

De nouveaux espoirs contre la migraine

Par David Noonan, journaliste scientifique américain.

Des maux de tête insupportables handicapent la vie de millions de personnes, parfois presque au quotidien, sans que l'on comprenne bien pourquoi. Mais de nouvelles découvertes sur les mécanismes des migraines devraient aboutir à de nouveaux traitements.

A 63 ans, l'homme est incapable d'assurer les fonctions qu'attend de lui le peuple qui l'a élu. Car il souffre de migraines. Comme il l'a confié un jour par écrit à un proche : « Je bénéficie tout juste d'un court moment de répit dans la matinée. J'en profite pour lire, écrire ou réfléchir. » Avant de s'enfermer dans une pièce sombre jusqu'au soir. Cet homme, le président américain Thomas Jefferson, se bat chaque après-midi de ce début de printemps 1807, pendant son second mandat, contre l'un des troubles neurologiques les plus répandus sur la planète. Sans jamais que le coauteur de la Déclaration d'indépendance ne parvienne à vaincre ce qu'il résumait par « des maux de têtes chroniques ». Toutefois, ses crises semblent s'être atténuées après 1808.

Deux siècles plus tard, 15% des adultes dans le monde, et 20% des Français – 30% des femmes et

EN BREF

- **Un Français sur cinq souffre régulièrement de migraines, sans que les antidouleurs proposés aujourd'hui ne soient vraiment efficaces.**
- **Mais les chercheurs viennent de découvrir l'implication du système nerveux trigéminal, la principale voie de la douleur du cerveau et de la tête : des neurones y sont hyperactifs, notamment à cause d'une mutation.**
- **Des « anticorps » bloquant une molécule de ce système diminuent l'apparition des crises chez les patients, avec une efficacité jamais égalée.**

10% des hommes –, souffrent des mêmes maux que ceux du président. À l'instar de Jefferson, qui se soignait avec des décoctions d'écorces à base de quinine, ils ont tenté de combattre le mal en testant toutes sortes de thérapies : des médicaments pour le cœur, le yoga, des infusions de plantes... Cette quête reste d'actualité, car la médecine et la recherche modernes, encore incapables de comprendre parfaitement l'origine des migraines, n'ont pas vraiment proposé d'antidouleur efficace.

Mais aujourd'hui, s'ouvre un nouveau chapitre de la longue histoire des crises migraineuses. Les neurologues pensent que c'est une hypersensibilité du système nerveux qui est à l'origine du déclenchement de la douleur. Ils sont d'ailleurs en passe de finaliser des études cliniques menées avec des médicaments candidats capables d'apaiser les neurones suractivés de ce système. Il s'agirait des premiers traitements évitant les maux de tête avant leur apparition. Si les résultats obtenus lors des études précédentes se confirment, des millions de migraineux pourraient bien ne plus jamais souffrir...

LE PREMIER MÉCANISME GÉNÉTIQUE ASSOCIÉ À LA MIGRAINE

Plus de 10 millions de Français souffrent régulièrement de migraines, crises douloureuses qui durent entre 4 et 72 heures et qui s'accompagnent d'autres symptômes comme une sensibilité accrue au bruit, aux odeurs ou à la lumière, ainsi que de nausées ou de vomissements. Vingt pour cent des crises sont associées à des troubles neurologiques, notamment visuels, nommés auras, des sortes d'hallucinations. La douleur est si invalidante qu'en France, chaque année, 20 millions de jours de travail sont perdus. Et pourtant, aucun traitement vraiment efficace n'est encore disponible, notamment parce qu'on ne connaît pas l'origine de la migraine.

En revanche, les chercheurs savent depuis longtemps que la maladie est en grande partie héréditaire, le risque que vous en souffriez augmentant de 80% si l'un de vos proches parents est atteint. De ce fait, identifier les mécanismes génétiques impliqués permettrait de mieux comprendre les origines de la migraine. L'équipe de Guillaume Sandoz, de l'institut de biologie Valrose, à Nice, vient enfin de trouver un mécanisme génétique en cause dans la migraine. Ce qui ouvre potentiellement la porte à un nouveau traitement.

On sait depuis une trentaine d'années que les douleurs associées à la migraine mettent en jeu le système nerveux trigéminal, et notamment ses fibres sensorielles qui transmettent de multiples informations dans le visage et le crâne, en particulier la douleur. Une hyperexcitabilité des neurones sensoriels de ce système est associée aux crises migraineuses, sans que l'on sache pourquoi cette activité exagérée existe chez certaines personnes et pas d'autres. Les chercheurs français se sont donc intéressés à la propagation de l'influx nerveux le long des neurones, qui dépend de différents flux d'ions à travers la membrane de ces derniers, *via* des canaux ioniques d'un type particulier. Notamment, certains canaux

potassiques dits à deux domaines P sont inhibiteurs (ils diminuent l'activité des neurones); or on a identifié des mutations du gène codant l'un de ces canaux, TRESK, certaines provoquant des migraines, d'autres non. Et l'équipe de Sandoz vient de découvrir qu'une mutation précise de TRESK provoque l'apparition de deux canaux potassiques mutants au lieu d'un normal! D'où la douleur. Mais quel est le mécanisme en jeu? Pour simplifier, un canal est une protéine qui est traduite à partir d'un ARN messager, le «transcrit» d'un gène. Normalement, l'ARN messager issu du gène TRESK est traduit en canal TRESK qui, inséré dans la membrane des neurones, influe sur la propagation de l'influx nerveux en diminuant l'excitabilité (voir la figure ci-contre). Mais en cas de mutation, *via* un mécanisme que les chercheurs ont identifié et qu'ils ont nommé fsATI (*frameshift mutation induced-alternative translation initiation*), le gène TRESK muté est «transcrit» de deux façons distinctes, ce qui produit deux canaux: TRESK-Mutant-1 et TRESK-Mutant-2. Or ce dernier interagit avec d'autres canaux potassiques, nommés TREK, qui ne remplissent alors plus leur fonction apaisante, ce qui conduit à une hyperexcitabilité des neurones. D'où la transmission de la douleur le long des fibres du trijumeau. Par ailleurs, les chercheurs ont confirmé chez les animaux que si l'on bloque (génétiquement) l'activité des canaux TREK, les rats souffrent de migraines (qui se caractérisent par une hypersensibilité de la face). Ils espèrent maintenant trouver des molécules qui permettent de relancer l'activité des TREK chez les migraineux ou d'empêcher l'interaction de ces canaux avec les TRESK-Mutant-2. Ces molécules seraient alors des médicaments potentiels.

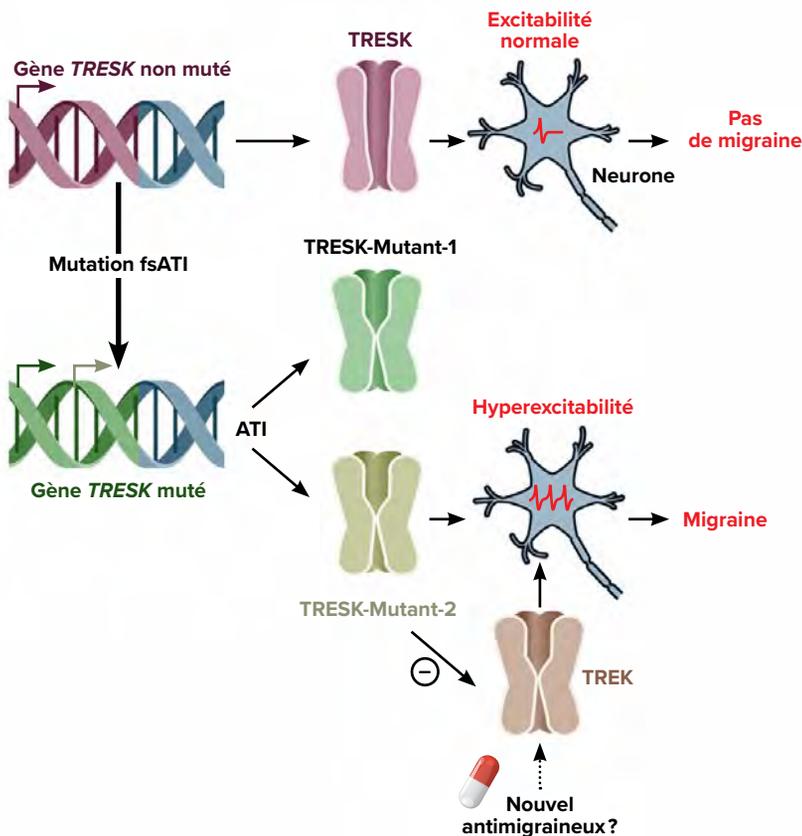
Bénédicte Salthun-Lassalle, rédactrice en chef adjointe à Cerveau & Psycho

«Cela bouleverserait totalement la façon dont on traite les migraines», s'enthousiasme David Dodick, neurologue du campus Mayo Clinic's, en Arizona, et ancien président de l'International Headache Society. Même s'il existe aujourd'hui des médicaments qui atténuent les migraines après leur déclenchement, le graal pour les patients et les médecins serait d'éviter l'apparition des douleurs migraineuses.

Une crise dure en général entre quelques heures et trois jours. La plupart des patients souffrent de migraines dites sporadiques et sont contraints de lever le pied plusieurs jours par mois. Mais pour les personnes atteintes d'une forme chronique de la maladie – soit environ 8% des patients –, ce n'est pas la même histoire. Elles sont «en crise» au moins la moitié du mois. Avec des signes précurseurs bien précis: sentiment de fatigue, changements d'humeur et nausées. Par

ailleurs, environ 30% de ces patients souffrent de troubles de la vision, appelés auras, juste avant l'apparition de la migraine. Le coût total de la maladie, avec les frais médicaux directs et les coûts indirects comme les jours non travaillés, s'élève à 242 millions d'euros en France.

Et ce fléau ne date pas d'hier. Les symptômes migraineux sont décrits pour la première fois dès 3000 avant notre ère à Babylone... Depuis cette époque, les efforts continus pour trouver un remède contrastent avec notre ignorance désolante de la maladie. Saignée, trépanation et cautérisation au fer rouge du cuir chevelu rasé faisaient partie des traitements courants à l'époque gréco-romaine. La palme du remède improbable revient sans doute à l'ophtalmologue Ali ibn Isa, qui, au X^e siècle, recommandait de se bander la tête avec une taupe morte. Au XIX^e siècle, c'est la stimulation électrique qui fait son apparition;



on propose alors aux patients de tester de nouvelles inventions, comme le bain hydroélectrique qui n'est autre qu'une baignoire pleine d'eau parcourue par un courant.

UNE DILATATION DES VAISSEAUX SANGUINS CÉRÉBRAUX

Au début du xx^e siècle, les cliniciens se sont penchés sur le rôle des vaisseaux sanguins en découvrant l'existence de puissantes pulsations dans les artères temporales des patients en crise, certains se soulageant même par compression des artères carotides (dont sont issues les artères temporales). Dès lors et pendant plusieurs décennies, on a considéré la dilatation des vaisseaux sanguins cérébraux, ou vasodilatation, comme la cause principale des migraines. L'idée a été confortée à la fin des années 1930 avec la publication d'un article scientifique sur l'utilisation du

tartrate d'ergotamine, un alcaloïde connu pour contracter les vaisseaux sanguins. Malgré de nombreux effets secondaires indésirables, comme des vomissements et une dépendance avérée au médicament, ce traitement a permis de bloquer les crises d'un grand nombre de patients.

Si la vasodilatation constituait une pièce du puzzle, elle n'était probablement pas la seule, comme l'a révélé la vague de traitements qui a suivi. En effet, dans les années 1970, les patients cardiaques et migraineux ont rapporté à leurs médecins que les bêta-bloquants qu'ils prenaient pour ralentir leur rythme cardiaque diminuaient aussi la fréquence des crises migraineuses. Des personnes prenant des antiépileptiques ou antidépresseurs, voire se faisant des injections de Botox, ont également décrit des améliorations.

DES TRAITEMENTS EMPIRIQUES

De fait, les spécialistes ont commencé à prescrire des médicaments issus d'autres spécialités médicales pour traiter les migraines. Cinq de ces molécules ont finalement reçu l'approbation de l'agence américaine du médicament, la Food and drug administration (FDA). Mais le fonctionnement de ces médicaments (efficaces dans seulement 45% des cas, et assortis de nombreux effets secondaires) dans la diminution des douleurs migraineuses reste un mystère. Pour Dodick, ils interviennent peut-être à différents niveaux du cerveau et du tronc cérébral, pour réduire l'excitabilité des voies de transmission de la douleur.

Puis dans les années 1990, les premières molécules spécifiques de la migraine, les triptans, sont apparues. Selon Richard Lipton, directeur du Montefiore Headache Center de New York, on a développé les triptans pour répondre à une vieille idée selon laquelle la dilatation des vaisseaux sanguins est la première cause des migraines. Et les triptans étaient supposés inhiber cette dilatation. Mais ironiquement, les études suivantes ont montré que ces molécules atténuent en fait la transmission des signaux de la douleur dans le cerveau et que la « constriction » des vaisseaux sanguins est une conséquence de cet effet. « Malgré tout, les triptans ont une efficacité réelle », commente Lipton. Une métaanalyse de 133 études sur ces molécules a montré qu'elles réduisent la douleur en moins de deux heures chez 42 à 76% des patients. Elles représentent aujourd'hui un traitement fiable pour des millions de migraineux.

En revanche, ce que les triptans ne font pas, c'est éviter le déclenchement des crises migraineuses. Peter Goadsby, neurologue au Headache Center of California, à San Francisco, rêve depuis

•• plus de trente ans de trouver la molécule qui empêcherait la douleur de naître. Dans les années 1980, il s'est intéressé au système nerveux trigéminal, considéré comme l'un des principaux axes de transmission de la douleur dans le cerveau. C'est sans doute ici que la migraine prend naissance. En effet, plusieurs études réalisées chez les animaux ont montré que, dans les fibres nerveuses sensorielles de ce système, qui partent de l'arrière du cerveau et s'enroulent autour de différentes zones du visage et de la tête, il existe des cellules hyperactives qui réagissent à des intensités lumineuses, des sons et des odeurs pourtant «anodines», en sécrétant des substances nociceptives, à l'origine du signal de douleur et de l'apparition de la migraine. Cette sensibilité hors norme des neurones du système trigéminal est sans doute héréditaire : 80% des patients souffrant de migraines ont des antécédents familiaux.

Goadsby coécrit son premier article sur le sujet en 1988, puis d'autres scientifiques, dont Dodick, le rejoignent. Leur objectif ? Trouver un moyen de bloquer le signal de la douleur. Les chercheurs découvrent alors, dans le sang des patients en crise, une molécule présente en grande quantité : le peptide relié au gène calcitonine ou CGRP (pour *calcitonin gene-related peptide*). Or il s'agit du principal neurotransmetteur de la douleur au niveau du système trigéminal, c'est-à-dire une molécule sécrétée par un neurone et qui active le suivant en cas de crise migraineuse. Mais désactiver ou interférer avec le CGRP n'est pas simple : à l'époque, il est difficile d'identifier une molécule capable d'agir sur ce neurotransmetteur en particulier sans qu'elle ne modifie l'activité d'autres substances cérébrales essentielles.

ENFIN UN TRAITEMENT DE FOND DE LA MIGRAINE ?

Puis, avec le développement des biotechnologies et des techniques capables de concevoir des protéines à volonté, les laboratoires pharmaceutiques ont créé des anticorps monoclonaux anti-CGRP : ces protéines se lient spécifiquement au peptide CGRP ou à ses récepteurs sur les neurones du système trigéminal. Ils bloquent donc son action. Ces anticorps sont «des missiles de haute précision. Ils vont droit au but», se réjouit Dodick.

D'abord, deux études menées auprès de 380 patients migraineux, faisant des crises plus de 14 jours par mois, ont montré qu'une simple dose d'anticorps anti-CGRP diminue les jours de crise de plus de 60% (63% dans la première étude et 66% dans la seconde). Puis des essais cliniques de phase III de deux de ces médicaments, décrits en novembre 2017 dans le *New England Journal of*

Medicine, ont confirmé l'efficacité du traitement. Ces médicaments, l'erenumab et le fremanezumab, ont largement diminué la fréquence des migraines de 1 395 patients. Injectés dans le sang, ils préviennent les maux de tête bien mieux que les traitements cardiaques ou épileptiques, avec



Une administration par mois du nouveau médicament suffirait à diminuer, voire supprimer, l'apparition des migraines ; ce traitement de fond devrait être mis sur le marché fin 2019.

bien moins d'effets secondaires. Une administration par mois suffirait donc à diminuer, voire supprimer, l'apparition des crises migraineuses ; ce serait le premier traitement de fond spécifique de la migraine. Il devrait être mis sur le marché fin 2019. Reste à savoir qui en bénéficiera et comment il sera remboursé, car son coût est tout de même évalué à 7 000 euros par an.

Par ailleurs, les scientifiques explorent d'autres traitements, comme la chirurgie du front ou de la paupière pour décompresser certaines fibres du système trigéminal, mais aussi la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), une technique non invasive qui modifie l'activité des neurones. Selon Lipton, la voie de la TMS est prometteuse, à en croire les premiers résultats obtenus. En revanche, le scientifique a aussi proposé l'intervention chirurgicale à ses patients mais les résultats sont «décevants» ; il ne recommande par cette pratique.

Même si la source du mal semble bel et bien confinée au système nerveux trigéminal, l'origine de l'hyperactivité de ces neurones reste un vrai casse-tête – sans mauvais jeu de mots. Pourquoi héritez-vous de migraines ? Et pas votre voisin ? Les chercheurs tentent aujourd'hui de mieux comprendre les mécanismes génétiques de la migraine, et une nouvelle percée vient d'être faite avec la découverte d'un premier gène associé aux maux de têtes chroniques qui handicapent la vie de tant de personnes (voir l'encadré page 20). ●

Bibliographie

P. Royal et al., Migraine-associated TRESK mutations increase neuronal excitability through alternative translation initiation and inhibition of TREK, *Neuron*, en ligne le 17 décembre 2018.

P. J. Goadsby et al., A controlled trial erenumab for episodic migraine, *New England Journal of Medicine*, vol. 377, pp. 2123-2132, 2017.

S. D. Silberstein et al., Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine, *New England Journal of Medicine*, vol. 377, pp. 2113-2122, 2017.