce questionnaire comprend deux versions, une longue de 36 items (SF36) et une courte de 20 items (SF20).

La SF36 est sans doute l'échelle de qualité de vie générique la plus utilisée dans le monde (Ware et Sherbourne 1992). Elle a été traduite et validée en français dans le cadre du projet IQOLA (International Quality of Life Assessment project) (Aaronson *et al.* 1992) par D. Bucquet, puis par Leplège et coll. (1995).

La MOS SF36 est une échelle auto-administrée qui comprend 8 sous échelles de la qualité de vie liée à la santé: l'activité physique, les limitations liées à des problèmes physiques, la santé psychique, les limitations liées à des problèmes émotionnels, les relations sociales, la vitalité, la douleur physique, la perception générale de l'état de santé. La durée moyenne de son remplissage est de 10 minutes. Chaque sous-échelle donne un score compris entre 0 (le moins bon) et 100. Il n'y a pas de score global. Quant à la SF20, elle a été utilisée dans deux études discutables au plan méthodologique car les scores des migraineux n'ont pas été comparés à des témoins souffrant d'autres pathologies mais aux données de la littérature.

### **Échelles spécifiques dans la migraine**

#### **Qualité de vie migraine (QVM)**

Ce questionnaire (Richard *et al.* 1993) a été élaboré et validé en France. Il comprend trois axes, physique, psychologique et social. Un score global est calculé. Il varie entre 0, correspondant à la plus mauvaise qualité de vie, et 100

## Questionnaires en langues étrangères

### **Migraine-specific quality of life *measure* (MSQOL)**

Développée aux États Unis (Wagner *et al.* 1996, questionnaire dans l'article), cette échelle de 35 items a été validée comme auto-questionnaire. Les questions se rapportent à la période entre les crises, sans référence à une période de temps. Le format de réponse est de type échelle de Likert à 4 modalités. Un score global compris entre 0 (le plus mauvais) et 100 est calculé. Son élaboration a suivi les étapes classiques (recherche des items par interview de 25 individus et d'un *focus group*, choix de 35 items puis analyse critique par 20 mi graineux). La validité de contenu (aptitude de l'échelle à couvrir toutes les dimension de la qualité de vie) a été étudiée selon une approche structurée. La validité de construit (corrélation entre les scores et des variables de sévérité, intensité, durée, symptômes associés et gêne fonctionnelle) a été testée par rapport à la SF36 et en étudiant l'association entre le score global et le niveau de sévérité des crises. La fiabilité a été étudiée en faisant un test retest à 3 semaines (coefficient intra-classe: 0,9) et en calculant l'homogénéité interne (coefficient alpha de Croubach: 0,92).

### **Quality of life *headache* in youth (QLH-Y)**

Développée en néerlandais, cette échelle est destinée aux adolescents âgés de 12 à 18 ans souffrant de céphalées chroniques (Langeveld *et al.* 1996, questionnaire disponible sur demande aux auteurs). Elle est constituée de 69 questions portant sur la semaine précédente. Le format de réponse est de type échelle de Libert à 4 modalités, ainsi que 2 échelles analogiques visuelles. Six axes ont été déterminés. La méthode d'élaboration est analogue à celle de la MSQOL. La validité de construit a été faite par comparaison avec les réponses d'un parent à un autre questionnaire. La fiabilité a été étudiée en faisant un test retest à 1 semaine et à 6 mois et en calculant la consistance interne pour chaque axe.

### **The 24 hour migraine specific qualité of *liée* questionnaire (MqolQ)**

Développée aux États Unis (Hartmaier *et al.* 1995; Santanello *et al.* 1995, questionnaire dans l'article), cette échelle a pour objectif de mesurer la qualité de vie des migraineux pendant les 24 heures après une crise. Elle comprend 15 items, trois par axe. Les questions sont formulées comme suit: " dans les 24 heures après votre première prise de médicament,... ". Le format de réponse est une échelle de Likert à 7 modalités de réponse. L'élaboration du questionnaire a, elle aussi, comporté les phases de revue de la littérature et interrogatoire de migraineux (101 questions), puis réduction du nombre de questions en demandant à un autre groupe de migraineux de classer les questions par ordre de fréquence et niveau de gravité. La validation a été faite sur 138 migraineux. L'homogénéité (coefficient alpha de Cronbach: 0,74 à 0,95 sur les axes), la validité de construit, la validité prédictive (comparaison de scores entre sujets ayant pris un seul versus plusieurs

médicaments, entre crises avec amélioration versus sans amélioration, entre crises avec récurrence versus sans récurrence) et la sensibilité au changement (comparaison entre les scores pendant et en dehors des crises, chaque sujet étant son propre témoin) ont été étudiées.

## **Études françaises**

Le diagnostic de migraine utilisé dans les trois études reposait sur un algorithme diagnostique constitué sur la base de la définition de l'International Headache Society (Headache Classification Committee 1988) et validé sur un échantillon de céphalalgiques proches de la population générale (Michel *et al.* 1993).

### **Étude GRIM**

En 1990, le Groupe de recherche interdisciplinaire sur la migraine, regroupant essentiellement les services de neurologie des Professeurs Boussier, Chazot et Henry, l'Unité 330 INSERM (Prs. Salomon et Dartigues), le CEF88 12 INSERM (Dr. Bucquet) et l'URA 931 CNRS (Pr. Duru), a mené une enquête épidémiologique en population générale ayant pour objectifs de mesurer la prévalence de la migraine, la consommation médicale et les répercussions sur la qualité de vie (Henry *et al.* 1993). Un échantillon de 340 migraineux “ sûrs ”, 283 migraineux “ possibles ” et 210 céphalalgiques non migraineux a été répertorié au sein d'un échantillon de 4 204 sujets, représentatifs de la population générale en ce qui concerne l'âge, le sexe, la profession et le lieu d'habitation (méthode des quotas). Nous avons élaboré des items correspondant à trois périodes (critique, post-crise et entre les crises) à partir d'une série d'entretiens menés par un psychologue sur une douzaine de sujets céphalalgiques. Une centaine d'items ont été confrontés aux données de la littérature et discutés avec les experts cliniciens du GRIM quant à leur pertinence. Un questionnaire de 61 items a été administré aux 833 sujets de l'échantillon. Cette étude a permis de construire et de valider trois échelles de qualité de vie liée à la migraine, une pour chaque période. Elle sert de base également à l'élaboration d'un questionnaire plus succinct, le QVM (Richard *et al.* 1993). Pour l'ensemble des items utilisés, le score moyen des migraineux “ sûrs ” est moins bon que celui des migraineux “ possibles ”, qui est lui-même inférieur à celui des céphalalgiques non migraineux. Cette différence est plus grande pour la période critique. Pour les deux autres, nous avons montré que le diagnostic n'explique qu'une faible part de la variance de l'échelle correspondante. Cela signifie que, en dehors des périodes de crise, les migraineux ont une moindre qualité de vie, mais que celle-ci n'est pas uniquement liée au fait d'être migraineux. Parmi les explications possibles, nous savons que les migraineux ont une comorbidité supérieure (Michel *et al.* 1996), notamment en ce qui concerne l'anxiété et la dépression (Merikangas *et al.* 1990; Breslau et Davis 1992).

## Étude Hemicrania

L'étude Hemicrania est un projet de recherche sur les conséquences économiques de la migraine en termes de coûts directs et indirects liés à la maladie et de qualité de vie utilisant la MOS SF36 et le QVM (Michel *et al.* 1997). Le recueil de données a commencé en 1992 dans la cohorte GAZEL, cohorte de 20 000 employés, alors âgés de 38 à 53 ans, de l'entreprise EDF GDF. Nous avons tiré au sort 2 500 céphalalgiques et 2 500 non-céphalalgiques dans cette cohorte en stratifiant sur le sexe (parité des sexes). Parmi eux, 1 991 céphalalgiques (taux de réponse: 82 %) et 1 757 non-céphalalgiques (taux de réponse: 70 %) ont rempli le rapport à l'échantillon issu de la population générale (étude GRIM), ces migraineux étaient plus âgés et présentaient des crises moins sévères. Les scores questionnaire SF36. Parmi les 1 991 céphalalgiques, 989 étaient migraineux. Par du SF36 standardisés sur l'âge et le sexe des migraineux ont été comparés à ceux des céphalalgiques de tension, des autres céphalalgiques et de non céphalalgiques. Le groupe " autres céphalalgiques " comprenait de façon majoritaire des sujets souffrant de céphalées mixtes, c'est-à-dire de crises de migraines associées à des céphalées de tension. Les migraineux n'étaient pas différents du groupe " autres céphalalgiques ", sauf pour la sous échelle douleur (Fig. 9-1). En revanche, la qualité de vie des migraineux était inférieure à celle des céphalalgiques de tension sur presque toutes les sous-échelles. La différence entre migraineux et non-céphalalgiques était encore plus grande, hautement significative sur toutes les sous-échelles.

Dans une seconde analyse, nous avons recherché les sous-échelles les plus discriminantes entre les groupes diagnostics. Pour étaler au maximum le spectre du continuum de gravité des céphalées, nous avons scindé le groupe des migraineux en deux sous-groupes, les migraineux dits sévères et les non sévères. Le critère de sévérité était, en l'absence de définition validée, le fait de ne pas être soulagé par les traitements. Les quatre groupes étaient donc les migraineux sévères, les autres migraineux, les céphalées autres, les céphalées de tension et les non-céphalalgiques. Le score des sous-échelles a été comparé entre les groupes par analyse de variance à un facteur, en faisant des comparaisons deux à deux selon la méthode de Student-Newmann Keuls. Nous avons ainsi pu regrouper les moyennes qui n'étaient pas différentes et isoler les moyennes différentes des autres. Ces analyses ont été menées séparément chez les hommes et les femmes pour deux raisons, la modalité d'échantillonnage et le fait que la qualité de vie chez les migraineux est inférieure chez les femmes. Les scores statistiquement différents entre chacun des cinq groupes concernaient les sous échelles " limitatives liées aux problèmes physiques " et " douleur ". Ce dernier résultat est en faveur de la pertinence de la définition de la sévérité que nous avons utilisée, d'une part, et il contribue à valider, d'autre part, le SF36 comme mesure de qualité de vie dans la migraine.

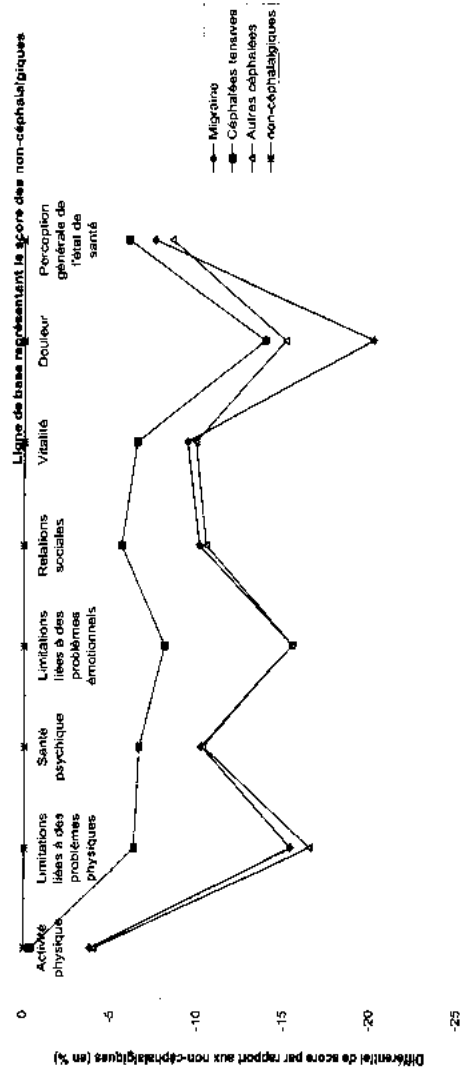


Fig. 9-1 Comparaison des scores moyens du questionnaire SF36 en fonction du type de céphalées. Étude HémiCrania



Chez les hommes, la sous-échelle “ relations sociales ” permet également de discriminer les cinq groupes. Dans les autres sous-échelles, on observe un regroupement des céphalalgiques d'une part et des non -céphalalgiques.

Le score du QVM est lui aussi meilleur chez les hommes que chez les femmes dans tous les groupes diagnostics, cette différence étant maximale chez les migraineux sévères. Cette échelle étant spécifique des céphalées, elle n'a pas été remplie par les non-céphalalgiques.

Chez les hommes, le score global permet de séparer trois groupes, les migraines sévères, autres migraines et autres céphalées, et céphalées de tension. Chez les femmes, le score moyen des deux premiers groupes n'est pas différent.

**Tableau 9-1 Score global au QVM en fonction du type de céphalée et du sexe (moyenne et écart-type)**

	Migraines sévères (N = 504)	Autres migraineux	Autres céphalalgiques (N = 352)	Céphalalgiques de tension (N = 652)	p (test global)
<b>Hommes</b>	79,3 (16)	86,7 (13)	87,5 (14)	91,2 (11)	< 0,0001
<b>Femmes</b>	70,1 (18)	82,9 (15)	80,2 (18)	89,9 (12)	< 0,0001

### Étude Mig-Access

Le diagnostic de migraine a été fait dans un échantillon représentatif de la population française de 6 000 foyers (méthode des quotas). Parmi eux, 4 802 (80 %) ont répondu, soit 9 411 sujets. Dans cet échantillon, 650 migraineux et 650 témoins n'ayant pas de céphalées chroniques, appariés sur l'âge, le sexe et le statut professionnel, ont été tirés au sort (Michel *et al.* 1996). Ils ont rempli un agenda pendant trois mois, de mai à juillet 1995. Pour garantir la qualité des données, nous n'avons inclus que les sujets ayant rempli au moins 80 des 90 jours de suivi. L'échantillon final se composait de 385 (59 %) migraineux et 313 (48 %) témoins. Il n'y avait pas de différence statistique entre les répondants et les non répondants sur l'âge, le sexe, le nombre de comorbidités, la profession et la couverture sociale dans les deux groupes. Les migraineux et les témoins n'étaient pas différents sur l'âge, le sexe, la profession, la couverture sociale et le lieu d'habitation. La comorbidité était supérieure chez les migraineux (moyenne 2,2; écart-type 1,38 versus 1,85, 1,05 chez les témoins;  $p < 0,0001$ ). Le nombre total de jours de suivi chez les migraineux était de 35 805, soit 98 équivalents-années. Il était de 29 109 chez les témoins, soit 80équivalents-années. La proportion de journées avec céphalées était de 12 % chez les migraineux, 2 % chez les témoins. Le nombre moyen de périodes de céphalées était respectivement de 7,7 et 2,2.

A la fin de chaque mois de la période de suivi, chaque sujet a rempli le SF36.

L'analyse a consisté à comparer la qualité de vie des migraineux pendant et en dehors de leurs crises, et à comparer leur qualité de vie pendant ces deux périodes avec celles des témoins. Pour des raisons techniques, nous n'avons pas mesuré deux scores, les limitations liées à des problèmes physiques et la perception générale de l'état de santé.

Au total, les migraineux ont rempli 1 155 questionnaires SF36, 122 pendant un jour avec céphalées et 1 033 en dehors. Les témoins ont rempli au total 936 questionnaires SF36, respectivement 11 et 928. Les migraineux, pendant et en dehors des jours avec céphalées, ont toujours, et sur tous les scores, des moyennes très inférieures à celles des témoins (Tableau 9-II).

**Tableau 9-11 Scores moyens (écart-type) des migraineux et des non-céphalalgiques appariés sur l'âge, le sexe et le statut professionnel, en fonction de la présence de céphalées chroniques**

	Migraineux		Témoins	
	Avec céphalées	Sans céphalées	Avec céphalées	Sans céphalées
<b>Activité physique</b>	72,3 (33,0)	80,8 (30,8)	88,6 (23,3)	87,8 (27,2)
<b>Santé psychique</b>	59,2 (17,6)	67,8 (17,8)	68,0 (20,5)	74,1 (17,1)
<b>Limitations liées à des problèmes émotionnels</b>	70,5 (35,3)	84,9 (28,1)	97,0 (10,1)	91,0 (23,8)
<b>Relations sociales</b>	67,9 (21,3)	79,3 (19,6)	76,1 (24,7)	84,9 (19,0)
<b>Vitalité</b>	49,4 (18,7)	56,8 (17,3)	58,0 (13,3)	64,5 (18,3)
<b>Douleur physique</b>	58,3 (19,1)	69,1 (20,7)	66,4 (15,3)	78,8 (21,4)

## Conclusions

Ces études montrent que

- la qualité de vie des migraineux est altérée, de façon importante, pendant les crises mais aussi en dehors des crises (Dahlöf et Dimenäs 1995);
- certains axes de la qualité de vie sont plus altérés que d'autres et sont donc plus discriminants. Ce sont la douleur, les limitations liées aux problèmes physiques et les relations sociales. Une étude très proche de la nôtre a été menée aux États-Unis et a retrouvé les mêmes axes (Osterhaus *et al.* 1994).

Un des défis du traitement de la migraine est d'améliorer la qualité de vie de ceux qui en souffrent. Il est certain que les 5 millions de migraineux adultes en France n'ont pas tous une perte importante de qualité de vie. Mais une partie non négligeable d'entre eux, que l'on ne connaît et n'identifie pas encore bien (Michel *et*

al.1993), nécessite une prise en charge efficace. Détecter les migraineux à risque et leur donner un traitement efficace est encore, en 1997, un but de santé en France. Nous recommandons donc que les prochaines évaluations, thérapeutiques et médico-économiques, incluent comme critère de jugement la qualité de vie.

## RÉFÉRENCES

AARONSON NK, ACQUADRO C, ALONSO J et al. International quality of life assessment IQOLA project. *Qual Life Res* 1992 1: 349-351

BRESLAU N. DAVIS GC. Migraine, major depression and panic disorder: a prospective epidemiologic study of young adults. *Cephalalgia* 1992 12: 85 -90

DAHLOF CGH. Health-related quality of life under six months' treatment of migraine - an open clinic-based longitudinal study. *Cephalalgia* 1995 15: 414 -422

DAHLOF CGH, DIMENAS E. Migraine patients experience poorer subjective well-being/quality of life even between attacks. *Cephalalgia* 1995 15: 31-36

HARTMAIER SL, SANTANELLO NC, EPSTEIN RS, SILBERSTEIN SD. Development of a brief 24-hour Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire. *Headache* 1995 35: 320-329

Headache classification committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988 8 (Suppl. 7): 1-96

HENRY P. DURU G. CHAZOT G. DARTIGUES JF et le GRIM. *La migraine en France. Etude épidémiologique, impact socio-économique et qualité de vie.* John Libbey Eurotext, Paris, 1993, 138 p.

JHINGRAN P. CADY RK, RUBINO J. MILLER D, GRICE RB, GUTTERMAN DL. Improvements in health-related quality of life with Sumatriptan for migraine. *J Fam Pract* 1996 42: 36-42

LANGEVELD JH, KOOT HM, LOONEN MCB, HAZESROCK-KAMPSCHRSUR AAJM, PASSCHIER J. A quality of life instrument for adolescents with chronic headache. *Cephalalgia* 1996 16: 183-196

LEPLÈCE A, MESBAH M, MARQUIS P. Analyse préliminaire des propriétés psychométriques de la version française d'un questionnaire international de qualité de vie: le MOS SF36 (version 1.1). *Rev Epidemiol Santé Publ* 1995 43: 311-379

MERIKANGAS KR, ANGST J. ISLER H. Migraine and psychopathology results of the Zurich Cohort Study of Young Adults. *Arch Gen Psychiatr* 1990 47: 849 -853

MICHEL P, AURAY JP, CHICOYE A, DARTIGUES JF, LAMURE M, DURU G, HENRY P, SALAMON R et le GRIM. Prise en charge des migraineux en France: coût et recours aux soins. *J Economie Med* 1993 11: 71-80

MICHEL P, DARTIGUES JF, HENRY JF, TISON S, AURIACOMBE S, BROCHET B, VIVARES C, SALOMON R. Validity of the International Headache Society Criteria for Migraine. *Neuroepidemiology* 1993 12: 51-57

MICHEL P, DARTIGUES JF, LINDOULSI A, HENRY P. Loss of productivity and quality of life in migraine sufferers among French workers: results from the GAZEL cohort. *Headache* 1997 37: 71-78

MICHEL P, PARIENTE P, DURU G, DREYFUS JP, CHABRIAT H, HENRY P. Mig-Access: a population-based, nationwide, comparative survey of access to care in migraine in France. *Cephalalgia* 1996 16: 50-55

MUSHET GR, MILLER D, CL E MENTS B, PAIT G, GUTTERMAN DL. Impact of Sumatriptan on workplace productivity, nonwork activities, and health -related quality of life among hospital employees with migraine. *Headache* 1996 36: 137-143

OSTERHAUS JT, TOWNSEND RJ, GANDEK B, WARE JE. Measuring the functional status and well-being of patients with migraine headache. *Headache* 1994 34: 337-343

PASSCHIER J, DE BOO M, QUAACK HZA, BRIENEN JA. Health-related quality of life of chronic headache patients is predicted by the emotional component of their pain. *Headache* 1996 36: 556-560

RICHARD A, HENRY P, CHAZOT G *et al.* Qualité de vie et migraine. Validation du questionnaire Q.V.M. en consultation hospitalière et en médecine générale. *Thérapie* 1993 48: 89-96

SANTANELLO NC, HARTMAIER SL, EPSTEIN RS, SILBERSTEIN SD. Validation of a new Quality of Life Questionnaire for acute migraine. *Headache* 1995 35: 330-337

SOLOMON GD, SKOBIERANDA FG, GENZEN JR. Quality of life assessment among migraine patients treated with Sumatriptan. *Headache* 1995 35: 449-454

WAGNER TH, PATRICK DL, GALER BS, BERZON RA. A new instrument to assess the long-term quality of life effects of migraine: development and psychometric testing of the MSQOL. *Headache* 1996 36: 484-492

WALKER SR, ROSSER RM (Eds). *Quality of life assessment and applicanon*. MTP Press Ltd, Lancaster, UK, 1987

WARE JE, SHERBOURNE D. The MOS 36-items short-form health (SF36): conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992 30: 473-483

## Annexe

### Place de la migraine dans le cursus universitaire et de formation continue

R. FLORES-GUEVARA

Nous avons voulu évaluer rapidement la place occupée par la migraine dans la formation initiale et continue des médecins. Pour cela, nous avons fait une recherche quantitative sur le volume d'information sur la migraine proposé aux étudiants en médecine et aux médecins tout au long de leur vie active.

#### Formation initiale

Nous avons évalué dix **textes universitaires** existants, dans les bibliothèques des Facultés de médecine de La Pitié Salpêtrière, Saint-Antoine et Créteil.

- (1) Neurologie, G. SERRATRICE et A. AUTRET (coordinateurs), Ellipses, 1996.
- (2) Memento Neurologie, Peter BERLIT, Maloine, 1996.
- (3) Memento Diagnostics différentiels en médecine interne, Martin von PLANTA, Benedict MARTINA et Georges HARTMANN, Maloine, 1996.
- (4) Neurologie, Nicolas DANZLGER et Sonia ALAMOVITCH, Collection Med-Line, Editions ESTEM, 1995.
- (5) Abrégé de Neurologie, Jean CAMBIER, Maurice MASSON et Pierre DELAPORTE, 8<sup>e</sup> éd., Masson, 1995.
- (6) Abrégé de Pathologie médicale, G. BOUVENOT, B. DEVULDER, L. GUILLEVIN, P. QUENEAU et A. SCHAEFFER, Masson, 1995.
- (7) Neurologie, Pierre LOISEAU (coordonnateur), Ellipses, 1986.
- (8) Révision accélérée en Neurologie, Henri PEnT, Pierre WAROT, Alain DESTEE, Francis LESOIN et Didier LEYS, Maloine, 1985.
- (9) Introduction à la Neurologie, Raymond HOUDART, Sandoz, 1974.
- (10) Système nerveux et muscles (coll. La pathologie médicale), F. LHERMITTE et coll. et H. MAMO, Flammarion, 1973.

Nous donnons, ci dessous, le titre du chapitre sous lequel la migraine est présentée, le nombre de pages du chapitre par rapport au nombre de pages de l'ouvrage et le nombre de pages qui traitent directement de la migraine.

Titre du chapitre	Pages chap/pages ouvrage	Pages sur migraine
(1) Céphalées, algies de la face	13/704	5
(2) Céphalées-névralgies de la face	7/299	
(3) Céphalées	2/210	
(4) Migraine	9/400	9
(5) Algies crâniennes et faciales	18/600	6
(6) Douleurs et troubles sensitifs	7/500	
(7) Douleurs de l'extrémité céphalique	28/510	7
(8) Céphalées et migraines	15/340	6
(9) La migraine	3/340	3
(10) Migraine et algies faciales	5/376	2

Parmi les supports utilisés traditionnellement par les étudiants de médecine figurent les **polycopiés**. Il semble qu'ils tendent à disparaître pour laisser la place aux textes imprimés. Nous n'avons pu relever qu'un seul polycopié dont la diffusion paraît assez large dans les bibliothèques des facultés de médecine. Il s'agit de *Neurologie. Certificat de Pathologie Neurologique*, publié par l'Amicale des étudiants en médecine du CHU Pitié-Salpêtrière, 1994-1995, 244 pages. Le chapitre "Céphalées et algies faciales" comprends 28 pages, dont 7 correspondent à la migraine, et 5 autres pages sont des tableaux de classification, critères diagnostiques IHS, diagnostic différentiel, etc. où la migraine est en cause.

Une enquête rapide m'a permis d'apprendre que les étudiants en médecine travaillent surtout sur les textes de la collection Med-Line (voir 4, ci-dessus) et sur les manuels de préparation à l'internat (collections Impact et Vernazobres, voir plus loin).

### Thèses d'État

Nous avons relevé les thèses présentées aux facultés de médecine, de pharmacie et de chirurgie dentaire-odontologie, entre 1983 et 1996, et répertoriées dans la base de données Doc-Thèse (Tableau A-I). Le nombre total des thèses présentées dans les trois spécialités pendant la période étudiée est de 106 154.

### Préparation au concours de l'internat

Les textes de **préparation au concours de l'internat** ont la préférence des étudiants en médecine dès le DCEM. Parmi les textes de cette catégorie, nous avons:

(1) Conférence de Paris-Neurologie, par A. MOULONGUET, 1993, 317 pages. Le chapitre "Céphalées" occupe 11 pages, dont 6 sur la migraine.

**Tableau A-I Thèses de médecine, de pharmacie et de chirurgie dentaire - odontologie (1 983-1 996)**

Année	n	Clinique	Trait	Imagerie	Histoire	Epid-Eco	Psy	Sujet second
1996	3		3					
1995	12	4	4	1	1			2
1994	19	7	11					1
1993	9	1	4	2				2
1992	9	3	5					1
1991	9	4	3		1	1		
1990	13	4	5				1	
1989	8	5				2		1
1988	8		6					2
1987	16	6	6	1				3
1986	9	4	4					1
1985	14	5	9					
1984	18	12	4					2
1983	14	8	1					
<b>Total</b>	<b>161</b>	<b>63</b>	<b>70</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>18</b>

Trait : traitements. Epid-Eco : épidémiologie-économie. Psy : psychiatrie. Sujet second : la migraine n'est pas le sujet principal de la thèse.

(2) Conférences et certificats—Neurologie, par Olivier GOUT, de la Pitié-Salpêtrière, Editions Vernazobres, sans date, 234 pages. Nous trouvons les chapitres:

- " Céphalée ", 9 pages, dont 3 sur la migraine,
- " Étiologie des céphalées ", 2 pages,
- " Signes d'examen à rechercher devant une céphalée ", 1 page (tableau).

(3) Impact Internat—Neurologie, Prof. C. DEROUESNE, Sept. 95, 352 pages. Le chapitre " Céphalée " comprend 5 pages.

(4) Concours Médical Internat et Conférence Hippocrate—Neurologie, 2 vol., Pierre KOSKAS, 1994, 257 pages. Le chapitre " Céphalées " occupe 6 pages, dont une sur la migraine.

Dans le nouveau programme de l'internat (1998 - 1999), on trouve la question " Céphalée: orientation diagnostique ".

### **Formation continue**

D'après des données de l'UNAFORMEC, le thème " Céphalées et migraines " arrive largement en tête de toutes les actions de formation médicale continue en neurologie (17,5 %), organisées par des associations locales et annoncées par le journal spécialisé *Temps Libre Médecin*. Ces actions se répartissent entre les intitulés " céphalées ", " migraines ", " migraines et céphalées " et " aigles de la face ". Le sous-groupe constitué de " migraines " et de " migraines et céphalées " (42 actions annoncées) représente 0,41 % de l'ensemble des actions, toutes disciplines confondues, et 10,4 % des actions en neurologie.

### **Presse médicale**

*Revue Prescrire* Entre 1987 et 1996, 23 articles ayant trait à la migraine ont été publiés: 20 articles avaient pour thème l'analyse des médicaments et 3 concernaient le diagnostic. Ceci reflète l'objectif de la revue qui est axé sur la thérapeutique.

*Le Quotidien du Médecin* Nous avons demandé au journal une liste bibliographique des articles publiés avec le mot clé “ migraine ”. Les articles publiés dans ce journal entre 1993 et 1997 ont été classés en 4 groupes (Tableau A II):

- Mig +: la migraine est le sujet principal;
- Mig -: la migraine n'est pas le sujet principal;
- Pub: articles inspirés d'une faucon ou d'une autre par des firmes pharmaceutiques;
- ?: articles dont le titre ne permet pas d'établir un rapport quelconque avec la migraine, “ bruit de fond ” documentaire ?

**Tableau A-II**

Année	Mig +	Mig -	Pub	?	n
1997	4	4	7	3	18
1996	5	11	28	8	52
1995	6	10	12	7	35
1994	7	3	24	14	48
1993	5	2	5	11	23
Total	27	30	76	43	176

### Commentaire

Au cours de la formation initiale, l'information concernant la migraine est très mince et la spécificité de cette affection n'est pas soulignée. Elle est le plus souvent intégrée dans le chapitre des céphalées. Cette approche persiste jusqu'à la préparation à l'internat.

En revanche, la prise en compte de la migraine est plus importante et plus spécifique dans la formation continue et dans la presse médicale. Cela paraît exprimer un besoin ressenti dans la pratique.

Il conviendrait donc de repenser l'enseignement de la migraine dans le cursus universitaire général et spécialisé.