

# La chimie et la vie

## La biochimie des maux de tête \*

par Miranda Robertson  
(De la revue *Nature*)

*Pour la plupart des personnes qui souffrent de migraine, il n'existe toujours qu'un seul remède : se coucher et attendre qu'elle passe. Toutefois, des recherches récentes sur la constitution biochimique des migraineux commencent à nous apporter des renseignements plus précis sur cette affection, ce qui laisse espérer que l'on pourra arriver à découvrir un traitement rationnel à base de médicaments.*

La migraine qui, à un moment ou à un autre, afflige jusqu'à un dixième de la population en Grande-Bretagne, a jusqu'à présent résisté à tous les efforts qui visaient à trouver soit la cause de cette affection soit un moyen de la guérir. Toutefois, récemment, le Conseil britannique de la recherche médicale (British Medical Research Council) s'est demandé s'il ne fallait pas affecter davantage de crédits pour essayer de résoudre ce problème.

Deux raisons expliquent cet intérêt. D'une part, le fait que la migraine est très répandue, qu'elle provoque des douleurs et qu'elle peut même handicaper provisoirement le malade. D'autre part, le Conseil a été impressionné par les progrès que les pharmacologues ont réalisés en essayant de découvrir les racines biochimiques de cette affection. Quelle que soit la gravité du problème, il serait vain de verser des crédits dans un domaine où les recherches n'ont pas pris de direction définie mais les derniers travaux ont fait au moins entrevoir ce que le Professeur Merton Sandler, qui est lui-même à l'avant-garde de ces recherches sur la migraine, a appelé « la lumière au bout du tunnel ».

Cependant, comme le révèle très vite une analyse de certains des aspects les plus prometteurs de ces recherches, il y a plusieurs tunnels. Il est généralement accepté à l'heure actuelle que finalement le mal de tête est le résultat de l'action d'un composé ou d'un autre sur les parois musculaires des vaisseaux sanguins de la tête et du cou. L'une des façons de consi-

dérer ce problème de la migraine est de commencer par la question suivante : quelles substances affectent donc ces muscles ? Le Professeur Sandler et ses confrères ont adopté une approche différente.

Ils ont examiné certaines substances qui, on le sait, provoquent des attaques et ont essayé de retracer le chemin biochimique qui va de l'ingestion de la substance active au mal de tête à proprement parler. Pour faire progresser leurs recherches, ils se sont fermement appuyés sur le fait biochimique suivant : la faible proportion de cas où le mal de tête est déclenché par un aliment spécifique.

### Pourquoi le fromage ?

Les recherches ont commencé à prendre cette direction lorsque le Dr Edda Hanington, travaillant au Wellcome Trust, a décidé d'essayer de découvrir ce qu'il y avait dans le fromage qui le rendait tabou pour certaines victimes de la migraine. Ses recherches aboutirent à une substance particulière : la tyramine qui s'avéra amener une attaque chez les patients dont la migraine était provoquée par le fromage. Mais pourquoi ?

Comme le Dr Hanington voulait trouver une explication à ce fait, elle s'adressa au Professeur Sandler du Queen's Charlotte Hospital, à Londres. Celui-ci fut en mesure de lui signaler une propriété très intéressante de la tyramine : elle libère une seconde substance, la noradrénaline, qui est présente dans les nerfs qui alimentent les vaisseaux sanguins cérébraux et qui pourrait bien causer la migraine — quoique son rôle exact ne nous apparaît pas encore très clairement.

En tous cas, il est important de savoir que l'on trouve des produits de décomposition des catécholamines (dont la noradrénaline fait partie) en quantités accrues dans l'urine des migraineux pendant les attaques de migraine.

En collaboration avec Hanington, Sandler a poursuivi ses recherches dans cette voie en comparant l'urine des victimes de la migraine qui réagissent à la tyramine à celle de volontaires normaux après avoir administré aux deux groupes une dose de tyramine. Chez les patients réagissant à la tyramine, mais pas chez les volontaires normaux, on put noter une augmentation

\* De *Spectrum* 131.



(Photo H. Roger-Viollet).

du niveau des métabolites des catécholamines. Ce résultat confirmait l'idée que la tyramine peut provoquer des maux de tête en libérant la noradrénaline mais il n'expliquait pas pourquoi ce phénomène ne se produisait que chez certains individus.

La réponse à cette énigme s'avéra se trouver dans la manière dont la plupart des gens traitent la tyramine qu'ils ont ingérée. Normalement, la tyramine est rendue en grande partie inactive par la décomposition enzymatique qui dépend d'un important processus appelé désamination oxydative et d'un processus secondaire appelé sulfo-conjugaison. Chez les patients dont la migraine est provoquée par la tyramine il s'avéra que le second processus était inexistant. Leur souffrance ne provient donc pas d'une sensibilité spéciale à la tyramine mais simplement

du fait qu'un excès du composé s'introduit dans leur système.

#### Et pourquoi le chocolat ?

Toutefois, toutes les migraines ne sont pas déclenchées par l'ingestion d'un aliment. En outre, dans la majorité des cas, c'est le chocolat qui est en cause et non pas le fromage. Il était donc tout naturel que ces recherches se concentrent, en second lieu, sur le chocolat.

Contrairement au fromage, le chocolat ne contient pas de tyramine ; mais il contient une autre substance : la phényléthylamine qui appartient au même groupe (les monoamines) que les tyramines et qui se trouve également dans certains fromages. Cependant, dans le cas de la phényléthylamine, il ne peut s'agir d'un manque de sulfo-

conjugaison car la sulfo-conjugaison ne joue aucun rôle dans l'inactivation de cette monoamine. Il fallait que Sandler et Hanington cherchent ailleurs pour trouver un défaut d'inactivation.

Ils aboutirent à la possibilité qu'il existait une imperfection dans l'enzyme mono-amino-oxydase dont l'activité est le principal mécanisme d'inactivation dans le cas de la phényléthylamine. Tout d'abord, Hanington vérifia que la phényléthylamine causait bien des maux de tête chez les patients qui réagissaient au chocolat ; ensuite, avec la collaboration du Dr Hanington, et du Dr M. B. H. Youdim de l'hôpital Radcliffe à Oxford, Sandler poursuivit ses recherches en analysant des prélèvements sanguins pour étudier l'activité oxydante des monoamines. Les résultats s'avèrent quelque peu particuliers.

Ce que l'on soupçonnait était exact : chez les patients sujets à la migraine les niveaux d'activité enzymatique étaient plus bas que chez les témoins normaux mais il n'y avait aucune différence entre les victimes de la migraine dont les maux de tête étaient provoqués par le chocolat et ceux qui n'avaient pas de problème diététique particulier.

#### Indications importantes

L'une des expressions favorites du Professeur Sandler à propos de toute tentative visant à expliquer l'activité des composés biologiques est la suivante : « excès de simplification ». Il est certain que cette description s'applique à la situation mais le message qu'il faut capter de ses expériences est bien plus constructif que cela. Ses recherches ont fourni des indications importantes qui serviront aux recherches à venir. Par exemple, il est connu, d'après des expériences effectuées sur des animaux, que la tyramine et la phényléthylamine libèrent diverses substances actives à partir des poumons. Certaines de ces substances, on le sait, provoquent des maux de tête et affectent certainement les parois musculaires des vaisseaux sanguins mais elles tendent également à avoir une durée de vie très brève dans le sang. C'est parce qu'elles sont éliminées par l'activité métabolique du tissu pulmonaire à mesure qu'elles passent à travers sa circulation. Sandler suggère que ces substances sont peut-être en réalité originaires des poumons et qu'elles pourraient être pompées vers l'extérieur dans le sang artériel nouveau avant qu'aucune dégradation ne se produise. C'est pour cela qu'il suggère qu'il pourrait être important d'examiner le sang tiré des artères plutôt que des veines dans le cas de l'étude des substances qui déclenchent la migraine. Il s'agit d'une simple indication venant de recherches dont les ramifications biochimiques possibles sont considérables. La sortie du tunnel est encore loin d'être visible mais il ne manque pas de voies prometteuses à suivre.