

Roger Pluvinage

La migraine et son traitement

SANDOZ S.A., Bâle



Dr. Henri METZ
Maladies Nerveuses et
Neurologie Infantile
Coin Place de Paris et Rue
du Fort Elisabeh
LUXEMBOURG

ROGER PLUVINAGE

LA
MIGRAINE
ET
SON TRAITEMENT

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	5
HISTORIQUE	6
FRÉQUENCE	9
FACTEURS ÉTIOLOGIQUES	11
Rôle de l'hérédité	11
Allergie et migraine	12
Affections digestives et migraine	15
Troubles endocriniens et migraine	20
FACTEURS NERVEUX DE LA MIGRAINE	23
Migraines et épilepsie	23
Électro-encéphalographie de la migraine	25
Psychologie des migraineux	31
ÉTUDE CLINIQUE	34
I - PHASE PRODROMIQUE	35
Prodromes éloignés	35
Prodromes immédiats	37
Fréquence des symptômes prodromiques	40
II - PHASE CÉPHALALGIQUE OU PÉRIODE D'ÉTAT	41
Topographie et caractères de la douleur	41
Phénomènes accompagnateurs	43
Signes objectifs	44
Durée de la période céphalalgique	45
III - FORMES CLINIQUES DE LA MIGRAINE	46
Suivant le siège de la douleur	46
Migraines accompagnées	47
Formes évolutives	56

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE LA MIGRAINE	58
Céphalées des hypertendus	58
Céphalées occipitales d'origine arthrosique	59
Céphalées traumatiques	59
Céphalées tumorales	60
Céphalées survenant au cours d'affections méningées	60
Céphalées nasales sinusiennes	60
Céphalées d'origine oculaire	60
Céphalées d'origine dentaire	61
Névralgies faciales	61
Artérite temporale	61
Céphalée histaminique de Horton	62
Céphalée par tension psychique	65
Céphalées dites essentielles	69
THÉRAPEUTIQUE	71
I - LE TARTRATE D'ERGOTAMINE	72
Voies et mode d'administration	72
Effets secondaires et effet placebo	73
Limite des contre-indications théoriques	76
Tolérance aux traitements prolongés	77
II - LA DIHYDROERGOTAMINE	80
III - L'ERGOTAMINE-CAFÉINÉE	81
IV - TRAITEMENT DU TERRAIN MIGRAINEUX	87
V - MÉCANISME D'ACTION	88
BIBLIOGRAPHIE	105

INTRODUCTION

par Roger PLUVINAGE

La migraine « est une variété bien particulière de céphalée, survenant par crises, souvent précédée de symptômes sensoriels, en particulier oculaires, et qui s'accompagne de photophobie, de nausées et de vomissements » (PASTEUR VALLERY-RADOT).

Elle occupe dans le cadre des céphalées vasculaires une place prépondérante du fait de sa fréquence, de son tableau clinique hautement caractéristique et des thérapeutiques presque spécifiques dont on dispose actuellement. Les travaux modernes ont permis de préciser le déroulement du trouble vaso-moteur qui est à son origine mais certains points demeurent obscurs en ce qui concerne la nature exacte du trouble physiopathologique et l'influence relative des différents facteurs déclenchants.

Après un bref rappel historique de la question, seront étudiés les divers aspects de la migraine : fréquence, tableaux cliniques, facteurs étiologiques, traitement et physiopathologie en nous référant à la fois aux données les plus récentes de la littérature et à l'analyse d'une série de 300 observations personnelles.

HISTORIQUE

D'après BECKERS, le terme d' « hémicranie » serait dû à des médecins de l'école de COS. Mais HIPPOCRATE lui-même ne semble pas avoir isolé la migraine des autres types de céphalées. Par contre ARÉTÉE de CAPADOCE a nettement individualisé la migraine et la citation de THOMAS le prouve : « l'hétérocranie se distingue des autres céphalalgies par son siège et son intermittence. Elle revient à intervalles plus ou moins longs et se limite à une moitié du crâne. Chez certains individus, elle apparaît le matin et disparaît vers midi : elle peut intéresser le front, le sinciput, s'irradier aux tempes, aux sourcils et au fond de l'orbite ». A cette description, datant du 1^{er} siècle de notre ère, GALIEN a apporté quelques précisions, puis les auteurs arabes parmi lesquels AVICENNE. Par la suite les travaux du Moyen Age et de la Renaissance, tout en reconnaissant l'autonomie de la migraine, se perdirent dans des discussions grotesques concernant son étiologie et son mécanisme. On retrouve par-ci par-là quelques notions valables telle que la description par VATER et HEINICKE en 1723 de la première observation de migraine ophtalmique. ANHALT en 1724 fut le premier à mentionner l'origine vasculaire possible de la douleur, et à peu près à la même époque, WEPFER soutint les mêmes idées.

En réalité, c'est au cours du XIX^e siècle que la description classique, et peut-on dire définitive, de la migraine devait être apportée. PIORRY en 1835 donna une excellente description du scotome scintillant. BOUILLAUD, en 1845, incrimina « l'irritation des rameaux que le trijumeau envoie à la dure-mère et

aux méninges en général ». LABARRAQUE, en 1837, écrivit une monographie « sur la céphalalgie et la migraine considérée soit comme une affection symptomatique, soit comme une maladie essentielle ». À partir de cette époque les travaux se multiplient et il faut citer les célèbres cliniques de TROUSSEAU, entre 1860 et 1865, les cliniques de CHARCOT, les travaux de LASÈGUE. LIVEING, en 1873, publia une monographie de première importance dans laquelle il distingue l'hémicranie proprement dite, la migraine avec ses vomissements, la migraine ophtalmique ainsi que les migraines accompagnées de sensations paresthésiques ou d'engourdissements. En 1878, GALEZOWSKI publia un mémoire sur la migraine ophtalmique, à laquelle FÈRÉ, élève de CHARCOT, consacra un autre volume en 1880.

À partir de cette époque, les travaux sont plus orientés vers la physiopathologie que vers la clinique.

Dès 1860, DU BOIS RAYMOND avait attribué la migraine à la vaso-constriction des artères de la moitié de la tête intéressée par la céphalée, et MOLLENDORF, en 1867, incriminait également un mécanisme vasculaire, mais dans le sens « d'une paralysie du grand sympathique » du fait de la rougeur de la face, de l'injection de la conjonctive et de l'élévation thermique parfois rencontrées. En 1912, FLATAU dans une remarquable monographie fit une étude critique de la question, qui devait être reprise vers 1925 par l'étude des migraines chez l'enfant par DEBRÉ, et le Congrès sur la migraine à la société de Neurologie, avec les rapports de CHRISTIANSEN sur la clinique, l'étude

physiopathologique de PASTEUR VALLERY-RADOT, les observations d'ALAJOUANINE et THUREL.

Quelques années plus tard H.-G. WOLFF commença ses travaux qui se sont poursuivis depuis lors et ont abouti à la démonstration du rôle fondamental de la distension vasculaire dans la génèse des douleurs migraineuses. C'est à peu près à la même époque que les études cliniques de RILEY (1932) mirent en évidence le rôle quasi spécifique du tartrate d'ergotamine sur la céphalée migraineuse.

Les travaux contemporains sont trop nombreux pour qu'on puisse même les citer. Nous mentionnerons seulement ceux de WOLFF et ses collaborateurs, de HORTON, de WEIL, de LENNOX, de FRIEDMAN aux Etats-Unis ; de Sir Charles SYMONDS, de ROWBOTHAM en Angleterre ; de PENFIELD au Canada ; d'OLIVECRONA en Suède ; de HEYCK en Suisse ; de PASTEUR VALLERY-RADOT, d'ALAJOUANINE, de GARCIN, de DAVID et de leurs collaborateurs en France. Les travaux de VACHON, de CAROLI, de LENORMAND, de MANIGAND, d'AJURIA-GUERRA, de HECAEN et de SÉCUR ont apporté d'intéressantes précisions nouvelles sur certains points.

FRÉQUENCE

La migraine est un des types de céphalées les plus répandus. Diverses statistiques permettent d'apprécier sa fréquence dans l'ensemble de la population. C'est ainsi que BALYEAT indique un chiffre de 5 %, que LENNOX donne le chiffre voisin de 5,4 %, que GRIMES donne 8 % et que WEIDER estime la fréquence à 9 % (chiffres cités par GOODEL, LEWONTIN et WOLFF). Le chiffre moyen paraît donc se situer aux environs de 5 à 10 % de l'ensemble de la population.

Il est assez difficile de se faire une opinion sur la fréquence de la migraine par rapport aux autres céphalées. Cependant H.-G. WOLFF estime que plus de 70 % des individus composant la population souffrent au moins une fois dans leur vie de céphalée en apparence idiopathique, chiffre évidemment très supérieur à celui des migraineux vrais. Dans la thèse de SÉGUR, faite dans le service de neurochirurgie du Professeur DAVID, à 100 migraines typiques correspondaient 332 cas de céphalée en apparence idiopathique. La migraine représenterait donc suivant les statistiques de 15 à 30 % de l'ensemble des céphalées en apparence essentielles.

La prédominance féminine est soulignée par toutes les statistiques. Sur les 300 cas retenus pour notre étude personnelle, 213 sont des femmes, ce qui est en accord avec les statistiques les plus étendues qui donnent une prédominance féminine d'environ 70 %. Pour un homme atteint de migraine, il y a au minimum deux femmes.

Le début des crises migraineuses se fait dans l'**enfance** ou l'**adolescence**, et il nous a semblé que le début à la

période de la puberté était de beaucoup le plus fréquent (à peu près la moitié des cas). Parfois le début a été plus précoce, entre 5 et 10 ans, et cela dans environ 9 % des cas. Mais il convient d'émettre quelques réserves sur la validité de ce chiffre, car il s'agit d'un diagnostic rétrospectif ; on sait d'autre part que les migraines de l'enfance ont souvent un caractère atypique qui rend le diagnostic délicat. De toute façon, chez 184 de nos malades, les crises migraineuses sont apparues avant 20 ans, soit une fréquence de plus de 60 % ; ce qui est en accord avec la statistique de SÉCUR qui compte 83 % de crises apparues dans les trois premières décades de la vie, dont plus de la moitié avant 20 ans. Il faut souligner que le début des crises après 40 ans est assez exceptionnel.

En plus de la notion de sa fréquence relative chez l'enfant déjà notée par DEBRÉ, cette apparition précoce de la migraine doit conduire à évoquer son caractère héréditaire. Les statistiques de FRIEDMAN, von STORCH et MERRITT ont permis de l'affirmer dans 65 % des cas et nous l'avons noté, pour notre part, dans un peu plus de la moitié de nos observations (voir plus loin : Facteurs étiologiques).

FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

Le mécanisme exact du déclenchement de la crise migraineuse demeure inconnu. Aussi s'est-on attaché à en préciser les différentes conditions étiologiques. Mais rien n'est plus variable que les causes invoquées comme élément provocateur d'une crise : émotions, surmenage, variations climatiques, règles, excès alimentaires et suivant leurs tendances personnelles, leur spécialisation qui modifie leur recrutement et oriente leurs recherches, les divers auteurs se sont tournés vers des facteurs étiologiques différents : rôle de l'hérédité, terrain allergique, dysfonctionnement digestif, facteur endocrinien et surtout facteur nerveux.

D'après notre série personnelle comportant plus de 300 cas, nous avons essayé de préciser l'importance relative de ces différents facteurs.

ROLE DE L'HÉRÉDITÉ

Dès 1778, TISSOT signala l'influence d'une cause héréditaire chez les migraineux : « Dans les cas où l'influence de cette cause se manifeste d'une manière incontestable, on voit survenir la maladie de très bonne heure. » Par la suite en 1912, FLATAU trouvait des antécédents héréditaires et familiaux de migraine dans 90 % des cas. LENNOX (1938) sur 425 migraineux trouva des antécédents familiaux dans 61 % des cas ; FRIEDMAN, VON STORCH et MERRITT (1954) sur 1.000 cas indiquent environ 65 % ; SÉGUR (1959) sur 100 cas ne trouve que 26 cas d'antécédents familiaux, mais uniquement dans la génération du père ou de la mère. Nous-même avons trouvé environ 50 % d'antécédents familiaux dans la génération des parents et des grands-

parents des malades. En 1954, GOODELL, LEWONTIN et WOLFF, en étudiant de façon très complète la généalogie de 119 migraineux, trouvent environ 85 % d'antécédents familiaux. La répartition des cas dans les différentes générations, en remontant jusqu'aux arrière-grands-parents, semble prouver que l'hérédité migraineuse obéit aux lois de MENDEL et se fait sur le mode récessif.

Malgré les divergences relatives des statistiques, on est donc en droit de conclure qu'il existe incontestablement une hérédité migraineuse.

ALLERGIE ET MIGRAINE

A la fin du XIX^e siècle, LASÈGUE avait signalé la possibilité du déclenchement d'une crise migraineuse à la suite de l'absorption de certains aliments, tels que le chocolat. En 1913, LESNÉ et Charles RICHEL mentionnèrent l'origine allergique possible de certaines crises migraineuses. Puis PAGNIEZ et NAST en 1919, PASTEUR VALLERY-RADOT en 1925, rapportèrent des observations de migraine provoquée par l'absorption de certains aliments.

Les très nombreux travaux consacrés depuis lors aux rapports de l'allergie et de la migraine ont donné des résultats absolument contradictoires. Pour certains auteurs le plus grand nombre des migraines sont d'origine allergique, alors que pour d'autres la place de l'allergie est des plus restreintes.

Par exemple BERQUIST trouve dans une série de migraineux et une série de témoins le même pour-

centage de manifestations allergiques personnelles ou familiales. SCHWARTZ, à la suite d'une enquête ayant porté sur plus de 3 000 personnes, aboutit à des conclusions analogues.

Cependant on retrouve à la fois chez les migraineux et chez des personnes de leur famille des manifestations typiquement allergiques telles que urticaire, asthme ou coryza spasmodique. Cette notion classique a été récemment confirmée par les travaux de KALLOS qui sur 184 migraineux a rapporté 28 cas de migraine allergique dont l'interprétation s'appuie sur des critères extrêmement sévères. C'est là une proportion voisine de 15 %.

La conception allergique de la migraine repose sur un certain nombre d'arguments, tant cliniques que biologiques :

— **arguments cliniques** : existence de manifestations allergiques chez le malade ou dans sa famille et surtout déclenchement de la crise migraineuse par l'ingestion de certains aliments. Suivant les malades, il peut s'agir du chocolat, des œufs, de certaines sauces, de la viande de porc, de poisson, de crustacés ou de certains légumes, également de certains fruits (fraises, melon, etc.). La crise migraineuse se déclenche parfois dans les heures qui suivent l'absorption de l'aliment incriminé. Parfois cependant, la crise n'apparaît que vingt-quatre heures ou même deux ou trois jours plus tard, ce qui rend à ce moment extrêmement difficile la mise en évidence du rôle de l'aliment incriminé. Dès le début de nos études sur la

migraine, nous avons suspecté la possibilité d'une intolérance digestive « à retardement » car nous avons été frappés de la fréquence des migraines survenant le mardi et le mercredi, c'est-à-dire au moins quarante-huit heures après un week-end propre aux excès alimentaires. C'est à ce propos qu'on a évoqué la sensibilisation non pas à l'aliment lui-même mais à un des produits résultant de la digestion de l'aliment (BLAMOUTIER, PISANI).

Si les allergènes digestifs (trophallergènes) sont le plus souvent en cause, un certain rôle est maintenant attribué aux allergènes respiratoires (pneumallergènes). Des observations de ce type ont été rapportées par VAUGHAN, GOLTMAN, KALLOS. FREEMAN a observé des crises migraineuses déclenchées par des traitements de désensibilisation aux poussières et aux pollens lorsque la dose injectée était trop forte (cité par LAGRUE). De même SCLAFER a vu des migraines par allergie à *Monilia Albicans*. On connaît également des allergies à des produits pharmaceutiques, à des fourrures, à certains types de poussières ou de matières plastiques ;

— les arguments biologiques sont d'interprétation difficile.

Une éosinophilie sanguine a parfois été rencontrée (PAGNIEZ, PASTEUR VALLERY-RADOT et coll.). VAUGHAN a montré que dans certaines crises de migraines existait une chute des leucocytes, leucopénie comparable à celle qui accompagne la crise hémoclasique de WIDAL.

La pratique des tests cutanés a donné des résultats assez décevants et l'on invoque dans ce cas : soit l'absence d'anticorps circulants du fait d'une allergie purement tissulaire, soit une sensibilisation à un des produits de dégradation de l'aliment et non pas à l'aliment lui-même.

Le rôle de l'histamine a été très diversement interprété. On sait que l'histamine intervient dans la plupart des manifestations allergiques. Mais alors que certains auteurs avec HORTON ont été capables de reproduire des céphalées de type migraineux par injection d'histamine, d'autres auteurs, tels que WOLFF et ses coll., n'ont reproduit que des céphalées banales et non pas la crise de migraine authentique. Les traitements par les différents antihistaminiques n'ont donné le plus souvent que des résultats discutables ou franchement mauvais.

On voit donc que si un faisceau d'arguments cliniques permet d'incriminer un facteur allergique dans certains cas, il est extrêmement difficile d'en faire la preuve sur le plan biologique.

AFFECTIONS DIGESTIVES ET MIGRAINE

Depuis longtemps les auteurs français avaient accordé une grande importance aux troubles digestifs, particulièrement hépato-biliaires, présents chez les migraineux de façon permanente ou intermittente. En 1925, CHIRAY mentionne la migraine parmi les manifestations de la cholécystatonie et fait jouer un rôle important à la stase biliaire. PASTEUR VALLERY-

RADOT et BLAMOUTIER décrivent sous le nom de « migraine biliaire » celle qui s'accompagne de vomissements bilieux importants et qui est soulagée par le tubage duodénal. CAROLI et ses collaborateurs ont repris récemment l'étude des « formes migraineuses des dyskinésies biliaires ».

Du reste « dans l'esprit du public, la crise migraineuse est une crise de foie et cette interprétation s'explique aisément par les phénomènes digestifs qui, de façon habituelle, font partie du tableau clinique et accompagnent le symptôme majeur que représente la céphalée » (VACHON et BRONDEL). C'est une notion bien connue que la migraine se trouve déclenchée par un écart de régime, des aliments trop gras, des repas trop abondants ou trop riches en boissons alcoolisées.

Chez les migraineux, les examens radiologiques de la vésicule montrent assez fréquemment une vésicule atone, dilatée, se vidant mal, et parfois une lithiase biliaire. Cependant, les cholécystographies faites au cours de la crise migraineuse ont donné des résultats très discordants. CAROLI et Mme GILLES ont observé soit un arrêt de l'excrétion biliaire avec dyskinésie du col ou dyskinésie oddienne et dilatation de la voie biliaire principale, soit au contraire un aspect radiologique normal.

Chez deux malades migraineuses, une cholécystostomie a permis à CAROLI, PARAF et ALLIOT d'étudier la sécrétion biliaire au cours et en dehors de la migraine. Ils ont pu constater une hypersécrétion biliaire avec hyperconcentration de ses différents

constituants, de même qu'une augmentation considérable de l'élimination de la brome-sulfone-phtaléine correspondant à une « polycholie totale ». De ces deux observations privilégiées et méticuleusement suivies, les auteurs concluent « ce ne sont pas les cholépathies qui peuvent être considérées comme provocatrices de la migraine, mais au contraire la diathèse migraineuse qui doit être considérée comme responsable essentiellement, dans certains cas, des dyskinésies et de la lithiase ».

On voit donc qu'en ce qui concerne les rapports de la migraine et des troubles hépato-biliaires, les opinions sont diamétralement opposées : les uns font de la migraine la conséquence d'un trouble de la fonction excrétrice du foie, alors que pour les autres c'est la migraine qui est responsable de la dyskinésie biliaire et des variations de la cholérèse.

Il se dégage cependant de l'ensemble des travaux l'intégrité relative de la cellule hépatique. On sait que divers auteurs ont signalé la possibilité de migraine dans la phase prodromique d'invasion des ictères catarrhaux. Mais les migraines sont absolument exceptionnelles chez les cirrhotiques, de même que dans les cancers secondaires du foie. Dans notre statistique personnelle, nous retrouvons dans 12 % des cas des antécédents d'ictère du type de l'hépatite épidémique banale. Dans la moitié de nos cas, le début des migraines avait été postérieur à l'ictère, alors que dans l'autre moitié, les migraines existaient déjà depuis longtemps avant le début de l'hépatite. Chez tous ces malades et dans une centaine de cas pris au hasard parmi nos

migraineux, nous avons fait pratiquer des **bilans hépatiques** (cholémie, cholalémie, cholestérol total et estérifié, épreuves de floculation). Les résultats en ont été décevants. Dans à peine 15 % de ces cas nous avons trouvé des perturbations, le plus souvent légères et dissociées. Parmi les troubles biologiques le plus souvent notés viennent d'abord les élévations isolées de la bilirubine, atteignant chez plusieurs de nos malades entre 100 et 120 mg, puis les perturbations du test à la céphaline-cholestérol et au thymol, les modifications de ces deux tests étant relativement concordantes, enfin des tests de Kunkel (Kunkel simple et Kunkel phénol) faiblement positifs. On peut en conclure qu'un trouble cellulaire hépatique manque habituellement, ou tout au plus n'existe que de façon discrète et fugace.

En conclusion, c'est donc une dystonie des voies biliaires qui se rencontre chez les migraineux et qui peut être responsable non seulement des syndromes douloureux abdominaux de type vésiculaire, mais aussi de douleurs d'allure pancréatique pouvant s'expliquer par une dystonie du canal de Wirsung avec reflux dans le canal pancréatique (VACHON et BRONDEL). Ces auteurs écrivent « que les manifestations vésiculaires ne sont pas la cause, mais bien la conséquence de la maladie migraineuse. Il en résulte les considérations thérapeutiques suivantes : le traitement des dystonies biliaires peut améliorer les migraineux, mais seulement dans la mesure où la stase biliaire fonctionnelle constitue un facteur aggravant. La lithiase des migraineux obéit aux mêmes règles que les

autres, mais la persistance des migraines après cholécystectomie est de règle, et dans le cas de lithiase silencieuse, l'existence des migraines ne doit jamais entraîner une sanction chirurgicale ».

Le **facteur gastrique** paraît rarement en cause et nous ne disposons que de trois observations de migraineux (2 femmes et 1 homme) chez lesquels existait une achylie gastrique. Dans ces cas l'administration de diastases et d'acide chlorhydrique a considérablement diminué la fréquence des crises mais ne les a pas fait disparaître complètement.

L'existence d'un **élément colitique** est par contre retrouvée avec une extrême fréquence chez l'ensemble des migraineux. Les troubles du transit intestinal sont habituels et les colites droites plus fréquentes que les colites gauches. Il ne s'agit d'ailleurs pas là de troubles constants chez le même sujet et l'étude clinique et radiologique de l'intestin permet le plus souvent de conclure à une colite spasmodique avec tantôt diarrhée et tantôt constipation. Avec une extrême fréquence, nous avons réveillé une douleur aiguë de chaque côté de l'ombilic au niveau des points que l'on admet représenter la zone de projection des plexus mésentériques.

Chez près de deux tiers des migraineux, la crise est précédée de petites **modifications de l'état intestinal** : ballonnement, constipation ou au contraire diarrhée associée à une sensation de réplétion et de spasme.

On ne peut conclure avec certitude que les troubles intestinaux sont la cause de l'accès migraineux. Ils

pourraient n'en être que des prodromes. Certaines algies abdominales accompagnées de troubles du transit peuvent se voir, surtout chez l'enfant, au titre d'équivalents abdominaux de la migraine (BRAMS - 1925 RILEY, BRICKNER et SOLTZ - 1935). Il n'est pas sans intérêt de rappeler que des troubles exactement comparables peuvent représenter un équivalent épileptique. Le traitement du trouble intestinal par le régime alimentaire, les antispasmodiques et les antiseptiques amène souvent une amélioration notable.

TROUBLES ENDOCRINIENS ET MIGRAINE

On a fréquemment invoqué à l'origine des migraines un facteur endocrinien. Mais jusqu'à présent il est loin d'être prouvé.

L'**hyperthyroïdie** avait été la première incriminée. Mais PASTEUR VALLERY-RADOT et HAMBURGER signalent la rareté de la migraine au cours de la maladie de Basedow. Personnellement nous n'avons rencontré aucun cas de migraine chez des hyperthyroïdiens. Par contre nous avons observé quatre migraines en rapport avec une insuffisance thyroïdienne discrète et qui ont cédé complètement au traitement de l'hypothyroïdie. L'un de ces cas concernait un homme, atteint de myxœdème depuis l'âge de cinquante ans, et chez lequel des migraines remontant à l'enfance augmentèrent à ce moment de fréquence et d'intensité. Le traitement thyroïdien, par l'extrait de glande puis la tri-iodothyronine, fit rétrocéder tous les signes de myxœdème et supprima totalement les crises migraineuses.

C'est surtout le **facteur ovarien** qui a été retenu par la majorité des auteurs. On sait en effet que la migraine est beaucoup plus fréquente chez la femme que chez l'homme, qu'elle commence habituellement vers l'époque de la puberté, se reproduit fréquemment dans chaque période prémenstruelle, avec une recrudescence au moment de la ménopause. Après cette date, les migraines deviennent beaucoup plus espacées ou même cèdent complètement. On sait également que la grossesse peut habituellement supprimer les crises migraineuses ou rarement les exacerber. Bien que les dosages hormonaux n'aient pas montré chez ces malades d'altérations caractéristiques, les traitements, effectués le plus souvent de façon empirique, ont parfois donné d'excellents résultats (HERSCHBERG). Mais, comme nous l'avons écrit en 1952, " il faut tenir compte dans leur action de deux facteurs : d'une part l'action métabolique générale des hormones, d'autre part l'incidence d'un facteur purement psychique "

Plus récemment on a invoqué une **perturbation fonctionnelle du couple hypophyse-surrénale**. Certains travaux, tel celui de RILEY, BRICKNER et KURZROK (1953), font état de troubles dans l'élimination des prolans et suggèrent une perturbation hypophysaire. WOLFF a constaté une augmentation transitoire des 17 cétostéroïdes, mais considère qu'il s'agit là non d'un phénomène primitif, mais d'un trouble hormonal secondaire à la crise migraineuse. Ce serait en quelque sorte la manifestation d'un « stress ».

Des troubles du métabolisme de l'eau et des électrolytes ont été également notés. Il est bien connu que

dans les migraines prémenstruelles, les malades accusent souvent une impression de gonflement de l'abdomen et un œdème des membres. On connaît également la crise polyurique qui fait suite à la migraine dans la majorité des cas, mais qui parfois la précède. OSTFELD, REIS, GOODELL et WOLFF en 1955 ont montré effectivement que l'hyperhydratation ne coïncidait pas dans tous les cas avec le déclenchement de la crise migraineuse. Selon ces auteurs, la rétention d'eau et de sel dans les tissus coïncide avec une période d'anxiété et de tension accrues. Le relâchement de la tension nerveuse s'accompagnerait d'une crise polyurique et c'est à ce moment que la migraine apparaîtrait. Peut-être pourrait-on ainsi expliquer les migraines menstruelles, la phase précédant les règles étant celle où la tension nerveuse est la plus grande et où la rétention d'eau est maxima. A l'origine de cette rétention d'eau et de sel, on pourrait invoquer une sécrétion exagérée d'hormones post-hypophysaires. Comme le font remarquer FRIEDMAN, von STORCH et MERRITT, la preuve formelle de ce trouble sécrétoire hypophysaire n'a pas été fournie.

L'importance du terrain spasmophile a été soulignée par KLOTZ dès 1949. Cet auteur a rencontré parmi ses malades spasmophiles un grand nombre de migraineux. Il rapproche de ce fait la fréquence des troubles circulatoires paroxystiques chez les spasmophiles et l'influence de l'ion calcium sur l'hydratation cellulaire. Pour notre part, nous avons observé, chez plus des deux tiers de nos malades femmes et près de la moitié de nos malades hommes atteints de migraine, un

signe de Chvostek extrêmement net. Il ne saurait être question d'assimiler la spasmophilie de l'adulte à une insuffisance parathyroïdienne. Mais de pareils faits soulignent l'importance d'un facteur constitutionnel héréditaire d'origine nerveuse susceptible d'influencer le terrain endocrinien et rendant compte de ce fait d'un certain nombre des particularités de la constitution migraineuse.

LES FACTEURS NERVEUX DE LA MIGRAINE

L'apparition des migraines pourrait être en rapport avec une aptitude réactionnelle très particulière des centres nerveux beaucoup plus souvent constitutionnelle et fonctionnelle que secondaire, organique et acquise.

Les rapports de la migraine et de l'épilepsie ont tout d'abord été envisagés. Puis cette conception est tombée en désuétude jusqu'à une époque récente, où les recherches électro-encéphalographiques ont montré l'existence de « migraines dysrythmiques ». Simultanément, dans une perspective psychosomatique, la personnalité du migraineux et son profil psychologique spécial ont fait l'objet de nombreuses recherches.

A. Migraines et épilepsie. Vers la fin du XIX^e siècle, une parenté entre la migraine et l'épilepsie fut admise par MARSCHAL HALL, par LIVEING puis par JACKSON. Dans sa thèse, en 1902, CORNU écrivait : « que les états migraineux et épileptiques appartiennent à un groupe d'affections nerveuses, celui des épilepsies ». FLATAU (1912) et JEAN (1925) ont décrit l'association

de crises migraineuses et épileptiques. MARCHAND et AJURIAGUERRA (1942) ont repris de façon très complète l'ensemble du problème.

Parmi les arguments des auteurs qui rattachent migraine et épilepsie, figurent : la coexistence de migraines et d'épilepsie chez les mêmes malades, l'existence d'une hérédité croisée, la ressemblance des aura de la crise épileptique avec certains des prodromes de la crise migraineuse, qu'il s'agisse de troubles sensoriels sensitifs ou moteurs, l'existence de facteurs déclenchants identiques. CHARCOT n'envisageait de parenté possible entre l'épilepsie et la migraine que dans les cas où cette dernière est accompagnée de signes neurologiques et réalise le tableau des migraines associées ou accompagnées.

Au contraire, ceux qui séparent nettement épilepsie et migraine font remarquer les profondes différences qui séparent les paroxysmes migraineux et épileptiques. PASTEUR VALLERY-RADOT montra les dissimilitudes du contexte étiologique et le caractère non spécifique des causes déclenchantes, de même que les résultats contradictoires des statistiques concernant la répartition familiale et héréditaire des deux syndromes. Pour cet auteur, comme pour CHRISTIANSENS, la coexistence d'épilepsie et de migraine n'est que fortuite. « On ne rencontre pas la grande crise comitiale plus souvent dans l'évolution de la migraine que dans les maladies d'une fréquence analogue » (CHRISTIANSENS).

Il semble que les difficultés d'établir les frontières entre la migraine et l'épilepsie tiennent surtout aux

migraines accompagnées de symptômes focaux. Comme le fait remarquer SEGUR : « elles partagent en effet avec l'épilepsie partielle le caractère de traduire un trouble cortical et il arrive que l'on découvre à leur origine une lésion cérébro-méningée ». MARCHAND et AJURIAGUERRA, étudiant les modalités de la céphalée chez 100 épileptiques, ont rencontré 5 cas de céphalée précritique, dont un réalisant une véritable aura, 19 cas de céphalée post-paroxystique et 23 cas de céphalée interparoxystique sans caractère particulier. Dans leurs statistiques, il n'existait aucun cas de migraine.

Parmi nos cas personnels de migraine, six seulement (soit 2 %) présentaient une épilepsie clinique. Dans ces cas il s'agissait toujours d'une épilepsie idiopathique, comportant des crises de grand mal isolé ou associé à des manifestations de petit mal.

B. Electro-encéphalographie de la migraine. D'assez nombreux travaux ont déjà été faits sur l'électro-encéphalographie du migraineux et ont donné des résultats assez contradictoires. Les uns ont retrouvé le même pourcentage d'altérations infra-cliniques que dans une population considérée comme normale, les autres au contraire ont souligné la fréquence des dysrythmies de type épileptique parmi les migraineux.

C'est ainsi que H. et J. ROGER sur 36 migraineux ont rencontré 14 cas d'épilepsie purement électrique avec ondes lentes hypersynchrones durant l'hyperpnée. Parmi les travaux consacrés à la question, signalons ceux de STRAUSS et SELINSKY (1941), de SOLOMON, de

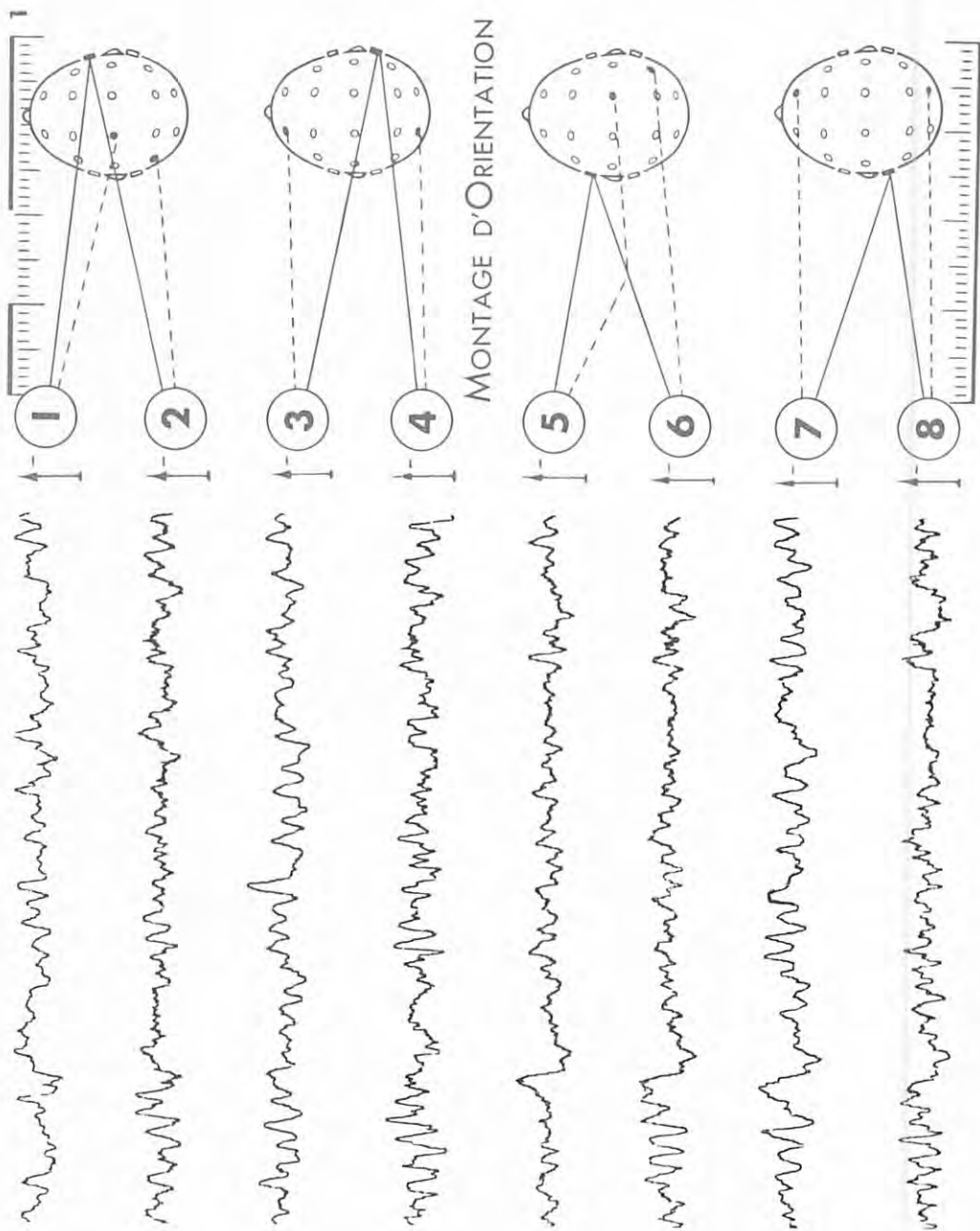


Figure 1 — Migraine dysrythmique chez un jeune homme dont les parents et les grands-parents sont des migraineux. Rythme de base lent, avec nombreuses ondes θ par bouffées irrégulières.

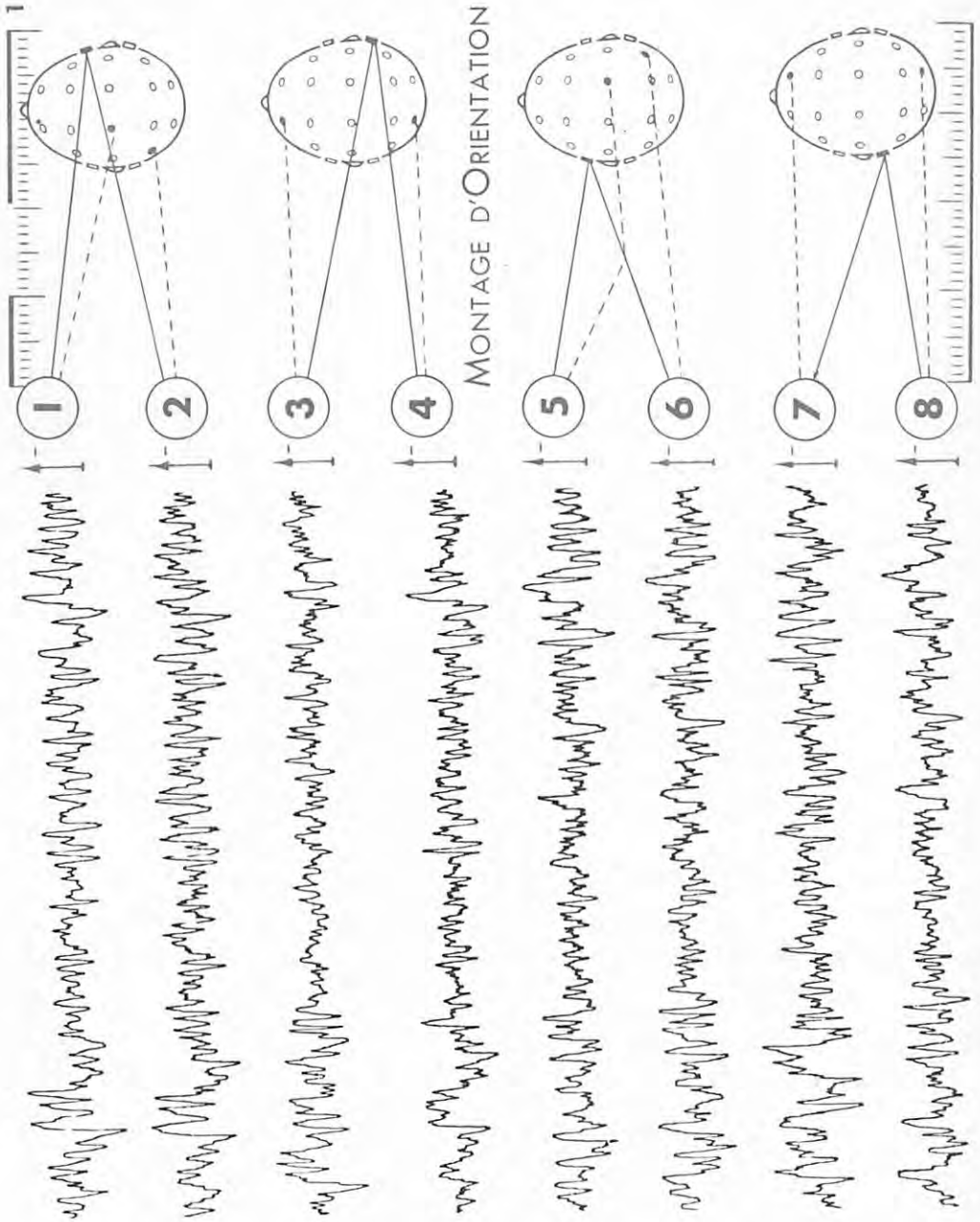


Figure 2 — Association de migraine et d'épilepsie chez un homme de 28 ans. Les crises comitiales généralisées remontent à l'âge de 11 ans, et les premières crises migraineuses à l'âge de 14 ans.

Tracé intercritique montrant un rythme de base relativement régulier et de courtes bouffées irrégulières d'ondes lentes de grand voltage, mono ou diphasiques, survenant presque simultanément dans les différentes dérivation.

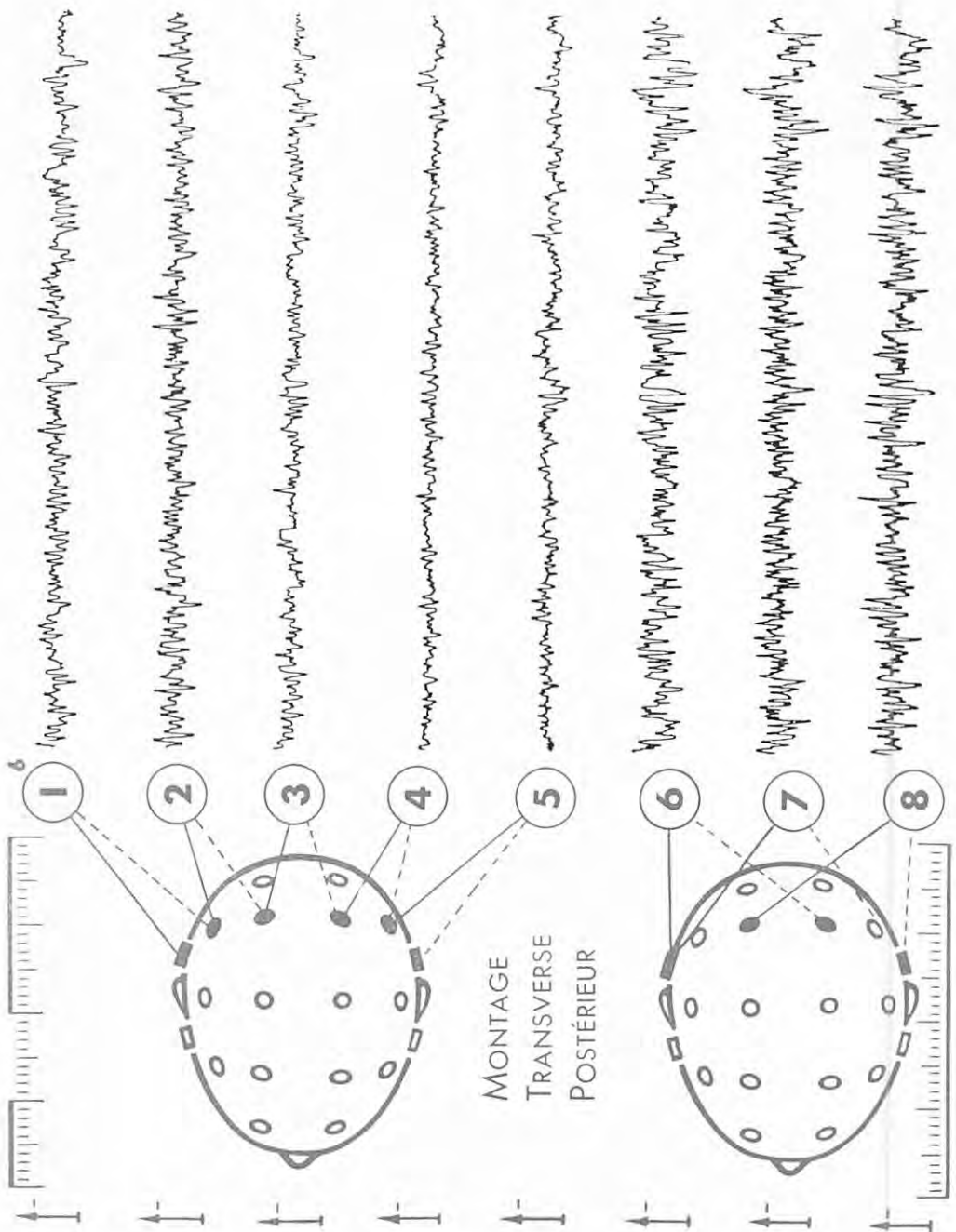


Figure 3 - Migraine ophtalmique chez une femme de 32 ans.
 Tracé 48 heures après une crise. Remarquer l'asymétrie du rythme occipital (dérivations 2 et 4). A gauche, du côté de l'hémicranie, le rythme de base est sensiblement moins ample qu'à droite.

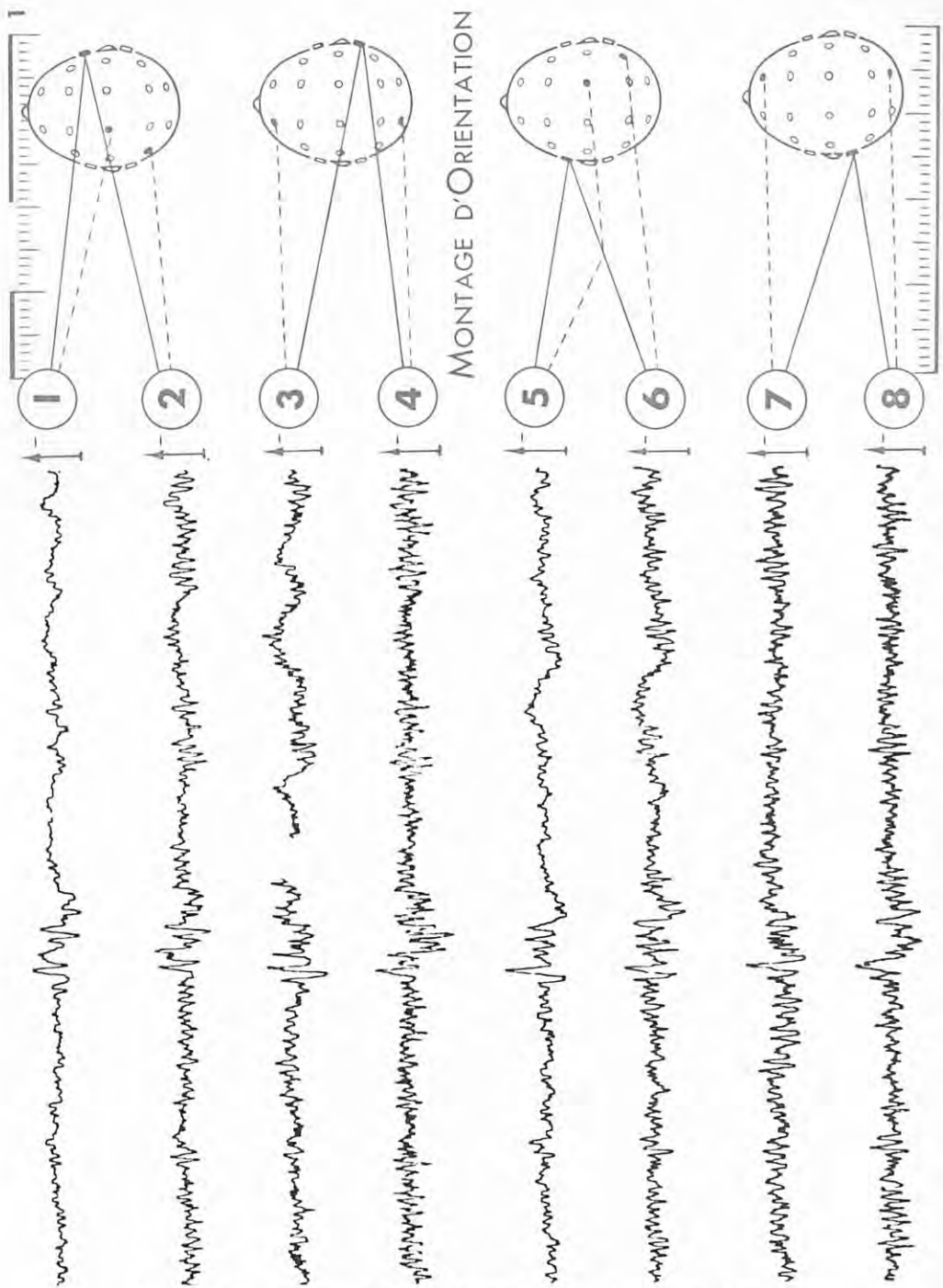


Figure 4 — Courtes bouffées d'ondes lentes, de voltage élevé surveillant simultanément dans toutes les dérivation. Malade de 35 ans n'ayant aucune comitialité décelable, et dont les migraines remontent à l'enfance.

Tracé enregistré 15 jours après une violente crise migraineuse.

ENGEL, FERRIS et ROMANO et récemment en France de GASTAUT et de PANZANI et BOYER (1955). Ces derniers auteurs ont retrouvé chez 110 migraineux enregistrés loin des crises, 57 cas d'anomalies électriques diffuses et 21 cas d'altérations focales discrètes. Dans 3 cas, seule la stimulation lumineuse intermittente faisait apparaître un entraînement du rythme et des anomalies électriques lentes de grande amplitude.

En parcourant les études électro-encéphalographiques concernant les migraineux, on remarque que le pourcentage des anomalies varie entre 11 et 57 %. Nous-mêmes disposons d'un peu plus de 50 E.E.G., faits à distance des crises, parmi lesquels 9 seulement présentent des anomalies purement électriques, sans aucune traduction clinique, survenant lors de l'hyperpnée. Dans ce matériel clinique relativement réduit, nous avons donc près de 20 % de tracés anormaux. Il s'agit exclusivement de femmes entre 22 et 38 ans. L'histoire familiale ne révèle aucune épilepsie connue et dans tous les cas le tracé se normalisa très rapidement sous l'influence d'un traitement à base de calcium et de très faibles doses de barbituriques ne dépassant pas 6 centigrammes de phénobarbital par jour.

Il est bien difficile de tirer de ces faits des conclusions irréfutables. Certains des malades sont atteints à la fois d'épilepsie et de migraine et il serait peut-être imprudent d'affirmer qu'il existe entre les deux affections un rapport étroit. Dans d'autres cas, les anomalies électriques sont minimales et dépassent à peine les limites des variations généralement admises.

On sait encore que des études encéphalographiques ont montré des dysrythmies importantes chez des sujets pouvant être considérés comme normaux, aussi bien que chez des sujets appartenant à des familles d'épileptiques. Enfin, dans nombre de cas, les anomalies électriques ne se sont manifestées que lors de l'hyperpnée ou au cours d'une stimulation photique ou pharmacodynamique.

Le problème, qui n'a pas encore trouvé de solution, est de déterminer dans quelle mesure une hypersynchronie neuronale avec décharges hypersynchrones d'amplitude élevée est réellement un stigmate irréfutable d'épilepsie et non pas seulement la traduction d'une hyperexcitabilité nerveuse beaucoup plus banale.

Notre impression personnelle est que l'existence d'une dysrythmie de base, ou d'hyperexcitabilité cérébrale démontrée par les différents types de stimulation, rend compte seulement d'une aptitude particulière des centres nerveux à réagir sous une forme anormale à une incitation quelconque. Il s'agirait en quelque sorte d'instabilité fonctionnelle, constitutionnelle et fréquemment héréditaire permettant aussi bien l'apparition d'une décharge épileptique que d'un orage vaso-moteur du type de la crise migraineuse. Les altérations électro-encéphalographiques donneraient donc un aperçu sur la constitution du terrain migraineux beaucoup plus qu'elles ne permettraient de conclure à une identité de nature entre épilepsie et migraine.

C. La psychologie du migraineux s'expliquerait peut-être par cette réactivité particulière et cette instabi-

lité des centres nerveux. Différents auteurs, surtout américains et tout spécialement WOLFF et son école, ont insisté sur le profil psychologique particulier des migraineux.

Il s'agirait de sujets hyperémotifs, instables, légèrement anxieux et de ce fait susceptibles, un peu renfermés sur eux-mêmes, scrupuleux et méticuleux jusqu'au « perfectionnisme ». Ce sont souvent des timides présentant des bouffées vaso-motrices et ayant quelques difficultés à s'intégrer complètement dans un groupe social. Il s'agirait en outre de sujets ambitieux, volontiers rancuniers, mais travailleurs et assidus et présentant une certaine rigidité intellectuelle et morale, ainsi qu'une persistance exagérée des réactions émotionnelles.

Si ce schéma de la personnalité psychologique du migraineux est valable dans un grand nombre de cas, les aspects les plus divers de la personnalité peuvent être rencontrés fréquemment et, d'autre part, on retrouve la même structure de base chez des sujets accusant des troubles divers sans la moindre migraine. Il ne nous semble donc pas que cette esquisse psychologique ait une valeur absolue.

Nombreux sont en effet parmi nos malades ceux qui sont assez détendus, optimistes, bien adaptés à leur milieu et sans conflit décelable et chez lesquels la migraine survient assez subitement, en apparence sans raison valable. Inversement le même profil psychologique a été rencontré chez la majorité de nos malades souffrant de céphalalgies psychogènes du type « tension headache ».

Ainsi donc les causes provocatrices invoquées sont nombreuses et variées et il est difficile au premier abord de trouver entre elles un lien permettant d'expliquer par un mécanisme univoque le déroulement de la crise migraineuse.

En réalité, si l'on se réfère aux opinions admises qui font de la douleur de la migraine une céphalée vaso-motrice, on est amené à incriminer un mécanisme vaso-moteur. Cette interprétation concorde entièrement avec les données cliniques. Toutes les causes mentionnées déterminent des perturbations vaso-motrices, qu'il s'agisse de la sensation de congestion du visage survenant après les repas chez les colitiques, des bouffées vaso-motrices de la période menstruelle, de la pâleur, de la rougeur du visage ou des crises de sudation consécutives aux états émotionnels. Mais alors que dans l'immense majorité des cas ces perturbations demeurent légères et fugaces, elles aboutissent à l'accès migraineux à la faveur d'une hyperexcitabilité du système nerveux et d'un déséquilibre des centres végétatifs.

Ainsi peut s'expliquer, à notre avis, le rôle du facteur végétatif central attesté sur le plan clinique par une constitution psychologique déterminée et sur le plan biologique par le mode spécial de réactivité de l'E.E.G. aux diverses stimulations.

ÉTUDE CLINIQUE

La migraine a une allure cyclique et survient par accès entre lesquels il n'existe aucun trouble.

La fréquence des crises est extrêmement variable suivant les cas. Mais on peut affirmer, de façon assez grossière, que plus des deux tiers des malades ont des crises espacées de plus de 10 jours. Il est à remarquer que chez beaucoup de femmes les crises ont un rythme assez irrégulier, avec cependant une prédominance très nette pour la période prémenstruelle. Chez 20 % de nos malades environ, en dehors de crises survenant de façon irrégulière, il existait toujours une crise plus forte et plus rebelle la veille ou le jour de l'installation des règles.

Toutes les variations dans la fréquence des migraines sont possibles, depuis des crises extrêmement espacées survenant une ou deux fois par an, ou même moins, jusqu'à des crises répétées tous les quelques jours. Il est exceptionnel que les crises soient quotidiennes. Nous en avons observé 7 cas, et nous aurons à y revenir à propos de la thérapeutique. Ces crises quotidiennes permettent de rapprocher des crises de migraine vraie les céphalées quotidiennes survenant par accès de longue durée qui sont assez habituelles dans le syndrome de Horton dont nous avons observé 16 cas (voir page 61).

Chaque migraineux a sa forme particulière de migraine qui se répète indéfiniment semblable à elle-même au cours de l'évolution, ne subissant qu'occasionnellement de minimales modifications. On décrit toutefois classiquement une évolution de l'accès migraineux

qui distingue une phase prodromique et une phase proprement céphalalgique, celle-ci s'estompant progressivement ensuite en une phase résolutive.

I. PHASE PRODROMIQUE

LES PRODROMES ÉLOIGNÉS

Les prodromes éloignés sont habituellement assez discrets mais ils ont une très grande importance car ils permettent de prévoir l'apparition de la crise et bien souvent de la prévenir par une thérapeutique appropriée. Du reste les migraineux les connaissent bien et grâce à eux ils savent que la crise migraineuse est proche.

Ce sont avant tout des **troubles psychiques mineurs**. Tantôt il s'agit d'une modification assez rapide de l'humeur : le malade devient brusquement taciturne, vaguement triste et surtout irritable ; tantôt il est au contraire euphorique et passablement agité. Une de nos malades nous signalait que le soir précédant la crise de migraine, elle était prise d'une véritable frénésie de rangement et que ce signe lui permettait de prévoir la crise du lendemain.

Dans d'autres cas il s'agit d'une **modification de l'appétit** : soit dégoût pour la nourriture allant jusqu'à une anorexie presque totale, soit au contraire boulimie soudaine et inexplicée. Très souvent ces modifications de l'appétit s'accompagnent de phénomènes gastro-intestinaux : tels qu'une sensation de réplétion gastrique, de barre épigastrique, d'un ballonne-

ment important, ou de modifications du transit intestinal, diarrhée moins fréquente que la constipation, avec souvent sensation de gêne abdominale et gargouillements.

Un autre prodrome extrêmement fréquent est la **modification du débit urinaire**. Chez certains sujets les urines sont plus rares et plus foncées avant la crise, et par contre à la fin de la phase céphalalgique survient une polyurie claire donnant l'impression d'un phénomène critique. Mais chez d'autres sujets c'est la polyurie qui annonce la crise, généralement dans la journée précédente.

Les **perturbations du sommeil** sont également très fréquentes avant les crises migraineuses. Dans un petit nombre de cas il s'agit d'insomnie avec difficulté de l'endormissement ou réveil nocturne. Cela se voit surtout chez les sujets qui sont agités et hyperactifs dans la phase prodromique. Beaucoup plus fréquente est la somnolence qui s'accompagne d'une sensation vague de lourdeur de tête. Parfois cette somnolence survient 24 à 48 heures avant la crise. Elle est quelquefois telle que le malade doit se coucher dans la journée, et c'est au réveil qu'apparaît la migraine. Dans plusieurs cas, il nous a été possible de prévenir l'apparition de la crise en utilisant des amphétamines, dont il était recommandé au malade de faire usage dès que se produisait cette somnolence.

Il faut remarquer que si les troubles précurseurs de l'orage migraineux varient considérablement d'un sujet à l'autre, ils demeurent relativement fixes et constants chez un même individu. Très souvent, en

même temps que surviennent ces troubles prémonitoires, s'installe une sensation vague et diffuse de céphalée légère, impression de lourdeur ou de vide désagréable.

LES PRODROMES IMMÉDIATS

Alors que les troubles précédents apparaissent 24 à 48 heures avant l'accès migraineux, c'est en moyenne 2 à 3 heures et parfois moins avant l'apparition de la céphalée que surviennent ces prodromes immédiats. Ils sont multiples et surviennent isolément ou parfois associés entre eux.

Les **troubles visuels** sont les plus fréquents et les plus connus de tous ces prodromes. Leur fréquence varie suivant les statistiques entre environ 10 et 50 %. Ils ont été magistralement décrits par Piorry, par Galezowski, par Fere et par Charcot.

Le plus commun d'entre eux est le scotome scintillant : « on a dans l'œil une image qui ressemble à un plan de fortifications... tantôt le phénomène présente des teintes jaunes, tantôt des tons rouges et verts, et à l'intérieur d'une zone lumineuse, on aperçoit comme une espèce de fumée, de vapeur plus ou moins épaisse. Tout cela remue, se rapproche, s'éloigne avec des mouvements précipités » (Charcot). Il est à noter qu'au début, ce scotome scintillant n'empêche guère la vision. Mais ultérieurement les images lumineuses disparaissent et il reste un véritable scotome amputant le champ visuel. Dans d'autres cas, sans qu'il y ait eu des images lumineuses initiales, survient un scotome hémianopique. Beaucoup plus rarement

peuvent exister des hallucinations élémentaires également à caractère hémioptique. Enfin, il est assez exceptionnel d'observer une amaurose.

Ces phénomènes sont habituellement transitoires mais dans les cas où le scotome a été de longue durée, il peut persister bien au-delà de la phase céphalalgique et demeurer de façon définitive. On admet généralement en pareil cas que l'anoxie cellulaire cérébrale de la zone occipitale, responsable du scotome scintillant, a entraîné des lésions cellulaires irréparables aboutissant à la perte de la vision dans le champ considéré. Dans de rares cas, au lieu d'un scotome ou d'hallucinations élémentaires, le trouble visuel consiste en une déformation des objets, une métamorphose.

Des troubles sensitifs peuvent survenir dans cette phase prodromique. Ils sont parfois associés aux troubles visuels, parfois isolés. Ils consistent en paresthésies, sensations d'engourdissement, de fourmillements siégeant au niveau de l'hémicorps opposé à la céphalée. Dans certains cas, ils atteignent à la fois le bras, la face et la langue selon une topographie bien décrite par ROGER et SARRADON. Dans quelques cas, au lieu de paresthésies, surviennent des phénomènes franchement douloureux affectant également l'hémicorps opposé à l'hémicranie.

On peut en rapprocher des troubles du schéma corporel, assez rarement rencontrés et consistant en sensations d'augmentation de volume et de poids d'un membre ou de la langue. Tous ces phénomènes

traduisent une atteinte dans le domaine des vaisseaux sylviens postérieurs.

Des **troubles aphasiques** sont également possibles et ont été décrits par CHARCOT. Suivant les cas, il s'agit de troubles de l'expression verbale, avec arrêt de la parole ou aphémie, de surdité verbale, d'aphasie amnésique avec paraphasie ou d'alexie. Comme le font remarquer HECAEN et SEGUR, la nature des troubles du langage varie suivant le type de migraine et la localisation des vaisseaux corticaux intéressés. Dans les migraines ophtalmiques, les troubles du langage sont plutôt à type d'alexie, alors que dans les migraines sylviennes ce sont les aphémies qui prédominent, et que dans les migraines sévères avec atteinte plus massive des différents territoires vasculaires, on voit coexister les troubles de l'expression et de la compréhension du langage.

Plus rarement surviennent **divers troubles sensoriels** : troubles auditifs allant jusqu'à une surdité momentanée unilatérale ou au contraire hallucinations auditives ; troubles olfactifs avec impression extrêmement désagréable d'odeurs nauséabondes, ou de déformations des odeurs, parfois même hyperosmie curieuse ; dans quelques cas, les troubles labyrinthiques se traduisent par des vertiges intenses, avec un syndrome labyrinthique irritatif ou déficitaire suivant les sujets.

Des **troubles psychiques** sont possibles, assez semblables à ceux qui caractérisent la période prodromique éloignée : sensations de dépression, d'anxiété,

beaucoup plus rarement état de subexcitation. Il est exceptionnel que ces troubles soient d'une intensité telle qu'ils dominent le tableau clinique.

En même temps surviennent, atteignant l'ensemble de l'organisme : sensations de malaise indéfinissable, impressions de refroidissement du corps, frissonnements, lassitude extrême ou même courbatures diffuses.

Les troubles digestifs sont habituellement présents à cette période : bâillements impérieux, hoquet, impression de ballonnement abdominal intense.

Tous ces troubles évoluent par ondes successives et, au fur et à mesure de l'évolution, s'ajoute une céphalée progressivement croissante qui amène la migraine à sa phase d'état.

FRÉQUENCE DES SYMPTOMES PRODROMIQUES

Nous avons insisté longuement sur ces phénomènes précritiques parce que leur connaissance permet de prévoir l'apparition d'une migraine et bien souvent de prévenir son apparition par une thérapeutique appropriée. En effet, les résultats du traitement sont presque constamment favorables à ce stade pour devenir moins bons lorsqu'il est commencé alors que la crise est déjà installée.

Il est extrêmement difficile de préciser la fréquence réelle de ces prodromes de la crise migraineuse, certains malades, peu nombreux, les ayant remarqués

d'emblée, et d'autres ne les reconnaissant qu'une fois leur attention attirée sur ce point.

Il semble que la fréquence des prodromes se situe entre 60 et 80 %, sans que nous puissions donner un chiffre précis à ce sujet. Rien n'est plus variable que ces symptômes prémonitoires. Alors que les symptômes d'ordre visuel (scotome scintillant ou impression de trou noir dans une partie du champ visuel) ont été assez rares parmi nos cas (à peine 10 %), les troubles psychiques et digestifs se sont montrés de loin les plus fréquents.

II. PHASE CÉPHALALGIQUE OU PÉRIODE D'ÉTAT

La céphalée intense domine le tableau à cette période. Bien des malades sont incapables de donner des précisions concernant la localisation, la durée et la qualité de la douleur, qui est un phénomène extrêmement difficile à analyser et qui a en soi une note subjective et originale qui en rend l'interprétation malaisée. De plus les malaises qui accompagnent la céphalée, l'inquiétude, voire l'anxiété suscitées par la douleur, interviennent dans l'appréciation que le sujet porte sur la céphalée.

TOPOGRAPHIE ET CARACTÈRES DE LA DOULEUR

Comme l'indique le terme même d'hémicranie, la topographie de la douleur est caractéristique et se limite en général à une moitié, droite ou gauche, de

la tête. C'est ce que l'on observe habituellement dans les deux tiers des cas. On peut dire grossièrement que chez presque la moitié des malades, le côté intéressé est fixe, toujours le même d'une crise à l'autre, alors qu'il est variable dans environ un quart des cas. Il semble que le côté de l'hémisphère dominant soit plus souvent intéressé, mais cela n'a rien d'absolu. De façon très générale, la céphalée est à prédominance antérieure, surtout frontale et sus-orbitaire, plus rarement temporale, encore plus rarement siégeant au vertex.

Mais cette unilatéralité stricte n'est vraie qu'au début de la crise et même dans certains cas la douleur peut être d'emblée bilatérale. Il est plus rare que la céphalée soit généralisée, ou même qu'elle siège dans la région occipitale en réalisant une véritable base douloureuse. Dans quelques cas, la douleur peut être bitemporale, elle peut également irradier vers la face, ou au contraire vers la nuque, le cou ou les épaules. Dans ces irradiations atypiques, la céphalée est plus souvent bilatérale qu'unilatérale. Une sensation très particulière à la migraine est l'impression de quelque chose qui appuie sur l'œil, qui le tire ou le déchire.

La céphalée est généralement intense, parfois même intolérable. Elle est très caractéristique lorsqu'elle est pulsatile, suivant le rythme du pouls, dont chaque battement vient retentir douloureusement dans le crâne. Cette céphalée, de même que les phénomènes prémonitoires, évolue par ondes successives avec des accalmies relatives et des exacerbations extrêmement pénibles, qui sont souvent déclenchées par le moindre

mouvement, le bruit, la lumière et obligent le malade à rester étendu dans une demi-obscurité.

Il est classique de donner comme caractère typiquement vasculaire de la douleur, outre la pulsatilité, le fait que la compression carotidienne la soulage au moins momentanément et que la compression des jugulaires l'accentue. Cette céphalée s'accompagne d'une turgescence des artères superficielles, surtout des artères temporales qui sont extrêmement battantes.

PHÉNOMÈNES ACCOMPAGNATEURS

Un autre fait d'une extrême importance sur le plan de la physiopathologie, est la **pâleur du sujet**. De façon très générale on peut dire que les migraineux sont pâles, d'une pâleur grise cendrée, avec même une légère bouffissure du visage et des paupières. On a signalé également une injection des vaisseaux conjonctivaux, une impression d'obstruction nasale du côté de la céphalée, une rhinorrhée ou du larmolement, qui appartiennent en fait beaucoup plus à un syndrome particulier que nous verrons ultérieurement qu'à la migraine elle-même.

Par contre, le **malaise général** manque exceptionnellement. Il est fait de fatigue, d'une asthénie extrême, d'une irritabilité permanente, de troubles vaso-moteurs avec impression de refroidissement, de sudations qui peuvent être profuses.

Les **troubles digestifs** sans être constants sont extrêmement fréquents : l'anorexie est habituelle au cours

de la crise migraineuse et s'accompagne de nausées. Celles-ci peuvent s'accompagner de vomissements, qui parfois calment la douleur mais qui parfois l'exacerbent, surtout s'ils se répètent et sont faits simplement d'une hypersécrétion acide avec mucus abondant. Selon les statistiques, ces troubles digestifs sont présents dans 60 ou 80 % des cas.

Les **troubles vertigineux**, sensations de vertiges rotatoires vrais ou simples étourdissements avec impression de déséquilibre, parfois associés à des bourdonnements d'oreilles, sont moins fréquents. Ils se voient cependant dans un quart à un tiers des cas.

Il est à noter que dès l'apparition de la phase céphalalgique, les **troubles prodromiques**, en particulier ceux qui évoquent une localisation cérébrale précise, ont tendance à disparaître ou à s'atténuer. Il n'en est cependant pas toujours ainsi et l'on peut voir des paresthésies ou même des troubles moteurs ou sensoriels persister durant toute la phase céphalalgique.

SIGNES OBJECTIFS

Ils sont réduits au minimum. En dehors de la pâleur et des troubles vaso-moteurs déjà signalés, l'examen ne met en évidence que des troubles extrêmement discrets dans la répartition du tonus musculaire à type d'« hémihyper-extensibilité », que HECAEN a noté dans 34 % de ses observations de migraine.

L'examen du fond d'œil est le plus souvent entièrement négatif. Exceptionnellement on a pu constater un spasme de l'artère centrale de la rétine. Par contre, il nous a semblé personnellement que de façon assez constante chez les migraineux existait une vasodilatation veineuse du côté de la céphalée.

Habituellement on note un certain degré de vagotonie et des modifications extrêmement variables de la tension artérielle.

Les variations de la pulsatilité artérielle dans le domaine des artères douloureuses, les modifications de la tension artérielle générales, de la pression du liquide céphalo-rachidien, les constatations de la capillaroscopie ou des examens biologiques, seront étudiés plus loin en même temps que les théories pathogéniques.

DURÉE DE LA PÉRIODE CÉPHALALGIQUE

La durée de la période céphalalgique est des plus variable. Elle est en moyenne de quelques heures à 48 heures ou même trois jours dans les formes les plus sévères. Fréquemment la crise migraineuse débute au réveil ou dans le courant de la matinée, passe par un maximum dans la journée et s'atténue vers le soir. Habituellement la crise ne cède qu'après le sommeil de la nuit. Il peut demeurer pendant quelques heures, au maximum une journée, une sensation diffuse d'endorlisement des muscles surtout de la nuque ou quelques troubles digestifs, parfois une sensation de céphalée discrète qui va rapidement s'atténuant.

III. FORMES CLINIQUES DE LA MIGRAINE

Elles sont extrêmement nombreuses. Même dans la forme la plus typique, il peut y avoir des variations assez considérables et il est classique de dire qu'il existe presque autant de migraines que de migraineux. Cependant chez chaque sujet l'accès migraineux se déroule pratiquement de façon immuable.

Les formes **atypiques** sont relativement fréquentes, soit du fait du siège anormal de la douleur, de l'existence de phénomènes d'accompagnement, de l'absence de toute céphalée — la migraine étant en quelque sorte réduite aux troubles de la phase prodromique — ou encore du rythme anormal des crises.

SUIVANT LE SIÈGE DE LA DOULEUR

Si l'on réunit les différentes statistiques, on s'aperçoit que dans les deux tiers des cas, la céphalée est strictement unilatérale et mérite bien le nom d'hémicranie. Mais dans un tiers des cas la douleur est atypique : elle est peut-être bilatérale d'emblée et dans ce cas elle est habituellement localisée à la région frontale et spécialement à la région susorbitaire, ce qui se voit dans presque un cinquième des cas. Elle peut être bitemporale, ce qui se voit dans 8 % des cas environ. Elle peut être occipitale et cela dans presque 5 % des cas. Elle revêt alors la forme d'une barre occipitale, généralement sourde, gravative, pénible, mais sans caractère pulsatile et elle irradie vers la nuque, vers le cou, vers les épaules, et l'on pense beaucoup plus à une

manifestation d'arthrose cervicale qu'à une forme atypique de migraine. Dans certains cas la migraine donne lieu à une céphalée diffuse généralisée d'emblée, là encore dans environ 5 % des cas. Il est infiniment plus rare que la céphalée migraineuse siège au vertex, rappelant par ses caractères la céphalée dite par tension psychique.

Si la céphalée est atypique par ses caractères et sa localisation, le diagnostic peut être extrêmement difficile dans les cas où manquent des antécédents de crises absolument typiques et l'on conçoit les hésitations rencontrées en clinique ainsi que la multiplicité des explorations proposées : radiographies du crâne, étude des sinus, examens oculaires, radiographies de la colonne cervicale, etc..

Les **équivalents migraineux** sont d'interprétation beaucoup plus difficile et comportent soit des céphalées atypiques et légères, soit des troubles visuels, moteurs, psychiques ou surtout digestifs survenant également par crises chez un migraineux avéré. Le plus souvent le diagnostic n'en est possible que du fait du terrain migraineux et parce qu'ils reproduisent en l'absence de céphalée, les phénomènes d'accompagnement des crises céphalalgiques typiques.

LES MIGRAINES ACCOMPAGNÉES

Depuis CHARCOT, on désigne sous le nom de migraines accompagnées ou associées, les crises au cours desquelles surviennent des phénomènes neurologiques évoquant l'idée d'un trouble cérébral localisé, en foyer.

Suivant les cas, ce peut être un trouble oculaire, vestibulaire, sensitif, sensoriel, moteur, aphasique, ou même un trouble psychique.

Il est très difficile de se faire une idée précise sur la fréquence de ces formes de migraines accompagnées. Si l'on tient compte des phénomènes visuels et des troubles labyrinthiques de la phase prémonitoire, les migraines associées sont extrêmement fréquentes. Par contre si l'on ne considère que les troubles intenses et durables, la fréquence des migraines accompagnées est faible. Dans notre statistique personnelle, portant sur plus de 300 cas, les migraines accompagnées vraies représentent au maximum 20 % des cas. La statistique de HEYCK, celle de HECAEN et SÉGUR, indiquent des chiffres notablement plus élevés (55 % dans celle de HECAEN). Mais ces observations ont été recueillies en milieu neuro-chirurgical, et ne concernent que des formes sévères de migraines où les troubles neurologiques persistaient.

- a) Les troubles oculaires sont de beaucoup les plus fréquents, présents dans environ 60 % des cas. Dans près de 40 % il s'agit simplement d'un scotome scintillant, analogue à celui décrit avec la phase prodromique de la migraine. Dans 20 % des cas environ c'est une hémianopsie, ou un scotome hémianoptique, habituellement transitoire, mais pouvant persister longtemps après la fin de la crise migraineuse. Les autres cas comportent en proportion à peu près égale des hallucinations élémentaires, des troubles des gnosies visuelles, et des amauroses passagères. En règle,

les troubles apparaissent à la phase prodromique, et cèdent au cours ou au décours de la phase céphalalgique ; mais ils peuvent être relativement durables, et même dans certaines observations ils ont persisté plusieurs semaines. Très rarement ils sont définitifs, et l'on connaît des scotomes hémioptiques permanents.

Il est exceptionnel que l'on constate des altérations du fond d'œil dans ces migraines sévères avec signes oculaires. Cependant PASTEUR VALLERY-RADOT et ses collaborateurs ont rapporté l'existence d'hémorragies rétiniennees.

Les **migraines ophtalmoplégiques** concernent des faits très différents. Durant la crise migraineuse, ou à son décours, surviennent des paralysies unilatérales des nerfs oculo-moteurs, particulièrement de la III^e paire, plus rarement de la VI^e. Ces paralysies sont parfois isolées ou rarement groupées. HECAEN, HIRSCH et DAVID, qui en ont repris l'étude, en donnent la description suivante : « la maladie débute dans le jeune âge et chaque crise débute par l'apparition d'une céphalée brutale, localisée à la région sus-orbitaire ou à tout l'hémicrâne, accompagnée de nausées ou de vomissements. Cette phase céphalalgique est de durée variable (quelques jours en général) et c'est lorsque disparaît la céphalée que la paralysie s'installe, atteignant non seulement la musculature externe mais également, lorsque le III est cause, la musculature intrinsèque de l'œil. La régression est, le plus souvent, l'affaire de semaines

ou de mois. Quant à la maladie elle-même, elle évolue dans les cas les plus complets en trois périodes : une première période inconstante caractérisée par des accès migraineux purs ; une deuxième phase comprenant à chaque accès la succession de la céphalée et de la paralysie avec régression complète ; une troisième période enfin que l'on n'observe pas toujours durant laquelle les accès régressent incomplètement : il persiste une atteinte permanente portant le plus souvent sur la musculature intrinsèque ».

Les troubles oculo-moteurs, lorsqu'ils se répètent, demeurent habituellement strictement unilatéraux. Il est certain que nombre de paralysies récidivantes unilatérales des nerfs crâniens appartiennent au cadre de la migraine. Mais parfois les troubles des nerfs crâniens peuvent changer de côté d'une crise à l'autre, et ressembler beaucoup à ceux qui ont été décrits par BIELCHOWSKY sous le nom d' « ophtalmoplégie alternante et récidivante ».

L'étiologie de ces cas a donné lieu à de nombreuses discussions. On sait que les anévrismes carotidiens à évolution postérieure, naissant au voisinage de l'artère communicante postérieure, compriment facilement le nerf oculo-moteur commun.

BRAMWELL, dès 1931, attira l'attention sur l'origine anévrismale des paralysies périodiques de la III^e paire. Nous-mêmes en avons rapporté un certain nombre d'observations, et plus récemment,

MANIGAND a repris de façon très complète l'ensemble du problème. L'artériographie cérébrale démontre effectivement la présence d'un anévrisme de petite taille à la naissance de l'artère communicante postérieure dans un certain nombre de cas. Mais l'étiologie anévrismale ne saurait à elle seule rendre compte de tous les cas d'ophtalmoplégie périodique. Une artériographie carotidienne normale ne permet pas d'éliminer la possibilité d'un anévrisme cérébral, soit qu'il soit thrombosé, soit que le système vasculaire ait été mal injecté, un spasme empêchant la pénétration du produit de contraste. Des observations longtemps suivies, et des documents anatomiques, prouvent que dans ces paralysies oculo-motrices récidivantes, il n'existe le plus souvent aucune lésion organique, et force est d'admettre un mécanisme purement vaso-moteur. Une explication ingénieuse a été proposée par HEYCK : « au cours de l'accès migraineux, les artères de la base dilatées et fortement battantes, en particulier l'artère communicante postérieure et l'artère cérébrale postérieure, exerceraient une pression sur les nerfs crâniens intéressés ». La figure 1 représente une artériographie normale chez un malade qui présentait une ophtalmoplégie par atteinte totale de la III^e paire. Les troubles apparus au cours d'une crise migraineuse de longue durée, disparurent progressivement et la mobilité oculaire redevint normale en l'espace de six semaines environ.

- b) **Les troubles labyrinthiques** surviennent avec une extrême fréquence au cours de la crise migraineuse, qu'il s'agisse de sensations vertigineuses ou d'impressions de déséquilibre. Dans certains cas on peut assister à de véritables vertiges du type vertiges de Ménière, accompagnés de troubles de l'audition unilatéraux. Le syndrome labyrinthique peut persister quelque temps après la crise migraineuse et nous avons observé plusieurs cas de syndrome labyrinthique déficitaire durant plusieurs semaines.
- c) **Les troubles sensoriels olfactifs et gustatifs** n'ont qu'un intérêt limité, du fait de leur rareté : les saveurs et les odeurs peuvent être fortement déformées. Mais ce trouble a une particulière importance sur le plan de la physiopathologie, car il ressemble beaucoup aux phénomènes analogues survenant lors des crises épileptiques dites temporales.
- d) **Les troubles sensitifs** sont beaucoup mieux connus et beaucoup plus fréquents. Il s'agit alors soit de paresthésies, occupant un membre et spécialement le membre supérieur, soit la totalité d'un hémicorps. Les troubles peuvent survenir comme prodrome de la crise migraineuse, ou au contraire s'installer à l'acmé de la douleur, et parfois persister après la phase résolutive de la céphalée. Rappelons la possibilité de migraines paresthésiques brachio-facio-linguales de ROGER et SARADON ; de douleurs affectant parfois le type thalamique ; de troubles du schéma corporel, avec sensation d'augmentation de volume ou de poids d'un membre. Une

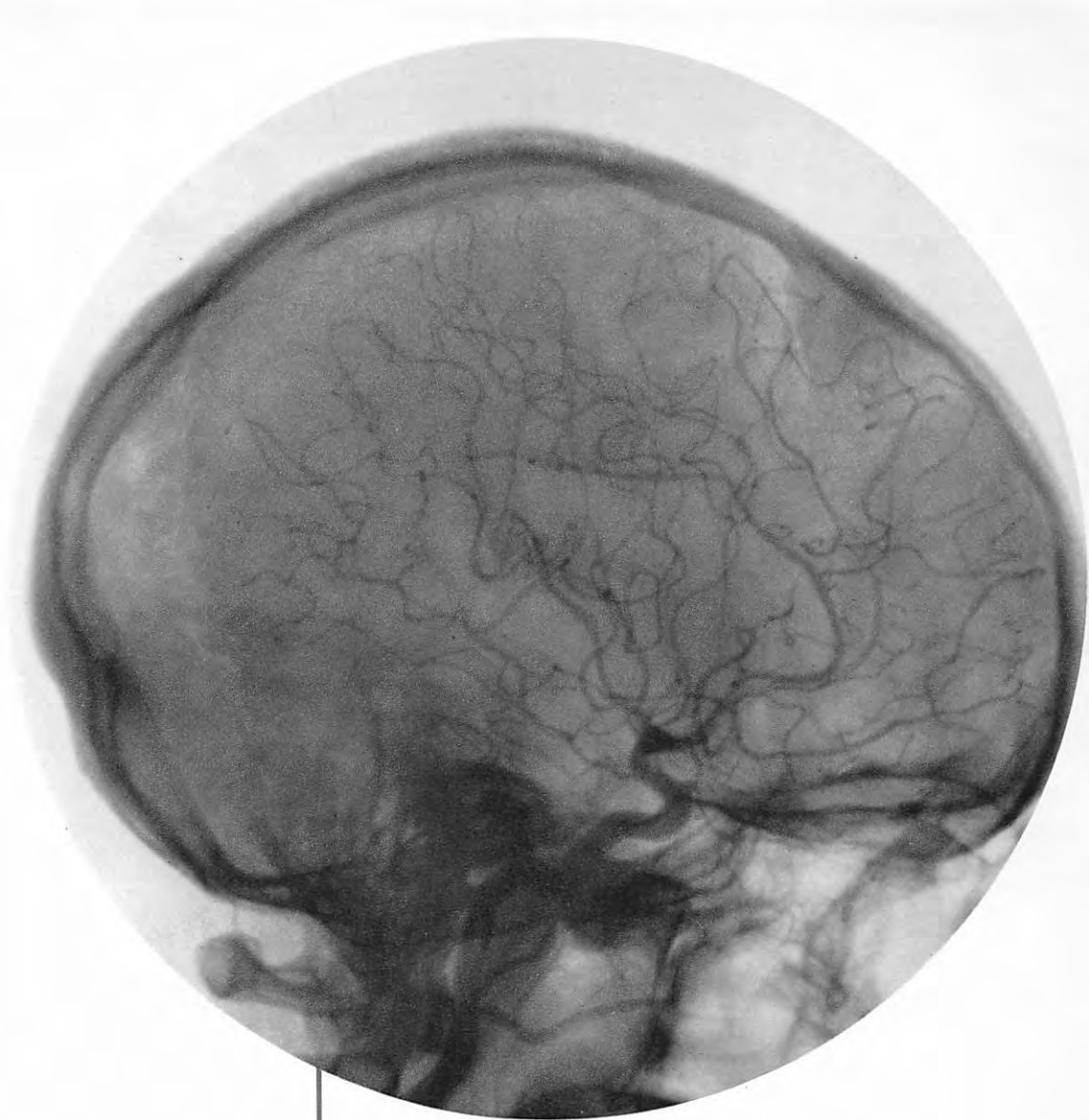


Figure 1.

*Migraine ophthalmoplégique, avec paralysie totale
du moteur oculaire commun.*

*L'artériographie carotidienne pratiquée le 4^e jour,
montre une excellente injection du système artériel.*

*Aucune image d'anévrisme carotidien
ou de la communicante postérieure n'est visible.*

Guérison totale en six semaines environ.

de nos malades avait eu l'impression curieuse que son bras se dédoublait au cours de la crise et ne reprenait que progressivement sa forme et ses dimensions initiales. Dans ce cas, le syndrome sensitif, manifestement de type pariétal, a duré quinze jours après la fin de la crise céphalalgique.

- e) **Les troubles moteurs** parfois déjà présents au cours de la phase prodromique, peuvent être d'une particulière intensité. Le plus souvent ils apparaissent à l'acmé de la crise douloureuse, et réalisent une monoparésie, à prédominance brachiale, avec une atteinte élective de l'extrémité distale du membre. Il est plus rare qu'il s'agisse de troubles hémiplésiques, plus rare encore que les troubles se localisent aux seuls membres inférieurs. Classiquement ces troubles parétiques sont fugaces, mais on peut voir s'installer des hémiparésies ou des monoparésies persistantes ou même définitives. L'existence de ces paralysies post-critiques avait été déjà affirmée par CHARCOT, puis par FLATAU. D'assez nombreux exemples en sont maintenant connus, tels que ceux de BONHOEFER, et des exemples récents rapportés par HEYCK. La nature migraineuse de ces accidents a cependant été mise en doute par nombre d'auteurs. Il s'agirait selon eux, d'un accident vasculaire cérébral banal, hémorragie ou thrombose, survenant chez un migraineux, et sans rapport direct avec la crise migraineuse elle-même. A l'heure actuelle on admet qu'il s'agit en fait d'accident lié aux troubles vaso-moteurs qui conditionnent la migraine. Dans

les cas où ce trouble vaso-moteur n'a qu'une durée limitée, l'anoxie qu'il entraîne amène une atteinte fugace des cellules corticales, alors que la longue durée du trouble provoque une anoxie irréversible suivie d'une destruction cellulaire.

Une acquisition récente est celle des migraines symptomatiques d'un trouble vasculaire organique tel qu'anévrisme ou angiome. On possède un assez grand nombre d'observations de migraines isolées pendant des années, et finalement suivies d'accidents graves et définitifs, où l'artériographie cérébrale ou l'intervention ont permis de faire la preuve d'une malformation vasculaire ancienne.

- f) **Des troubles aphasiques** ont été signalés depuis longtemps. Les mêmes discussions se posent à leur sujet qu'à propos des troubles moteurs. Rappelons que l'on peut observer suivant les cas des alexies, des agraphies, des aphasies purement motrices, ou des aphasies du type mixte, suivant l'étendue du territoire vasculaire intéressé et le vaisseau en cause.

- g) **Des troubles psychiques** d'origine purement migraineuse sont de connaissance relativement plus récente. Nous avons signalé les modifications de l'humeur et du caractère qui se produisent au début de la phase prodromique et à l'acmé de la migraine. Il arrive que le trouble ait une intensité telle qu'il réalise un tableau purement psychotique momentané. On a ainsi décrit des phénomènes dépressifs paroxystiques, des phénomènes déli-

rants, des troubles d'excitation hypomaniaque, et surtout des troubles confusionnels (HEYCK). Dans de tels cas, le diagnostic serait pratiquement impossible en l'absence d'antécédents de migraines déjà accompagnées de quelques manifestations psychiques, de même qu'en l'absence de la pâleur du visage, de la turgescence des vaisseaux superficiels, et de l'épreuve thérapeutique.

Toutes ces formes de migraines accompagnées soulèvent des difficultés diagnostiques parfois considérables, surtout si la phase céphalalgique a été extrêmement discrète ou a manqué. L'existence de troubles focaux conduit automatiquement à rechercher une lésion organique sous-jacente et à pratiquer des investigations neurologiques plus complètes, voire des explorations neuro-chirurgicales. Parfois on peut démontrer que la migraine a été symptomatique d'une tumeur, ou surtout d'une malformation vasculaire, mais le plus souvent, l'absence de lésions organiques conduit à invoquer un trouble vaso-moteur, analogue à celui de la crise migraineuse, mais ayant déterminé des lésions cellulaires graves, du fait de son intensité et de sa durée.

LES FORMES ÉVOLUTIVES

La fréquence des crises est extrêmement variable d'un cas à l'autre et parfois chez le même sujet. En règle il est rare que les migraines se reproduisent plus d'une fois par mois ou tous les deux mois.

La migraine cataméniale, survenant à une date fixe du cycle menstruel, est très particulière. Elle survient habituellement dans la période prémenstruelle. Elle cède généralement au cours de la grossesse et de l'allaitement et disparaît définitivement à la ménopause.

Au cours de l'évolution, les crises migraineuses peuvent rester indéfiniment semblables à elles-mêmes ou elles peuvent se modifier, devenir plus atypiques, s'espacer dans le temps. On a pu dire que « la migraine vieillit en même temps que le migraineux ».

Dans certains cas, les crises migraineuses voient leur fréquence s'accroître à tel point qu'elles deviennent subintrantes et réalisent un état de mal migraineux. En pareil cas la crise est extrêmement prolongée et peut durer deux à quatre semaines, comme dans les observations princeps de CHARCOT concernant des migraines accompagnées de troubles moteurs ou aphasiques.

Il convient de séparer nettement cet état de mal migraineux de certaines formes d'algies cranio-faciales survenant par accès souvent prolongés.

Ainsi compris, le groupe des céphalées migraineuses apparaît comme un groupe homogène, dont le diagnostic est relativement aisé, sauf en ce qui concerne certaines formes atypiques, si on s'en tient à la définition d'une céphalée paroxystique et unilatérale accompagnée de tout un cortège de troubles.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE LA MIGRAINE

La fréquence de la migraine conduit à abuser de ce diagnostic et pour beaucoup, migraine et céphalée sont pratiquement synonymes.

Les troubles, étant essentiellement subjectifs, devront être mis en évidence par un interrogatoire précis et minutieux. En dehors des formes atypiques, souvent très difficiles à reconnaître, le diagnostic de migraine ne doit être porté que devant une céphalée unilatérale, pulsatile, s'accompagnant de troubles oculaires ou digestifs, de pâleur du visage, et de caractère paroxystique et cyclique. Le début des troubles dans l'enfance ou tout au moins dans les premières décades de la vie, le caractère fréquemment héréditaire, sont autant d'éléments précieux pour le diagnostic.

L'étude des antécédents ; les données de l'examen neurologique, complété par celui du fond d'œil et éventuellement par l'électro-encéphalogramme ; l'examen général, permettent de rapporter aisément à leur cause un certain nombre de céphalées :

— **La céphalée des hypertendus** a donné lieu à d'innombrables discussions. En dehors des cas où une hypertension artérielle très élevée, permanente ou paroxystique, s'accompagne d'une céphalée diffuse et souvent à l'examen du fond d'œil d'un léger œdème et de signes de sclérose artérielle, l'origine hypertensive est loin d'être toujours prouvée de façon irréfutable. Il s'agit souvent de céphalées à prédominance occipitale, sourde, gravative, apparaissant au réveil et se calmant dans le courant de la matinée. Certains auteurs nient l'origine hypertensive de pareils troubles

et les rattachent à une origine cervicale, l'âge de l'hypertension artérielle étant le même que celui de l'arthrose cervicale.

— **Les céphalées occipitales d'origine arthrosique** sont fréquentes. Elles siègent à la partie haute de la région cervicale, irradient vers l'occiput, parfois vers la région temporale, mais surtout vers le bas, vers les épaules. Ce sont des douleurs sourdes, qui s'accompagnent d'un certain degré de rigidité de la colonne, d'un manque de souplesse dans l'inclinaison latérale et la flexion. La radiographie démontre les lésions arthrosiques typiques, soit des disques intervertébraux, soit des articulations uncovertébrales. Il faut certainement rattacher à ces céphalées occipitales certaines céphalées post-traumatiques, les traumatismes crâniens pouvant s'accompagner avec une fréquence insoupçonnée d'une atteinte cervicale.

— **Les céphalées traumatiques**, survenant dans les jours, les semaines, parfois les mois suivant un traumatisme crânien, ont des caractères bien différents de la migraine : habituellement discrètes, elles n'ont aucun caractère paroxystique mais sont plutôt sourdes et diffuses. Elles s'accompagnent d'une sensation d'asthénie, de troubles pseudo-vertigineux, de bourdonnements d'oreille, parfois de troubles visuels tels que fatigue à la lecture. Elles se trouvent accentuées par l'émotion et la fatigue. L'électro-encéphalogramme montre habituellement une désorganisation discrète du tracé, un rythme alpha assez pauvre surchargé de rythmes rapides.

— **Les céphalées tumorales** sont souvent au début des céphalées nocturnes, survenant dans la seconde partie de la nuit. Elles s'accompagnent d'une sensation de nausées ou de vomissements. Fréquemment, mais non pas toujours, le fond d'œil montre un œdème, même une stase papillaire. L'examen neurologique permet de déceler des signes en foyer.

— **Les céphalées survenant au cours d'affections méningées** ou à la suite d'une méningite sont aisément reconnues par l'étude des antécédents. Dans certains cas il sera nécessaire de pratiquer une ponction lombaire pour vérifier l'absence d'évolutivité du processus en cause.

— **Les céphalées nasales ou sinusiennes** sont certes fréquentes mais le diagnostic en est souvent porté à tort. Elles apparaissent après une rhinite ou une sinusite aiguës et peuvent survivre assez longtemps à l'état inflammatoire aigu. La douleur frontale, orbitaire, est réveillée par la palpation des points sinusiens à l'angle interne de l'orbite ou au niveau du maxillaire supérieur. La céphalée s'accroît lors des efforts et lorsque le malade se baisse. Il convient d'être très méfiant devant des céphalées de ce type et de n'affirmer leur origine naso-sinusienne que si un examen otorhinolaryngologique précis permet de démontrer l'évidence d'une infection plus ou moins latente. Faute de quoi on risque d'interpréter comme d'origine locale une céphalée qui en fait appartient à la migraine.

— **Les céphalées d'origine oculaire** sont relativement fréquentes. Elles tiennent le plus souvent à un trouble

de la réfraction, plus rarement à une hypertonie oculaire latente, ont une prédominance à la fois orbitaire et occipitale, surviennent surtout à la fatigue, à la fin de la journée et disparaissent par le repos. Là encore, on voit d'innombrables migraineux authentiques qui ont subi de multiples examens oculaires et changé vainement leurs lunettes, avant que la nature migraineuse de leurs céphalées ne soit reconnue.

— **Les céphalées d'origine dentaire** sont encore plus discutables que les précédentes.

Dans toutes ces formes manquent le caractère paroxystique de la douleur, sa pulsativité, son unilatéralité, les signes d'accompagnement.

— **Les névralgies faciales**, dans leur forme typique, posent peu de problèmes. Il s'agit d'algies extrêmement aiguës, en éclair, durant au maximum quelques secondes et ne s'accompagnant ni de troubles oculaires, ni de phénomènes digestifs, ni de phénomènes généraux. Le problème est infiniment plus difficile lorsqu'il s'agit de névralgies faciales atypiques, parfois appelées sympathalgies faciales, où la douleur peut être d'assez longue durée ; les difficultés sont au maximum lorsque le siège de la douleur est orbitaire ou frontal.

— **L'artérite temporale** provoque des douleurs maxima dans la région temporale mais capables d'irradier dans tout l'hémicrâne correspondant. Les vaisseaux temporaux sont turgescents, extrêmement sensibles à la palpation. Dans ce cas, le caractère paroxystique de la douleur manque. De plus s'associent des troubles

généraux tels qu'un état subfébrile, une vitesse de sédimentation élevée et fréquemment une atteinte d'autres artères, artère ophtalmique en particulier, artères des membres inférieurs ou des coronaires. L'artérite temporale, décrite par HORTON, est en fait la manifestation la plus révélatrice d'une artérite diffuse, très spéciale du point de vue histologique.

La céphalée histaminique de HORTON est un syndrome particulier de céphalée unilatérale qui pour certains doit être complètement séparé de la migraine, alors que pour d'autres, du fait de son mécanisme vasculaire et de sa thérapeutique, il doit lui être rattaché comme une forme clinique un peu spéciale.

Ce syndrome a été décrit sous les noms les plus variés tels que « névralgie sphéno-palatine » (SLUDER, 1908), « érythroprosopalgie » (BING, 1913), « syndrome de vaso-dilatation hémicéphalique » (PASTEUR VALLERY-RADOT et BLAMOUTIER, 1925), « névralgie migraineuse périodique » (WILFRED HARRIS, 1926), HARRIS lui donna également le nom de « névralgie ciliaire », VAIL en 1932 celui de « névralgie vidienne » et, en 1935, BRICKNER et RILEY l'appelèrent « céphalalgie faciale autonome ». D'importants travaux lui ont été consacrés par HORTON en 1939 et 1941, d'abord sous le nom de « érythromélgie de la tête » et surtout de « céphalée histaminique ». Par la suite ce syndrome fut connu sous le nom de « syndrome de HORTON, alors que GARDNER et ses coll. en 1947 parlèrent de « névralgie pétreuse ». C'est en 1956 que Sir Charles SYMONDS le considéra comme une

variante de migraine. En France, après les travaux de PASTEUR VALLERY-RADOT et de son école, LENORMAND lui consacra un très important travail. Actuellement les auteurs américains lui ont donné le nom de « cluster headaches » (KUNKLE, 1952, FRIEDMAN et MIKROPOULOS, 1958, SCHILLER, 1960).

La douleur est strictement unilatérale, orbitaire ou péri-orbitaire, parfois au niveau de la racine du nez et irradie vers la tempe, la mastoïde, l'occiput même ou vers le maxillaire inférieur, quelquefois vers le palais ou vers la nuque. En même temps que survient la douleur, pulsatile et généralement d'une extrême intensité, apparaissent une hyperhémie conjonctivale, du larmolement, une impression d'obstruction nasinaire ou une rhinorrhée unilatérales, du même côté que la douleur. Habituellement la face est rouge et la température locale de la peau est augmentée. Pendant la durée de la crise on constate également une hyperpulsatilité des vaisseaux temporaux, comme dans la crise migraineuse. Certains auteurs considèrent que cette céphalée ne s'accompagne pas de troubles digestifs, et en particulier que les nausées et les vomissements sont absents (SCHILLER). Au contraire FRIEDMAN a rencontré, dans 28 % des cas, des troubles digestifs, de même que certains de ces malades présentaient des scotomes, analogues à ceux de la migraine, et de la photophobie, dans 22 % des cas.

La caractéristique essentielle du syndrome est de survenir par accès de courte durée, chacune des crises durant au maximum trois heures, souvent

moins, mais les crises se répètent plusieurs fois dans les vingt-quatre heures et se groupent pour réaliser un accès (d'où le nom de « cluster ») susceptible de durer plusieurs semaines voire plusieurs mois. Ces accès sont séparés par des semaines, des mois, ou des années de tranquillité complète.

Tous les auteurs sont d'accord pour voir dans une vaso-dilatation des artères extracrâniennes la cause provocatrice de la céphalée et des manifestations associées. Mais des divergences considérables se font jour lorsqu'il s'agit de préciser le facteur étiologique en cause et les voies de transmission de l'influx vaso-dilatateur. C'est en partant de ces conceptions qu'ont été proposés les noms de névralgie sphéno-palatine, de névralgie vidienne, de névralgie pétreuse. D'autres, avec PASTEUR VALLERY-RADOT, WOLFROMM et BARBIZET (1951) incriminèrent une atteinte du sympathique et parlèrent de dilatation réflexe aiguë des artérioles et des capillaires dans le territoire des branches de la carotide externe, le point de départ étant dans l'immense majorité des cas, selon ces auteurs, une affection locale, oculaire, nasale ou dentaire. Cependant d'autres auteurs nient l'importance de facteurs locaux provocateurs d'un réflexe vasculaire. SYMONDS ne trouva aucune cause locale, alors que FRIEDMAN et MIKROPOULOS n'en découvrirent que dans 6 % de leurs cas ; KUNKLE et ses coll. pensèrent à un trouble vaso-moteur dû à une réceptivité excessive de la carotide à des influx vaso-dilatateurs, et HORTON, dans une série de publications, crut pouvoir mettre en cause l'histamine,

d'où le nom de « céphalée histaminique ». En fait, aussi bien les tentatives de déclenchement de la douleur par injection d'histamine, que les résultats du traitement de désensibilisation à l'histamine, donnèrent des résultats tellement décevants, que le terme de céphalée histaminique ne paraît plus justifié actuellement. Des auteurs tels que FRIEDMAN insistent sur la possibilité d'un facteur allergique et surtout sur des facteurs psychologiques. Ce sont en fait les mêmes problèmes qui se posent que pour le déclenchement de la crise migraineuse elle-même.

Ce cas limite de la céphalée « histaminique » de HORTON mis à part, les deux diagnostics fondamentaux de la migraine, ceux pour lesquels les difficultés sont au maximum, sont :

les céphalées par tension psychique
et les « céphalées essentielles ».

a) **La céphalée par tension psychique** (tension headache des auteurs américains) est extrêmement fréquente et trop souvent méconnue. Elle a été parfaitement étudiée, et comparée à la migraine, à propos de 2 000 cas par FRIEDMAN, von STORCH et H. MERRITT. Voici la description qu'en donnent les auteurs :

« La céphalée par tension nerveuse est un type de céphalée qui survient en rapport avec des conflits émotionnels permanents ou périodiques, dont les malades ne sont que partiellement conscients. Les céphalées par tension psychique n'ont

pas de prodrome, sont habituellement bilatérales, occipitales ou frontales et peuvent s'accompagner d'un certain nombre de signes associés, parmi lesquels l'anxiété, des nausées ou des vomissements. La fréquence et la durée sont variables. »

« La révision des observations de 1 000 malades atteints de céphalées par tension psychique a montré que la majorité sont des femmes (65 %). Une histoire familiale de céphalée était présente chez 40 % des malades. L'âge de début de la céphalée chez ces malades indique que la majorité ont commencé à avoir des maux de tête dans les premières décades (55 % entre 20 et 40 ans). La plupart des céphalées par tension psychique sont progressives dans leur début et leur résolution. En ce qui concerne leur fréquence, dans 20 % des cas il s'agit d'une céphalée presque constante, avec des exacerbations paroxystiques extrêmement pénibles. Les malades indiquent qu'ils ne sont jamais réellement libérés d'une certaine gêne crânienne. Les céphalées quotidiennes composent le groupe le plus vaste (30 %). Les malades, n'ayant des maux de tête que moins d'une fois par semaine, ne représentent que 15 % de notre groupe. La gravité et la fréquence de la céphalée ont agi comme facteurs de sélection dans notre série du fait que les malades n'ayant que des maux de tête légers ou peu fréquents ne recherchent pas habituellement un traitement spécial. »

« La durée de la céphalée est extrêmement variable non seulement d'un cas à l'autre mais chez le

même individu. Cependant, un malade sur cinq a des céphalées permanentes. Dans environ un tiers des cas, la céphalée dure plusieurs heures (de 1 à 12) mais il est rare pour un malade d'avoir une céphalée durant moins d'une heure. »

« Il semble exister comme facteur déclenchant une prédominance de facteurs émotionnels reconnus. C'est notre impression que les facteurs émotionnels existent en réalité dans 100 % de ces cas. »

« Les prodromes sont habituellement absents (10 %). Cette absence de phénomènes précéphalalgiques est tout à fait frappante. Les céphalées par tension sont en général bilatérales. Dix pour cent seulement des malades se plaignaient de céphalée unilatérale. La majorité des malades décrivent leurs douleurs comme « sourdes, battantes » ou « à type de pression ». Néanmoins le type de la douleur varie largement non seulement d'un malade à l'autre mais aussi de temps à autre chez le même malade. Des symptômes associés accompagnent habituellement les céphalées par tension. Ceux qui furent le plus fréquemment notés étaient l'anxiété et la dépression, des nausées et de la photophobie. »

Le tableau suivant emprunté à FRIEDMAN, von STORCH et MERRITT (1954) résume les caractères différentiels de la migraine et de la céphalée par tension psychique.

Eléments caractéristiques de la céphalée (d'après 2.000 observations)	Fréquence en % dans	
	Migraine	« Tension headache »
Antécédents familiaux de céphalée.....	65	40
Premières manifestations		
avant 20 ans	55	30
après 20 ans	45	70
Prodromes.....	60	10
Fréquence		
continue ou quotidienne	3	50
moins d'une crise par semaine.....	60	15
Durée		
permanente ou quotidienne.....	0	20
1 à 3 jours	35	10
Type pulsatile	80	30
Localisation		
unilatérale	80	10
bilatérale	20	90
Symptômes associés : vomissements.....	50	10

Migraine et « Tension Headache » ne diffèrent pas sensiblement, par contre, en ce qui concerne : la fréquence, le sexe, les causes déclenchantes, les modifications de l'humeur, leur mode de début et de terminaison (brutal ou progressif).

Comme l'ont fait remarquer ALAJOUANINE et NICK (1949), les céphalées d'origine psychique sont parfois difficiles à reconnaître. En dehors du facteur émotionnel déclenchant, on retiendra surtout leur caractère sourd, gravatif, leur évolution non cyclique et leur prédominance occipitale. On admet en effet que ce type de céphalée répond en grande partie à une

douleur projetée, venant des muscles de la nuque dont la contracture permanente sous l'influence de l'anxiété et de la tension émotionnelle finit par être douloureuse.

Les difficultés peuvent être considérables dans le diagnostic différentiel d'avec la migraine, du fait de l'existence d'un terrain psychologique voisin dans la migraine et la céphalée par tension nerveuse, et de la localisation strictement occipitale de certaines douleurs migraineuses. Du reste, il arrive que l'on voit chez un même sujet coexister des céphalées par tension psychique et des crises migraineuses vraies.

b) Les céphalées dites essentielles ont fait l'objet d'un très important travail de HECAEN et de la thèse de SEGUR (1959). Il est très vraisemblable que ces céphalées « essentielles » comprennent un grand nombre de cas de céphalées par tension nerveuse. La céphalée essentielle n'est que rarement hémicrânienne (13 % des cas). Elle est plus souvent généralisée en casque ou en couronne, ou localisée aux régions frontale ou occipitale. Parfois elle est fronto-orbitaire bilatérale, ou survient dans la région du vertex. Parfois elle revêt la forme d'une barre occipitale.

Comme la céphalée par tension psychique, la céphalée essentielle a souvent un caractère continu (plus de la moitié des cas). Plus rarement elle est périodique, c'est-à-dire durant plusieurs jours séparés par des intervalles libres de plus ou moins longue durée ;

exceptionnellement elle a un aspect de crise durant quelques heures à un ou deux jours au plus.

La douleur crânienne est accompagnée d'autres phénomènes dans environ les deux tiers des cas : troubles digestifs à type de nausées et de vomissements, troubles visuels à type d'éblouissements ou brouillard devant les yeux, malaises à type de vertiges ou d'étourdissements avec sensations de déséquilibre.

« Les phénomènes d'éréthisme oto-labyrinthique semblent exister surtout chez les céphalalgiques non migraineux. Nous les avons retrouvés dans 25 % des cas de ces derniers et seulement dans 5 % chez les migraineux » (SEGUR).

L'avenir montrera si les céphalées par « tension nerveuse » et les céphalées « essentielles » correspondent à une même entité, ou s'il faut maintenir une distinction qui actuellement demeure imprécise.

THÉRAPEUTIQUE

Parmi les nombreuses substances proposées pour le traitement des crises de migraine et des céphalées de nature voisine, seuls les dérivés de l'ergot de seigle ont fait la preuve de leur très grande efficacité et jouissent d'une faveur qui ne s'est pas démentie depuis plus de trente ans.

Il est avéré que les diverses préparations analgésiques, dérivant de l'acide acétylsalicylique, de la phénacétine ou du pyramidon ont une action extrêmement inconstante et peuvent tout au plus être considérées comme une médication d'appoint.

Les dérivés de l'ergot de seigle utilisés appartiennent au groupe de l'ergotamine. Le plus ancien composé qui ait été utilisé dans la migraine est le tartrate d'ergotamine (Gynergène). On attribue généralement son introduction dans la thérapeutique de la migraine à MAIER en 1926. Par la suite, d'innombrables travaux sont venus confirmer l'efficacité du produit et en préciser la posologie.

Plus récemment les alcaloïdes dihydrogénés de l'ergot de seigle ayant été réalisés de façon semi-synthétique, la dihydroergotamine fut à son tour préconisée. Enfin la caféine qui était de prescription courante dans la migraine depuis CHARCOT, a été associée au tartrate d'ergotamine dans une préparation (dragées et suppositoires de Gynergène-caféiné) qu'avec d'autres auteurs nous avons très largement expérimentée.

Ce sont les résultats obtenus avec les divers dérivés de l'ergot de seigle que nous voulons exposer maintenant à la lueur de notre expérience personnelle.

I. LE TARTRATE D'ERGOTAMINE

1. VOIES ET MODE D'ADMINISTRATION

Pendant longtemps le tartrate d'ergotamine a été utilisé seul, et cela par diverses voies. La majorité des auteurs fixaient les doses utiles par la **voie buccale** entre 1 et 5 mg. TZANCK la considérait comme comprise entre 2 et 5 mg, opinion concordant avec celles de SULLIVAN et de LENNOX, les pourcentages de succès variant assez sensiblement avec les auteurs. BERCEL donne 35 % de résultats excellents, 30 % de résultats partiels et 35 % d'échecs ; SULLIVAN environ 2/3 de résultats satisfaisants ; von STORCH, 40 à 70 % de succès avec 5 mg. Mais GOLDKUL estime la voie buccale totalement inefficace. A l'opposé, il y a ceux qui, comme TRAUTMANN, sont satisfaits des résultats obtenus avec 1 mg seulement dans la plupart des cas. Le temps de latence serait compris entre une et deux heures (LENNOX).

Personnellement, le Gynergène par voie buccale nous a donné environ 45 % de résultats satisfaisants, avec un temps de latence variant de une à trois heures pour des doses comprises entre 2 et 7 mg, la majorité de nos malades ayant absorbé entre 2 et 4 mg. Dans de rares cas il a suffi de doses de 1 mg par voie buccale pour obtenir de bons résultats.

Mais avec le Gynergène per os le pourcentage des améliorations et des succès thérapeutiques francs ne dépasse guère, dans l'ensemble, la moitié des

cas et de plus certains troubles secondaires peuvent se voir chez des malades qui tolèrent mal le produit.

Pour ces raisons et en particulier pour sa plus grande rapidité d'action, la plupart des auteurs, dans les cas de migraine un peu sévère, ont accordé la préférence à la **voie parentérale**. Les voies sous-cutanée ou intramusculaire apparaissent les meilleures, la voie intraveineuse, assez largement employée par les auteurs américains, étant à déconseiller car peu pratique. Il est de bonne règle de commencer par des injections intramusculaires de 1/4 de milligramme (soit 1/2 ml) quitte à augmenter ou éventuellement à diminuer les doses si l'effet est insuffisant ou si le produit est mal toléré.

Dans la plupart des cas, la crise migraineuse cède alors en un quart d'heure à une demi-heure, exceptionnellement plus ; la céphalée intense, la sensation de malaise indéfinissable et les nausées disparaissent simultanément. Il est possible toutefois d'observer des réponses partielles dans certains cas moins favorables : l'action reste alors sélective sur la céphalée mais avec seulement atténuation du malaise et persistance des nausées ou des vomissements.

2. EFFETS SECONDAIRES ET EFFET PLACEBO

Les effets secondaires du Gynergène sont variables suivant les individus, habituellement imprévisibles, mais relativement constants chez un même sujet et pouvant alors imposer parfois la suspension du traitement. Environ 15 % de nos malades ont accusé

une accentuation des nausées ou même des vomissements. On peut signaler aussi, mais plus rarement, une sensation de gêne abdominale que nous avons observée dans 7 % des cas.

Beaucoup plus rares encore sont les sensations de tension ou de crampe musculaire douloureuse dans la nuque et les cuisses, parfois accompagnées de fourmillements des extrémités des membres. Tous ces troubles ont été détaillés en 1938 par von STORCH. Cet auteur et d'autres à sa suite ont signalé la possibilité d'une gêne rétro-sternale et même de crises d'angine de poitrine survenant de préférence chez des sujets déjà porteurs d'une insuffisance coronarienne.

Il convient toutefois d'être particulièrement prudent dans l'interprétation de ces différents troubles, car il n'est pas rare qu'un interrogatoire précis révèle que les paresthésies, les crampes musculaires ou les douleurs abdominales faisaient **déjà partie du tableau des crises migraineuses** non traitées ou traitées par d'autres produits que le tartrate d'ergotamine.

Un fait curieux doit être également souligné, c'est que de telles réactions secondaires peuvent se voir chez des migraineux traités par des placebos.

Nous avons, en effet, donné de façon systématique, et bien entendu à leur insu, des **placebos** à des malades incomplètement soulagés par le Gynergène ou se plaignant de ses effets secondaires. Sur 80 malades de ce type, nous avons eu près de 40 % d'intolérance, sous forme d'accentuation des nausées, d'apparition

de vomissements, de quelques crampes. Dans trois cas, nous avons observé des malades qui nous annonçaient que des traitements antérieurs par le Gynergène avaient dû être interrompus du fait de leur état cardiaque et de l'apparition de crises angineuses plus ou moins intenses. Nous leur avons alors administré des placebos après les avoir persuadés qu'il fallait effectivement vérifier leur tolérance au Gynergène. Les trois malades ont annoncé qu'ils avaient eu des crises épouvantables. (Ce sont d'ailleurs les seules manifestations angineuses que nous ayons eu dans notre statistique.) Nous leur avons alors donné à l'occasion d'autres crises migraineuses du Gynergène, mais sous une forme différente de la présentation classique du commerce (pilules assez grosses contenant 1 mg de Gynergène dans un excipient coloré). Les trois malades se sont déclarés enchantés du produit qui avait coupé la crise dans deux cas et atténué simplement la migraine dans un troisième, mais sans provoquer aucune manifestation angineuse.

Il est juste d'ajouter que des placebos de Gynergène nous ont donné des résultats thérapeutiques chez huit malades d'un groupe de 50, habituellement soulagés par le Gynergène et chez qui nous avons voulu faire l'essai d'un mélange placebo à base d'amidon, de talc et de lactose. Ceci montre bien l'importance du facteur psychique chez les migraineux et la prudence qui s'impose, dans une maladie à manifestations essentiellement subjectives, lorsqu'on veut apprécier l'efficacité d'une thérapeutique ou ses effets secondaires.

3. LIMITE DES CONTRE-INDICATIONS THÉORIQUES

Bien que la littérature médicale continue à considérer les affections cardio-vasculaires (hypertension, coronarites, artérites) comme des contre-indications à l'emploi du tartrate d'ergotamine, nous n'avons obtenu aucun résultat défavorable sur l'affection cardio-vasculaire dans un certain nombre de nos cas de migraine associée à des hypertensions modérées. Mais par prudence, nous nous sommes abstenus de prescrire le produit chez de grands hypertendus scléreux ou en cas d'angionéphrosclérose.

La grossesse est également une contre-indication classique en raison de l'action utérotonique de l'ergotamine. Nous n'avons pas eu l'occasion de la prescrire chez nos migraineuses enceintes du fait que leurs céphalées ont disparu pendant toute cette période. Mais dans plusieurs cas, les migraineuses habituelles ont continué à présenter tout au début de leur grossesse, alors même qu'elles n'en étaient pas certaines, des crises qui devaient disparaître par la suite. Dans ces cas, le traitement antérieurement prescrit n'a en rien modifié l'évolution normale de la grossesse.

On peut craindre, de façon toute théorique, que l'emploi prolongé de l'ergotamine ne conduise aux accidents gangréneux de l'ergotisme. Et, de fait, SILFVERSKIOLD, THOMSON, CLEVELAND, MARTINETTI ont rapporté chacun un cas de gangrène débutante attribuable à un excès d'ergotamine.

Nous-mêmes avons observé un cas extrêmement curieux, celui d'un homme de 42 ans présentant des migraines depuis l'enfance et auquel nous avons prescrit du Gynergène injectable. Le produit s'était montré actif et nous avons perdu le malade de vue. Cinq ans plus tard il est revenu pour une gêne de la marche traduisant une artérite des membres inférieurs. Le malade avait pendant toute cette période utilisé du Gynergène à raison de 1/2 mg une à deux fois par semaine. Nous lui avons, bien entendu, supprimé le produit. Nous ne l'avons revu que deux ans plus tard. L'artérite s'était progressivement améliorée, mais nous avons appris que malgré nos conseils le malade avait continué l'usage du Gynergène.

Sir Charles SYMONDS rapporte un cas tout à fait analogue : un malade ayant reçu pendant près de trois ans 0,5 mg de Gynergène par jour, présentait une gangrène débutante d'un doigt ainsi que des orteils d'un côté. Les troubles disparurent malgré la poursuite du traitement, fait contre l'avis du médecin, et six ans plus tard, ayant toujours reçu 0,5 mg par jour, il n'avait plus aucun trouble circulatoire périphérique.

Ceci nous amène à envisager d'autres aspects du problème : la tolérance au traitement prolongé et l'éventualité d'une certaine accoutumance dans ces conditions.

4. TOLÉRANCE AUX TRAITEMENTS PROLONGÉS

La tolérance à des traitements prolongés par l'ergotamine est généralement étonnante et en contradiction

formelle avec les notions classiques concernant les dangers d'ergotisme. Nous avons vu que même des altérations vasculaires indiscutables ne constituaient pas toujours un facteur prédisposant à l'apparition d'accidents ischémiques pouvant aller jusqu'à la gangrène. Tous les auteurs qui se sont intéressés au traitement des céphalées vasculaires par l'ergotamine ont souligné la remarquable tolérance des malades vis-à-vis de doses parfois énormes. Von STORCH, en 1938, avait déjà rapporté les observations de vingt malades ayant pris sans incidents des doses importantes d'ergotamine pendant 1 à 5 ans. En 1950, PETERS et HORTON, dans un article sur l'emploi excessif du tartrate d'ergotamine, ont mentionné des malades ayant reçu en six ans de 1 g à 1 g 1/2 d'ergotamine sans présenter le moindre trouble d'ergotisme. LENNOX, puis FUCHS et BLUMENTHAL ont rapporté des cas analogues où l'usage prolongé du tartrate d'ergotamine n'entraîna aucun effet secondaire fâcheux. De même Sir Charles SYMONDS, dont nous rappellions ci-dessus l'observation, signale la rareté des incidents toxiques.

C'est également la parfaite tolérance habituelle de doses d'ergotamine paraissant excessives, qui se dégage de nos observations. Nous avons observé un certain nombre de malades qui ont reçu du Gynergène injectable pendant des mois et des années, quotidiennement ou plusieurs fois par semaine, sans présenter le moindre trouble.

En pareil cas, on peut toutefois assister, bien que de façon exceptionnelle, au développement progressif

d'une accoutumance aux dérivés de l'ergot. Il s'agit de sujets chez lesquels des crises migraineuses authentiques survenant à des intervalles de plusieurs semaines ont été remarquablement influencées par l'ergotamine. Mais peu à peu il a été nécessaire d'augmenter les doses et les crises se sont rapprochées, nécessitant un emploi plus fréquent du produit, jusqu'au moment où survenant chaque jour ou presque, elles justifient des injections quotidiennes d'ergotamine. GRAHAM et WOLFSON ont rapporté une observation de ce type dans laquelle le malade finit par recevoir des injections quotidiennes de tartrate d'ergotamine allant jusqu'à 3,5 mg par injection, le résultat devenant nul malgré ces doses. FRIEDMAN, BRAZIL et von STORCH ont rapporté cinq cas du même ordre. Nous-mêmes en avons eu trois observations sur les 300 cas de notre statistique.

De tels faits sont évidemment assez rares mais ils méritent d'être connus.

Ils montrent que chez certains individus peut se créer une accoutumance vraie au Gynergène avec tous les caractères classiques de la toxicomanie : tolérance accrue, nécessité d'augmenter les doses, diminution de l'effet produit, état de besoin mais, comme pour les toxicomanies, le facteur psychique joue certainement un rôle prépondérant.

Quoi qu'il en soit, il nous semble indispensable d'interrompre le traitement par l'ergotamine dès que les crises ont tendance à se rapprocher et dès qu'il faut augmenter les doses actives. Dans ces cas, une théra-

peutique sédative s'impose qui diminue à la fois l'anxiété du sujet et, en calmant ses réactions vasomotrices, minimise le danger de nouvelles crises.

II. LA DIHYDROERGOTAMINE

En 1943, STOLL et HOFMANN ont montré qu'il était possible d'hydrogéner la double liaison existant dans le noyau de l'acide lysergique commun à tous les dérivés de l'ergot de seigle. On put ainsi obtenir toute la série des alcaloïdes sous leur forme dihydrogénée, la dihydroergotamine étant l'alcaloïde correspondant à l'ergotamine. Cette modification de structure entraîne des modifications très sensibles des propriétés pharmacologiques : la toxicité du produit se trouve fortement diminuée, de même que l'action émétisante et l'action stimulante sur l'utérus. L'action sympatholytique, par contre, se trouve multipliée environ par 5. Enfin et surtout l'activité directe sur les fibres lisses, notamment les effets vaso-constricteurs, se trouve considérablement réduite.

Du fait de ces diverses propriétés intéressantes, la dihydroergotamine a été d'abord essayée, puis préconisée dans le traitement de la céphalée migraineuse et de nombreux travaux lui ont été consacrés. Nous-mêmes avons essayé le produit sous ses différentes formes.

La voie buccale nous a paru moins active, en général que pour le tartrate d'ergotamine. Même en employant des doses doubles, le pourcentage des résultats est

nettement inférieur. La forme injectable est certainement plus constamment efficace, mais il faut des doses plus importantes qu'avec le Gynergène. La dose minima active a été dans nos observations de 1/2 mg, mais dans la plupart des cas une réaction favorable n'a été obtenue qu'avec 1 mg (c'est-à-dire deux à quatre fois les doses de Gynergène). **Avec cette posologie, les résultats ont été excellents ou bons dans 78 % des cas.** Le délai d'action est du même ordre que celui du Gynergène, c'est-à-dire de 15 à 40 minutes environ.

L'avantage principal de la dihydroergotamine est la diminution très nette des phénomènes secondaires désagréables ; dans notre série de cas par rapport à la série traitée avec le Gynergène : 6 % seulement de nos malades ont noté une certaine accentuation des nausées ou des vomissements. C'est pourquoi nous avons tendance à préconiser l'emploi de la dihydroergotamine dans les cas d'intolérance digestive au Gynergène.

III. LE CAFERGOT

Il était connu de longue date que la caféine avait une action favorable sur les crises migraineuses et les cliniciens français du siècle dernier la prescrivait couramment à la suite de CHARCOT et de TROUSSEAU. La prescription de caféine repose sur des données empiriques et les recherches pharmacologiques n'ont pas permis d'élucider son mode d'action dans la migraine.

On verra plus loin les hypothèses invoquées pour expliquer l'action antimigraineuse des dérivés de l'ergotamine. En ce qui concerne la caféine, les éléments expérimentaux de base sont nombreux mais souvent contradictoires. On sait qu'elle dilate les vaisseaux coronaires et en augmente considérablement le débit. Mais sur les autres vaisseaux les effets sont assez variables et résultent d'une double action : constriction d'origine nerveuse médullaire et dilatation par action musculaire périphérique sur la fibre lisse (GOODMAN et GILMAN).

Il semble également qu'expérimentalement l'action sur les vaisseaux cérébraux dépende de l'état du tonus végétatif de l'animal : c'est ainsi que EICHLER a montré que chez le chat éveillé, l'injection intraveineuse de caféine provoque une dilatation des artères de la pie-mère, alors que chez le même animal sous narcose les mêmes doses ont un effet vasoconstricteur. GIBBS et LENNOX en mesurant le débit de la veine jugulaire, constatent une vasoconstriction cérébrale après injection intraveineuse de caféine, rejoignant ainsi les constatations de STEVENSON, WEPF et RAAFLAUB. EICHLER a noté au contraire une phase de vaso-dilatation précédant la vasoconstriction cérébrale. Enfin WOLFF a obtenu des résultats contradictoires, observant dans deux cas par la voie veineuse une augmentation de la céphalée et des pulsations de l'artère temporale, et dans deux autres cas par absorption buccale des effets exactement inverses.

On voit donc que l'interprétation physiopathologique de l'action de la caféine est des plus incertaine, mais

l'expérience clinique a montré qu'en pratique la caféine agissait favorablement sur la crise migraineuse. En outre, certains auteurs ont attiré l'attention sur l'action diurétique de la caféine qui pourrait s'opposer à l'apparition de l'œdème cérébral, mais ce mécanisme paraît assez douteux dans la migraine si l'on se rappelle que les expériences faites avec des diurétiques d'une part, avec une surcharge hydrique d'autre part, n'ont pas donné des résultats probants.

Du point de vue pratique, l'association de caféine et de tartrate d'ergotamine s'est avérée extrêmement intéressante dans le traitement de la migraine. Deux préparations ont été utilisées :

- par voie orale, des comprimés contenant 1 mg de tartrate d'ergotamine et 100 mg de caféine;
- par voie rectale, des suppositoires contenant 2 mg de tartrate d'ergotamine, 100 mg de caféine, 0,125 mg de bellafoline et 100 mg de butalbital.

Les résultats obtenus avec ces préparations sont extrêmement favorables. Si l'on se rapporte au tableau ci-après, on voit que sur un total de 1.746 observations de migraine et de céphalées vasculaires, les auteurs cités ont obtenu 1.123 cas de résultats excellents ou très satisfaisants, c'est-à-dire de sédation totale de l'accès (64,3 %) et que dans 325 cas (soit 18,6 %) les résultats ont été favorables, l'accès migraineux étant abrégé et la douleur nettement diminuée. A ce total de 82,9 % de bons résultats, il faut opposer seulement 298 cas, soit 17,1 %, de résultats insuffisants ou d'échecs.

**ACTION DU CAFERGOT
SUR LA MIGRAINE ET AUTRES CÉPHALÉES
D'ORIGINE VASCULAIRE**

(statistique portant sur 1746 cas dont 1370 de migraine vraie)

AUTEURS	Migraines et autres céphalées d'origine vasculaire			
	Résultats			
	Nbre de cas	++	+	0
BERCEL	40	23	5	12
CLAWSON	25	10	9	6
COHEN, CRIEP	46	32	7	7
DALSGAARD-NIELSEN ..	22	12	2	8
DECHELOTTE	78	49	8	21
FRIEDMAN L.L.	28	21	2	5
FRIEDMAN A.P., von STORCH	345	214	79	52
GIRARD	25	20	1	4
GOTZ	25	15	7	3
HANSEL	84	54	18	12
HILSINGER	37	24	8	5
HORTON, RYAN, REYNOLDS	50	31	12	7
KADISH	111	80	17	14
KALLOS, KALLOS-DEFFNER	100	81	—	19
KOFF, ROME	25	15	4	6
MOENCH	21	15	2	4
OGDEN	19	16	1	2
PIGUET	27	19	5	3
PLUVINAGE	300	171	84	45
REEVES	25	11	5	9
RYAN	196	129	29	31
SHOFSTALL	33	28	—	5
WHITELAW	84	53	20	11
TOTAL	1746 (1)	1123	325	298
%	100	64,3	18,6	17,1
soit 82,9 % de résultats favorables				
++ - Accès de migraine entièrement coupés				
+ - Accès nettement améliorés et abrégés				
0 - Effet analgésique insuffisant.				

(1) - Dont 1370 cas de migraine vraie.

Dans notre statistique personnelle, les résultats excellents atteignent 57 % et les résultats favorables définis comme précédemment atteignent 28 %, soit au total 85 % de résultats excellents ou satisfaisants et 15 % d'échecs.

Il ne nous a pas semblé exister de différences sensibles entre les résultats obtenus par l'administration buccale et ceux obtenus par la voie rectale. Un seul point mérite d'être signalé : l'administration sous forme de suppositoires est préférable chez les malades qui présentent précocement, dès le début de la crise, un état nauséux ou des vomissements rendant aléatoire l'absorption per os.

Par voie buccale comme par voie rectale, nous avons observé quelques réactions d'intolérance et les mêmes réponses dissociées qu'avec le tartrate d'ergotamine seul. Par exemple : action rapide sur la céphalée, malaise général et nausées demeurant inchangés. Dans plusieurs cas, nous avons également constaté un ralentissement manifeste de l'évacuation gastrique, et cela quel que soit le mode d'administration du produit. Les vomissements lorsqu'ils se produisent habituellement au cours de la crise, nous ont paru plus abondants et plus nettement alimentaires après l'administration du mélange ergotamine-caféine. Il n'est pas possible dans ces cas d'éliminer l'influence de la médication, mais l'atonie gastrique et l'hyper-sécrétion concomitante s'expliquent mal et nous avons été incapables, pour notre part, d'en concevoir le mécanisme.

Dans la migraine vraie ou ses équivalents, les doses habituelles ont été de 2 comprimés dès le début de la crise avec éventuellement un ou deux autres comprimés une demi-heure ou trois quarts d'heure plus tard. Dans un quart des cas environ, un seul comprimé a été suffisant. Pour les suppositoires, la dose moyenne a été de un, un second étant exceptionnellement administré trois quarts d'heure à une heure après le premier.

Dans nos observations de syndrome de Horton, les résultats de l'association ergotamine-caféine ont été nettement moins bons que ceux obtenus avec l'injection intraveineuse de tartrate d'ergotamine qui, dans tous les cas, a été suivie de succès. L'association ergotamine-caféine, per os ou en suppositoires, nous a donné seulement une atténuation de la crise dans 50 % des cas, alors que la plupart des auteurs ont rapporté des résultats extrêmement nets (voir tableau).

AUTEURS	Nbre de cas	++	+	0
HANSEL.....	26	24	1	1
HORTON, RYAN, REYNOLDS....	14	10	3	1
KADISH.....	5	—	1	4
HILSINGER.....	18	17	1	—
KOFF et ROME.....	2	2	—	—
RYAN	58	46	7	5
TOTAL.....	123	99	13	11
En %.....	100	80,5	10,6	8,9

soit un total de 91 % de résultats favorables
 Traitement de la céphalée de Horton par le Cafergot

IV. LE TRAITEMENT DU TERRAIN MIGRAINEUX.

Comparée aux résultats extrêmement favorables obtenus au cours de l'accès avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle, l'utilisation de ceux-ci en vue de la prévention des crises est certainement plus difficile à juger de façon objective et leur efficacité nous a paru plus inconstante.

On conseille habituellement la **dihydroergotamine** (trois fois XV à XXX gouttes par jour) et les résultats obtenus par la plupart des auteurs sont très encourageants puisque sur une statistique globale de 520 observations analysées, on compte 75 % de succès dont la moitié de disparition complète des céphalées. Nos propres chiffres sont un peu moins optimistes mais nous avons enregistré environ 40 % de résultats favorables avec la dihydroergotamine, après avoir éliminé de notre statistique les malades améliorés mais qui avaient réagi aux placebos.

Avec le mélange des 3 alcaloïdes dihydrogénés vasodilatateurs (**Hydergine** : trois fois XV gouttes par jour ou 3 tablettes sublinguales), nos résultats positifs sont d'environ 30 % des cas dans les mêmes conditions ; ce qui est quelque peu inférieur à la moyenne des statistiques antérieures mais reste encore intéressant dans une affection aussi tenace. Nous n'avons pas pu mettre en évidence chez les malades améliorés, la vaso-constriction rétinienne signalée par NIESEL, WERGELIN et OSSENDORF. Il nous a paru que le traitement préventif par l'Hydergine était sur-

tout intéressant chez les malades à forte tension artérielle.

Mis à part ces deux dérivés ergotés, nous avons obtenu des résultats extrêmement favorables dans la prévention des crises par un traitement assez complexe comportant du calcium, spécialement sous la forme de **bromo-galacto-gluconate** injectable (Calcibronat), un régime alimentaire hypotoxique associé à des diastases et à des cholérétiques et enfin à une **spécialité associant de faibles doses d'ergotamine, d'extraits totaux de belladone et de phénobarbital** (Bellergal). Avec ce traitement, 80 % au moins de nos malades voient leurs crises s'espacer et disparaître, les rares crises subsistantes étant généralement sensibles au traitement symptomatique de l'accès, défini plus haut. La seule exception qui représente un échec thérapeutique flagrant est la crise migraineuse prémenstruelle que nous avons le plus souvent réussi à espacer considérablement et à atténuer en intensité sans la faire totalement et définitivement disparaître. Par exemple, telle de nos malades qui souffrait de migraines vraies entre trois et cinq fois par mois depuis des années, n'a eu en deux ans que cinq crises beaucoup moins fortes mais toujours la veille des règles.

V. MÉCANISME D'ACTION.

Malgré d'innombrables travaux expérimentaux et cliniques, on ignore encore bien des points concernant l'action de l'ergotamine et de ses dérivés sur l'accès

migraineux et il est possible que certaines des données, considérées comme le plus solidement établies, soient susceptibles de subir quelques retouches.

Il existe, en effet, trop de discordance entre les faits cliniques, l'expérimentation pharmacodynamique et les interprétations pathogéniques pour que l'on puisse se rallier sans réserves aux théories maintenant classiques.

On admet de façon très générale, à l'heure actuelle, que la migraine est un phénomène d'origine vasomotrice et qu'il s'agit d'une algie purement vasculaire. Cette théorie soutenue autrefois par HARE, puis par BRAMWELL a reçu l'appui d'un nombre considérable de travaux, au premier rang desquels se placent ceux, fondamentaux, de H.C. WOLFF et de ses collaborateurs.

Le déroulement de la crise migraineuse passerait par trois stades :

1. A la phase initiale ou prodromique correspondrait un spasme artériel ou artériolaire entraînant une anoxie cérébrale. C'est aux phénomènes anoxiques consécutifs à la vaso-constriction que seraient dus en particulier les phénomènes déficitaires dont le plus commun est le scotome scintillant traduisant l'ischémie des aires occipitales. Des phénomènes angiospastiques localisés à d'autres zones seraient responsables des accidents plus rares rencontrés dans les migraines accompagnées : paresthésies, troubles sensitifs variés, aphasie, troubles oculo-moteurs ou parésies diverses. La pâleur habituelle des téguments témoigne aussi de la vaso-constriction superficielle dans le

territoire des branches de la carotide externe au cours d'une phase anoxique initiale.

2. A cette phase qui, rappelons-le, ne comporte pas de céphalée, succède la phase céphalalgique. Tout le monde est d'accord actuellement sur le mécanisme même de la céphalée. Il s'agit d'une vaso-dilatation des artères de la dure-mère. WOLFF a montré expérimentalement que la douleur apparait lorsque l'on distend les parois des artères temporales par traction mécanique ou par injection sous pression de sérum physiologique. La douleur ainsi provoquée occupe exactement le territoire intéressé dans l'accès migraineux. Par contre, l'anesthésie locale de la paroi vasculaire et de la dure-mère avoisinante ou la ligature des artères temporales suppriment la céphalée.

On sait également depuis longtemps que la compression de la carotide, de la temporale superficielle ou de l'artère occipitale atténue la céphalée ou la fait disparaître momentanément.

On sait aussi que la compression de la jugulaire qui accentue la distension du réseau artériel et capillaire augmente la céphalée. Enfin comme l'ont montré les expériences de WOLF et coll. (TUNIS et WOLFF), la phase céphalalgique correspond à une hyperpulsatilité des artères extra-crâniennes et spécialement de la temporale superficielle.

3. Dans une troisième phase, à la vaso-dilatation forcée artérielle succède un œdème de la paroi artérielle avec troubles de la perméabilité vasculaire pouvant aboutir à un véritable œdème cérébro-méningé plus ou moins

diffus. C'est ce qui explique la constatation d'ailleurs assez exceptionnelle d'un certain degré d'œdème de la papille comme dans l'observation de VACHON, BLONDET et BUFFARD. Ainsi s'expliquerait la persistance de la céphalée bien au-delà de la crise vasomotrice causale.

Selon cette interprétation, l'action remarquable et souvent spectaculaire du tartrate d'ergotamine serait due à un effet vaso-constricteur portant sur les gros vaisseaux. On en donne comme preuve la diminution de l'hyperpulsatilité artérielle vérifiée par les enregistrements de l'artère temporale succédant à l'injection d'une faible dose de tartrate d'ergotamine.

En réalité, si on reprend point par point les différents arguments, on s'aperçoit qu'aucun d'eux n'est absolument convaincant.

— Il n'est pas obligatoire que les phases de constriction et de dilatation vasculaire se succèdent toujours de façon rigoureuse. On peut voir des phénomènes d'accompagnement qui au lieu d'être cantonnés à la période prodromique et de disparaître lors de l'installation de la céphalée, persistent pendant toute la durée de la phase céphalalgique et peuvent même survivre à l'accès migraineux, soit en durant indéfiniment, soit en régressant très lentement. D'assez nombreuses observations ont été rapportées de migraines ayant laissé un scotome hémianopsique, une paralysie oculaire, une aphasie ou même une hémiplégie, soit définitives, soit régressives en quelques jours ou quelques semaines.

— Deux interprétations sont possibles. Ou bien la vaso-constriction initiale a été suffisamment intense et prolongée pour créer par anoxie des lésions cellulaires graves, difficilement réversibles ou définitives. Ou bien il existe un asynchronisme dans l'évolution de la vaso-constriction et de la vaso-dilatation entre le territoire cérébral profond et le territoire méningé superficiel. C'est à cette dernière hypothèse que se rallient VACHON et BLONDET lorsqu'ils écrivent que la migraine « est essentiellement constituée par la concomitance permanente, tout au long de l'accès, d'une vaso-constriction artériolo-capillaire distale, en amont de laquelle se réalise une vaso-dilatation artérielle tronculaire paralytique ». C'est également cette interprétation qui permet de comprendre la lenteur de la progression des phénomènes parétiques sur laquelle ont insisté GARCIN et HALBRON. Tous se passe comme si l'onde vaso-constrictrice se déplaçait lentement le long d'un territoire artériel donné.

— Cette hypothèse elle-même est impuissante à expliquer un certain nombre de faits cliniques suffisamment nombreux et contrôlés pour être à l'abri de toute critique :

Si la pâleur du visage s'explique à la phase prodromique, elle est paradoxale lors de la phase de vaso-dilatation paralytique. Et pourtant, l'immense majorité des migraineux ont le visage très pâle, souvent même grisâtre, alors même que l'artère temporale est hyperpulsatile. Les traits sont tirés, la peau est un peu molle et flasque, comme déshydratée, les globes oculaires légèrement enfoncés et hypotoniques comme

on le voit dans les affections qui s'accompagnent de gros troubles des électrolytes tels que les états d'acidose diabétique ou rénale.

Si les artères sont turgescents et battantes, il en est de même des veines. Il est curieux de constater que jusqu'ici on n'a pas accordé grande importance à cette dilatation veineuse qui pourtant est souvent très manifeste. S'il s'agissait d'une dilatation artérielle soit paralytique, soit réactionnelle, cherchant à vaincre l'obstacle d'une vaso-constriction profonde capillaire, il n'y aurait aucune raison pour que les veines soient dilatées. On comprendrait également assez difficilement pourquoi la tension artérielle rétinienne est en général abaissée. Récemment G. BON-AMOUR a montré que la tension artérielle rétinienne était parfois abaissée à des chiffres ne correspondant plus du tout à la tension artérielle générale même chez des sujets aux artères souples. Une pareille baisse de la tension artérielle rétinienne concorde mal avec l'hypothèse d'une augmentation tensionnelle visant à vaincre l'obstacle représenté par la constriction du réseau capillaire. De plus, dans de très nombreux cas, nous avons personnellement constaté à l'ophtalmoscope une dilatation très importante des veines rétiniennes pendant la crise et immédiatement après elle. Cette augmentation du calibre veineux s'accompagne d'une élévation de la pression veineuse et parfois même d'un pouls veineux spontané.

On est donc amené à considérer dans la migraine non plus la succession de deux phases de constriction et de dilatation artérielle, mais une dilatation globale

du réseau vasculaire avec hyperpulsatilité artérielle et débit veineux accru. Pour que le sang passe avec une vitesse anormale du réseau artériel au réseau veineux, il faut qu'il existe une dilatation capillaire, ou si le réseau capillaire demeure normal, qu'il existe au niveau du cerveau les mêmes shunts artério-veineux qui ont été démontrés dans d'autres organes et spécialement dans le rein. Nous avons depuis longtemps formulé cette hypothèse lorsque nous avons eu connaissance d'un travail de H. HEYCK, qui a fait les mêmes constatations que nous, mais a pu mesurer la différence de teneur en oxygène du sang artériel carotidien et du sang veineux jugulaire dans quelques cas de migraine. Il a trouvé effectivement une saturation en oxygène du sang veineux supérieure à la normale. Plus récemment LENORMAND a longuement repris cette argumentation qui l'amène à conclure également à l'ouverture de shunts artério-veineux pendant la crise migraineuse.

— Si on admet cette façon de voir, l'anoxie s'explique dans la migraine de la même façon que dans certaines tumeurs et surtout dans les angiomes artério-veineux, par l'accélération du débit sanguin ne permettant plus au niveau des tissus la désaturation du sang en oxygène. On comprend plus facilement la persistance de l'anoxie durant la phase céphalalgique.

Sur le plan pharmacologique, l'hypothèse d'une action vaso-constrictrice directe de l'ergotaminé sur les gros vaisseaux paraît bien difficile à admettre. Les travaux de ROTHLIN, sur lesquels nous ne pouvons nous étendre ici, ont montré qu'il existait une action péri-

phérique vaso-constrictrice par action directe sur la fibre lisse musculaire et des effets complexes centraux et sympatholytiques aboutissant à un effet vasodilatateur par inversion des effets de l'adrénaline. Dans l'hypothèse classique, on est amené à admettre la prédominance de l'effet vaso-constricteur périphérique, puisque l'injection de tartrate d'ergotamine diminue la dilatation artérielle et l'hyperpulsatilité vasculaire. Une pareille interprétation nous paraît très contestable, car la dihydroergotamine qui fait céder la crise en même temps qu'elle diminue le calibre et l'hyperpulsatilité des artères temporales possède des propriétés pharmacodynamiques bien différentes de celles de l'ergotamine. L'effet vaso-constricteur périphérique est totalement masqué et contrebalancé par l'action vaso-dilatatrice centrale et l'inversion des effets de l'adrénaline. Chez l'animal intact comme chez l'homme, cet alcaloïde a une action vasodilatatrice constante, particulièrement manifeste en injection intra-artérielle, et qui est mise à profit dans la maladie de Raynaud et dans les artérites du type de la maladie de Buerger. Il est difficile de concevoir que les améliorations cliniques constatées dans ces affections puissent dépendre d'une vaso-constriction.

Une autre objection purement clinique résulte des succès obtenus dans le traitement des phénomènes d'accompagnement par l'ergotamine et la dihydroergotamine. Si ces produits agissaient sur la céphalée migraineuse en provoquant une vaso-constriction, les parésies ou les scotomes devraient être aggravés par

leur action vaso-constrictrice. C'est exactement le contraire qui se produit.

Différents auteurs et nous-mêmes avons constaté la régression rapide de phénomènes parétiques débutant avant la céphalée et persistant pendant toute la durée de celle-ci, sous l'influence de l'ergotamine et de la dihydroergotamine. En voici trois cas brièvement résumés :

- Un homme de 28 ans, souffrant de migraines depuis l'âge de 16 ans, présente occasionnellement des crises débutant par des fourmillements du membre supérieur gauche suivis de céphalée et de vomissements. Au cours de certaines crises, pendant la phase céphalalgique, les paresthésies s'accompagnent d'un trouble moteur avec maladresse des mouvements et à plusieurs reprises hémiparésies. A quatre reprises, une injection de 0,5 mg de tartrate d'ergotamine a fait régresser en 20 minutes environ la parésie en même temps que la céphalée (fig. 2 à 5).
- Un homme de 32 ans, présentait depuis l'enfance des migraines gauches fréquemment mais non toujours précédées d'un scotome scintillant durant toute la crise et à plusieurs reprises associé à des troubles aphasiques et à une parésie du bras droit que nous avons constaté personnellement deux fois. Ces deux fois l'injection d'ergotamine a fait régresser simultanément la céphalée, l'aphasie et la monoplégie brachiale.

Dans ces deux cas nous avons pu pratiquer une artériographie cérébrale. L'une faite en période de crise

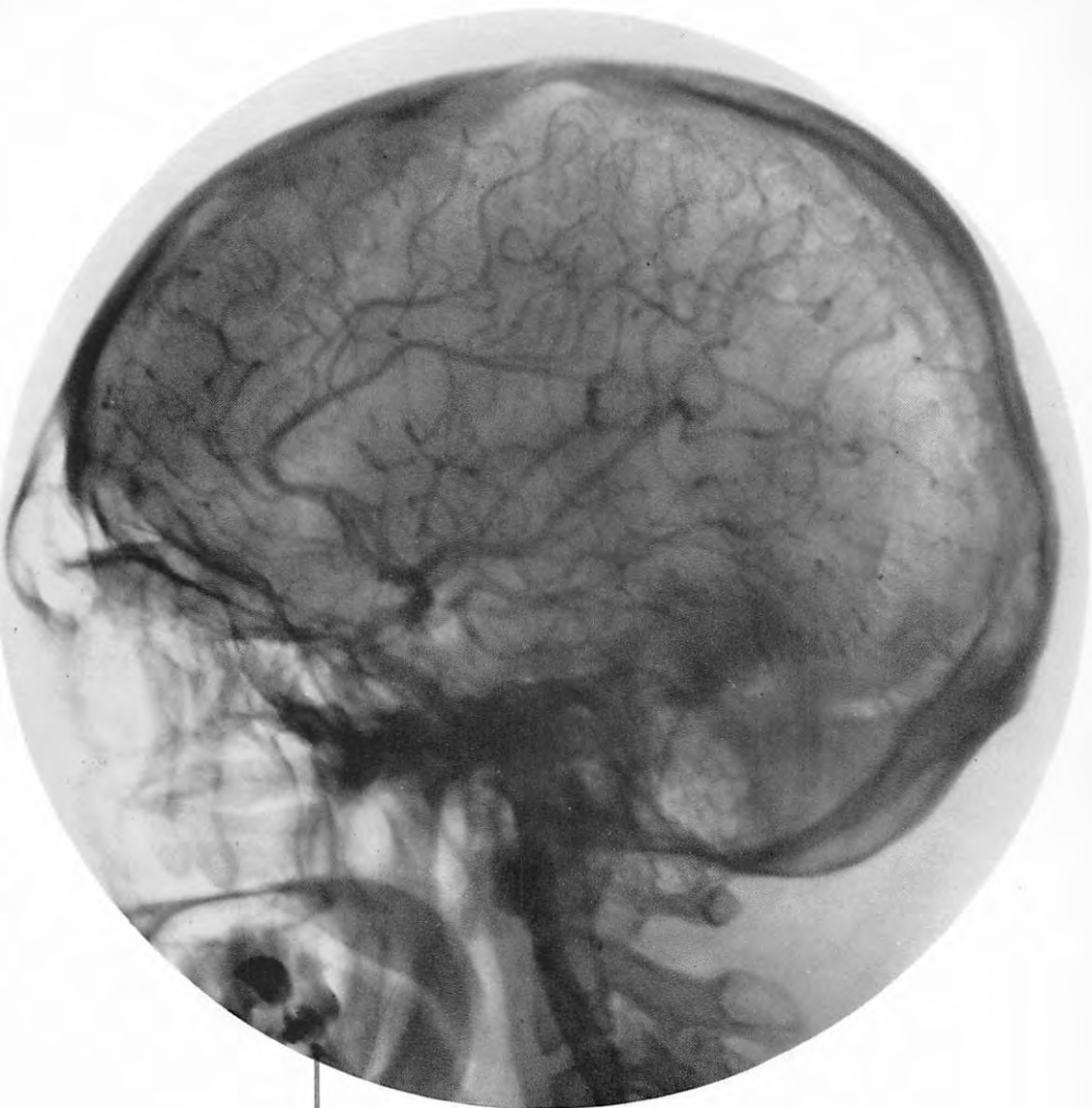


Figure 2.

*Migraine accompagnée de troubles parétiques.
L'artériographie carotidienne, faite pendant la crise,
montre une injection excellente de tout le système carotidien.
Le débit cérébral est certainement accéléré
car les artères sont entièrement remplies
avant même la fin de l'injection du produit de contraste.*

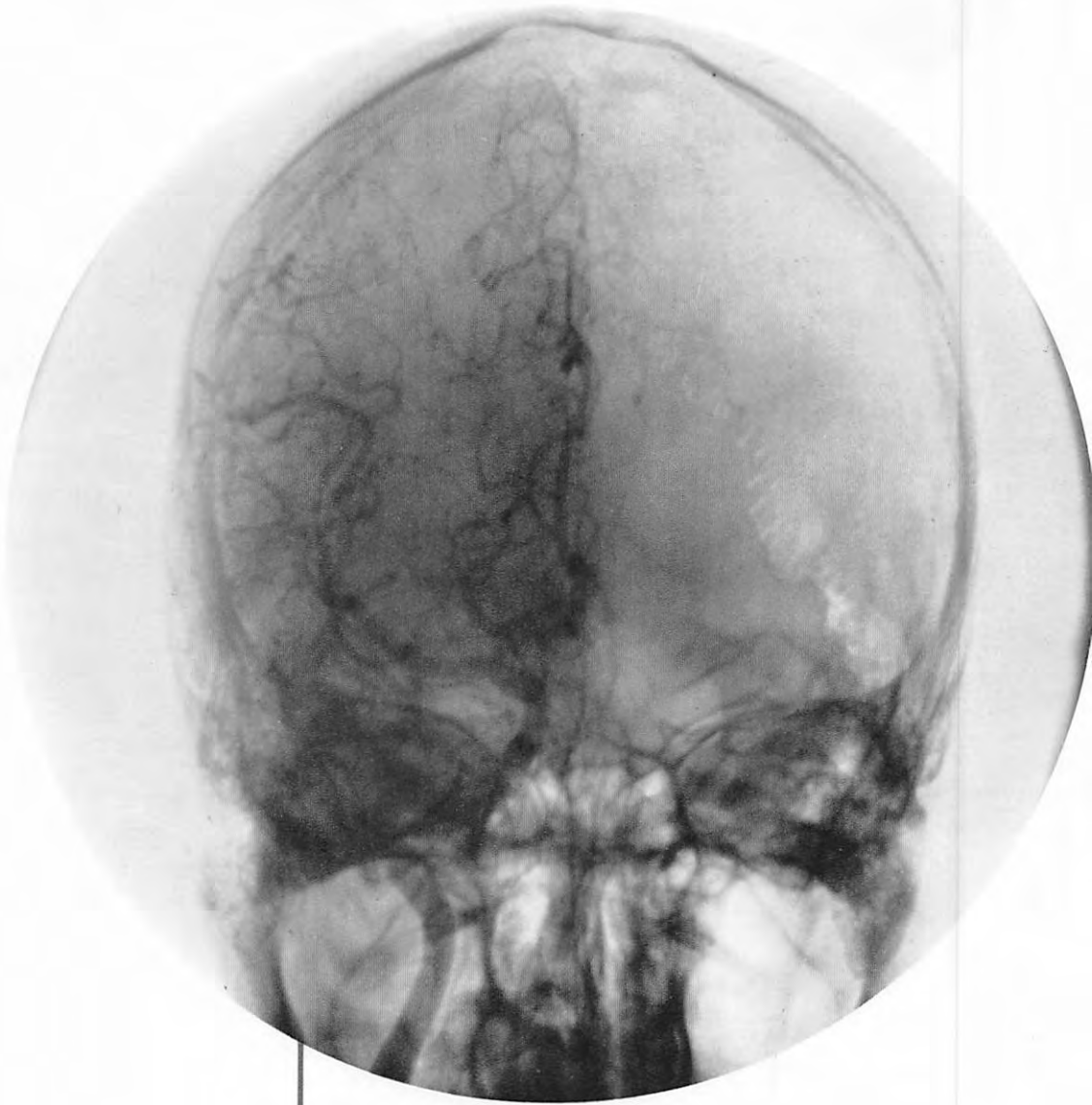


Figure 3.
Même malade, artériographie de face,
qui confirme le remplissage accéléré du système
vasculaire cérébral.



Figure 4.

Artériographie carotidienne, chez le même malade, une semaine après la fin de la crise migraineuse. Le cliché a été pris exactement au même moment de l'injection de la substance de contraste que pour les clichés précédents. On voit que les artères cérébrales sont incomplètement remplies.

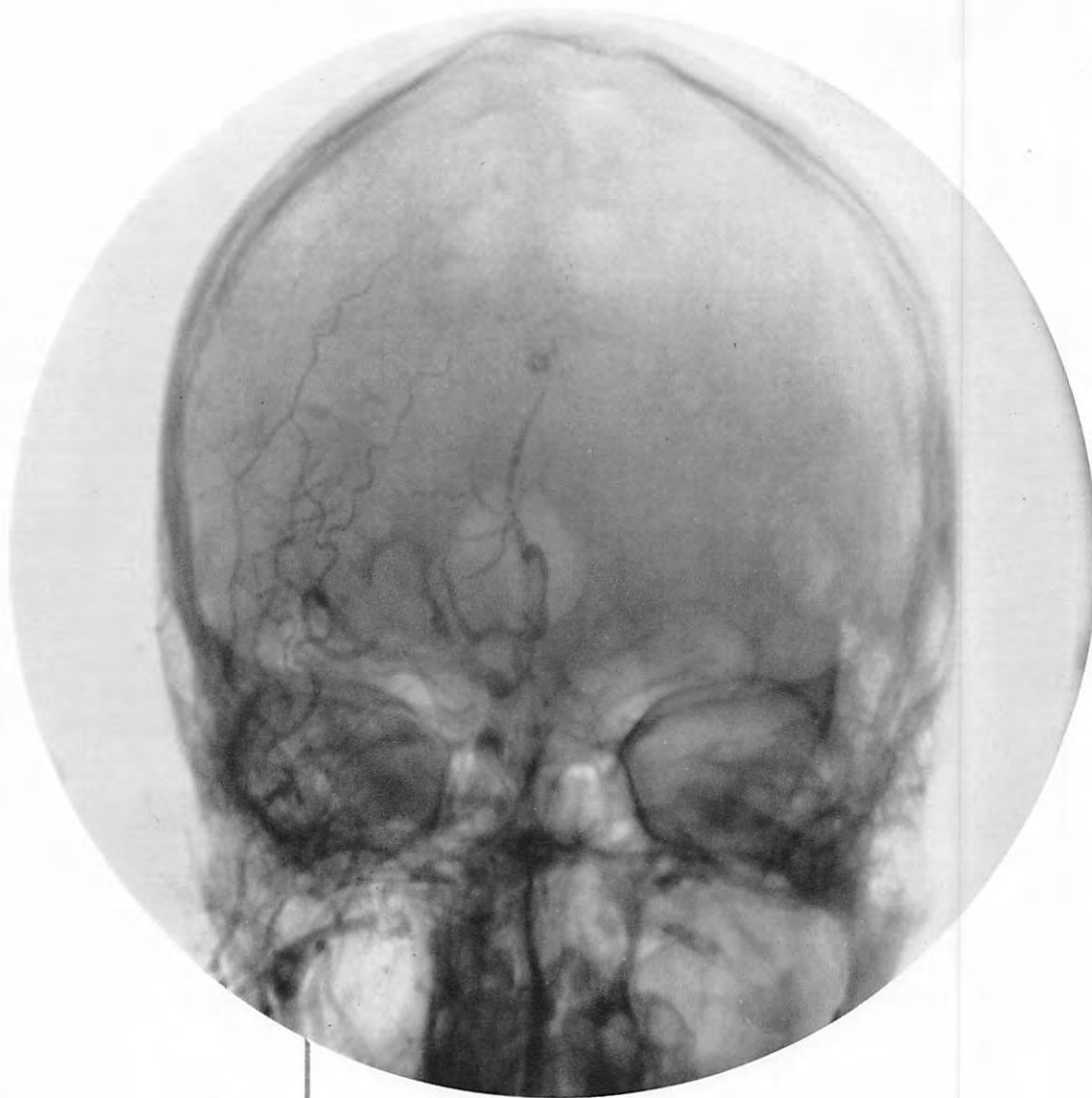


Figure 5.

Même malade. Artériographie carotidienne, cliché de face.

Ici encore, on voit que loin de la crise migraineuse,

le système vasculaire s'injecte plus lentement.

Les vaisseaux ont un calibre plus faible.

On peut en conclure que pendant la crise migraineuse

les artères sont dilatées et que le débit sanguin cérébral est accru.

(Comparer avec les figures 2 et 3).



Figure 6.

Artériographie cérébrale normale, chez un sujet ayant présenté plusieurs épisodes parétiques au cours de crises migraineuses. L'artériographie fut faite 24 heures après la fin de la phase céphalalgique, alors que la parésie persistait.

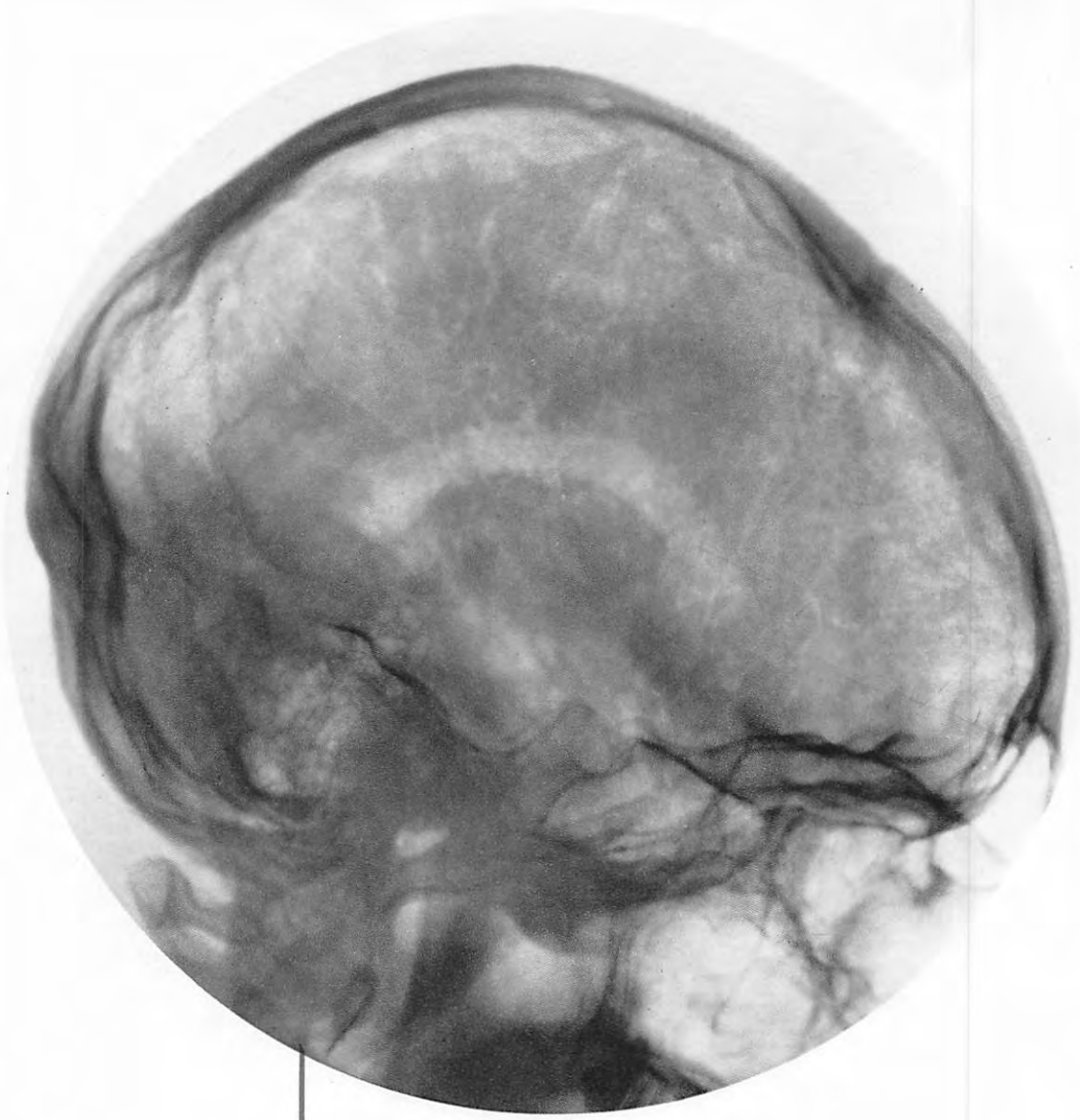


Figure 7.

Encéphalographie gazeuse normale, chez le malade de la figure 6.

a montré un début de remplissage des veines corticales et des sinus dès la fin du temps artériel, faisant la preuve de l'accélération de la circulation cérébrale. Dans l'intervalle des crises, les artériographies étaient normales et le remplissage du système veineux se faisait dans les délais normaux alors que la substance de contraste avait quitté le réseau artériel.

— Dans le troisième cas, il s'agissait d'un homme de 42 ans envoyé pour parésie récidivante du côté gauche. L'interrogatoire faisait la preuve d'une migraine accompagnée, la parésie précédant la céphalée, l'accompagnant et lui survivant. Là encore l'ergotamine se montra active à la fois sur la céphalée et sur le trouble moteur (fig. 6 et 7).

Si on refuse donc à l'ergotamine et à la dihydroergotamine pour les raisons précédentes une action sur la migraine se faisant par l'intermédiaire d'une vasoconstriction artérielle, le mécanisme de l'action thérapeutique demeure mystérieux. A notre avis, il n'y a que deux hypothèses valables : une action vaso-dilatatrice sur les gros troncs artériels, diminuant la pression sanguine, donc le débit capillaire et veineux et permettant de ce fait une meilleure utilisation de l'oxygène transporté par l'hémoglobine. La baisse de pression dans les artères diminuant la distension de leur paroi et, de ce fait, la douleur. La seconde interprétation fait intervenir l'ouverture des capillaires ou la fermeture des shunts directs artériolo-veineux. Il ne s'agirait donc plus ici d'un phénomène portant sur les gros troncs artériels mais sur une portion très étroite de la région de passage artériolo-capillaire.

Une pareille hypothèse n'a rien de gratuit car il a été expérimentalement démontré que les alcaloïdes de l'ergot de seigle agissent sur la crête du coq où des anastomoses artério-veineuses ont un rôle fondamental dans les phénomènes vaso-moteurs commandant la turgescence de l'organe. Chez l'homme, la dihydroergotamine s'est montrée également très efficace dans l'acrocyanose, où l'on connaît l'existence de tels shunts. On sait aussi que les alcaloïdes vaso-dilatateurs sont susceptibles de fermer des anastomoses directes artério-veineuses responsables de certains troubles vasculaires des membres inférieurs *.

Ces considérations pharmacologiques et physiopathologiques mériteraient une étude plus approfondie avec emploi de l'artériographie et de la mesure précise de la circulation cérébrale par des méthodes telles que la détermination de la saturation en oxygène du sang artériel et veineux. Sur le plan pratique, nous ne pouvons que confirmer les résultats d'une littérature abondante qui a prouvé depuis longtemps l'intérêt de premier ordre des thérapeutiques de la migraine par les dérivés de l'ergot de seigle.

(*) On a évoqué tout dernièrement l'intervention possible de la *sérotonine* dans l'apparition de ces spasmes précapillaires qui seraient à l'origine des shunts. L'activité thérapeutique d'un nouveau dérivé de l'ergot de seigle, le Déséril, antisérotonine mais non vaso-constricteur, est en faveur de cette hypothèse (OSTFELD, SICUTERI, BERGOUIGNAN).

BIBLIOGRAPHIE

- ALAJOUANINE Th. : Rapport à la XV^e Réunion Neurol. Intern. Annuelle, 1936, p. 197.
- ALAJOUANINE Th. et THUREL R. : J. Médical Français 1933, XXII, n° 6, 188-194.
- ALAJOUANINE Th. et THUREL R. : Sem. des Hôp. de Paris 18-9-1949, XXV, n° 69, 2829-2840.
- ALLAN F.N. : Headache and Pain in the Head and Neck from the Viewpoint of the general Practitioner and Internist. Lahey Clin. Bull. 1946, 5, 52.
- ALVAREZ W. : Puzzling cases of abdominal pain. 1940 Proceedings of International Assembly of the Interstate Post Graduate Med. Assoc. of North America.
- ALVAREZ W.C. : Migraine and Migraine Equivalents. New York 1943, Paul B. Hoeber.
- ALVAREZ W.C. : What to do in a rebellious case of migraine : A list of the drugs being used to-day. Gastroenterology 1947, 9, 754-761.
- ANDERSON J.R. and RUBIN W. : Head Pain of nasal origin. New Orleans Medical and Surgical Journal 1952, Vol. 104, 578-583.
- BALYEAT R.M. : Migraine : Diagnosis and Treatment. Philadelphia 1933, J.B. Lippincott Co.
- BALYEAT R.M. and RINKEL H.J. : Allergic Migraine in Children. Am. J. Dis. Child. 1931, 42, 1126.
- BARSTRA H.K.G. : Over de therapie van migraine. Ned. Tijdschr. voor Geneesk 1946, 90, 1786.
- BECKER und RADTKE : Der Nervenarzt 1949, 20, 442.
- BERCEL N.A. : Treatment of Migraine : Results with Dihydroergotamine and other Ergot Derivatives. California Med. 1950, 72, 234.
- BERGOUIGNAN M. et A. SEILHEAN : Presse Méd. 1960, 68, 2176.
- BIRKHÄUSER : Schweiz. med. Wschr., 1947, 102.
- BIRÓ L. : Untersuchungen mit dem neuen sympathicolytischen Medikament DHE 45. Orv. Lapja Orv. Hetil. Nepeg (Budapest) 1948, 4, 879.
- BLUMENTHAL L.S. and FUCHS M. : The use of ergot-caffeine suppositories in migraine. M. Ann. District of Columbia 1950, 19, 77.
- BLUMENTHAL L.S. and FAKLER B. : Migraine Headache. Treatment of fifty-one patients with Dihydroergotamine. Med. Annals District of Columbia 1947, 16, 10.
- BLUNTSCHLI and GOETZ R.H. : Amer. Heart J. 1948, 35, 873.
- BOWEN R. : Cases illustrating Migraine in Children. Proc. Balyeat Clin. Oklahoma City 1933, 2, 9.
- BRAMS W.A. : Migraine with pronounced abdominal crisis. Illinois M.J., 1925, 48, 246.
- BRAMWELL E. : Etiology of ophthalmoplegic migraine. Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom 1934, 54, 205.
- BRIGGS J.F. and BELLOMO J. : Precordial migraine. Dis. Chest 1952, 21, 635.

- BROCK S., O'SULLIVAN M. et YOUNG D. : Effect of non-sedative drugs and other measures in migraine with special reference to ergotamine tartrate. *Am. J.M. Sc.* 8-1934, **188**, 253-260.
- BRONDEL et BAYLE : " Douleurs hépato-biliaires des migraineux " *Concours méd.* **79**, 2030 (1957).
- BROWN T.R. : Role of Diet in Etiology and Treatment of Migraine and other Types of Headache. *J.A.M.A.* 1921, **77**, 1386.
- BRÜGGER J. : Die isolierte Samenblase des Meerschweinchens als biologisches Testobjekt zur quantitativen Differenzierung der sympathikolytischen Wirkung der genuinen Mutterkornalkaloide und ihrer Dihydroderivate. *Helv. Physiol. Acta* 1945, **3**, 117.
- CALDWELL W.G. : Treatment of Postlumbal Puncture Headache with DHE 45. *West J. Surg.* 1950, **58**, 11.
- CAROLI J., PARAF A. et ALLIOT M. : Contribution à l'étude physiopathologique du rôle du foie dans les migraines. *Semaine des Hôpitaux de Paris* (1949) **25**, n° 41, 1743.
- CECIL R.L. : A textbook of Medicine. Philadelphia W.B. Saunders Company 1947, p. 1479 et 1948, p. 1483.
- CHAPUIS J.P. : Migraines, céphalées et sympathicolytiques. *J. Suisse Méd.* 1948, **78**, 1125.
- CHARLES C.M. : Treatment of Hereditary Cephalalgia. *Postgrad. Med.* 1950, **7**, 33.
- CHAVANY, LOBEL et coll. : " Epilepsie pseudo-migraineuse ". *Sem. Hôp.*, **30**, 1626, (1954).
- CHOROBSKI J. et PENFIELD W. : *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1932, **XXVIII**, n° 6, 1257-1289.
- CLAWSON T.C. : Treatment of severe Migraine with Cafergot. *Rocky Mount. med. J.* 1952, **49**, 1038.
- CLEIN N.W. : DHE 45 (Dihydroergotamine) in the treatment of Allergic Migraine. *Annals of Allergy* 1946, **4**, 128.
- COHEN S.G., CRIEP L.H. : Observations on the Symptomatic Treatment of Chronic Vascular Headache with Cafergone (Ergotamine Tartrate and Caffeine). *New England J. Med.* 1949, **241**, 896.
- CRITCHLEY M. and FERGUSON R.F. : Migraine. *Lancet* 1933, **1**, 123 and 182.
- DALSGAARD-NIELSEN T. : *Ugeskr. Laeger.* 1942, **104**, 916.
- DALSGAARD-NIELSEN T. : *Dansk neurologisk Selskabs med.* 2-1947.
- DALSGAARD-NIELSEN T. : *Ugeskr. Laeger.* 1949, **111**, 398.
- DALSGAARD-NIELSEN T. : *Ugeskr. Laeger.* 1952, **114**, 1138.
- DANDY W. : *Bull. Johns Hopkins Hospital* 1931, **XLVIII**, 357-361.
- DANNENBERG T. : Comparison of Dihydroergotamine, Ergotamine and other Agents in the Treatment of Migraine. *Permanent Found. Med. Bull.* 1946, **4**, 97.
- DÉCHELOTTE J. : Thèse Lyon 1951.

- DÖLLKEN : Münch. med. Wschr. 17-2-1928, LXXV, 291-295.
- DOW D.J. and WHITTY D.W.M. : Electroencephalographic changes in migraine. *Lancet* 1947, 253.
- DREYFUS Ph. R. : Un nouveau sympathicolitique. *Rev. Méd. Suisse Rom.* 1947, 67, 112.
- DUBOIS-REYMOND E. : Zur Kenntniss der Hemikrania. *Arch. Anat. Physiol. u. wissenschaft. Med.* 1860, 27, 461.
- ELLIOT A. : Ophthalmoplegic migraine. *Canad. Med. Assoc. J.* 1940, 43, 242.
- ENGEL G.L., FERRIS E.B. and ROMANO J. : Focal EEG Changes during Scotomas of Migraine. *Am. J.M. Sc.* 1945, 209, 650.
- ENGEL G.L., HAMBURGER W.W., REISER M. and PLUNKETT J. : Electroencephalographic and psychological studies of a case of migraine with severe preheadache phenomena. *Psychosom. Med.* 1953, 15, 337.
- EULENBURG A. : *Wiener med. Presse* 1887, XXVIII, n° 1, 4-7; n° 2, 54-58.
- FEINBERG S.M. : *J.A.M.A.* 23-11-1946, CXXXII, n° 12, 702-713.
- FREIS E.D., STANTON J.R. and WILKINS R.W. : *Am. J.M. Sc.* 1948, 216, 163.
- FRIEDMAN A.P. : Treatment of Migraine in children. *Neurology* 1954, 4, 157.
- FRIEDMAN A.P. : *Modern Headache Therapy.* St Louis C V Mosby Co. 1951.
- FRIEDMAN L.L. : Treatment of Migraine with Cafergone. *J. Med. Assoc. Alabama* 1949, 19, 137.
- FRIEDMAN A.P. et BRENNER C. : Treatment of the Migraine Attack. *Am. Pract.* 3-1948, 2, 467-470.
- FRIEDMAN A.P. and BRENNER C. : Psychological mechanisms in chronic headache. *A. Res. Nerv. & Ment. Dis. Proc.* 1950, 29, 605.
- FRIEDMAN A.P., BRENNER C. and MERRITT H.H. : Management of patients with chronic headache. *J.A.M.A.*, 1946, 132, 498.
- FRIEDMAN A.P., DE SOLA POOL and Von STORCH T.J.C. : Tension headache. *J.A.M.A.*, 1953, 151, 174.
- FRIEDMAN A.P., KARRON I. and de SOLA POOL N. : Migraine. *Postgrad. Med.* 1952, 11, 33.
- FRIEDMAN A.P. and Von STORCH T.J.C. : Failures in migraine therapy. *Neurology* 1951, 1, 438.
- FRIEDMAN A.P. and Von STORCH T.J.C. : Recent advances in the treatment of migraine. *J.A.M.A.* 1951, 145, 1325.
- FRIEDMAN A.P. and Von STORCH T.J.C. : Studies on vascular headache, one thousand cases of migraine and tension headache. *South. M.J.* 1953, 46, 1127.
- FRIEDMAN M.D. et FRIEDMAN D.A. : Dihydroergotamine (DHE 45) in the treatment of Migraine : Preliminary Clinical Observations. *Ohio State Med. J.* 1945, 41, 1099.

- FRIEDMAN M.D. et WILSON E.J. : Migraine : Its treatment with Dihydroergotamine (DHE 45). Ohio State Med. J. 1947, **43**, 934.
- FROMM-REICHMANN F. : Contributions to the psychogenesis of migraine. Psychoanalyt. Rev. 1937, **24**, 26.
- FUCHS M. and BLUMENTHAL L.S. : J.A.M.A. 1950, **143**, 1462.
- FUCHS M. and BLUMENTHAL L.S. : Cafergot suppositories in migraine. Ann. Allergy 9-10-1951, **9**, 616-620.
- FUCHS M. and BLUMENTHAL L.S. : The use of Ergot drugs for Migraine. Seventh Annual Congress of the American College of Allergists in Chicago Illinois 12-2-1951.
- GARDNER W.J., STOWELL A. et DUTLINGER R. : J. Neurosurg. 3-1947, IV, n° 2, 105-114.
- GASPERONI G. : Giorn. Clin. Med. 1950, **31**, 421.
- GATZEK H., MATTHES K. und MECHELKE K. : Arch. exp. Path. und Pharm. 1949, **207**, 720.
- GIRARD M. et DECHELOTTE J. : Revue Lyonnaise de Médecine 1952, **1**, 285.
- GOLDMAN A.M. : The mechanism of migraine. J. Allergy 1935-36, **2**, 319, 1936, **7**, 351.
- GOTTHELF E.J. : DHE 45 (Dihydroergotamine) A New Drug in the Treatment of Migraine : A case Report. Arizona Med. 1946, **3**, 307.
- GOTZ A. : Management of Migraine in Office Practice. Michigan med. Soc. 1951, **50**, 880.
- GRAHAM J.R. and WOLFF H.G. : Mechanism of Migraine Headache and Action of Ergotamine Tartrate. Proc. Assoc. Research Nerv. and Ment. Dis. 1937, **18**, 638.
- GUILLAUME J. : Presse Méd. 19-1-1946, LIV, n° 3, 31-32.
- HACKZELL G., KRAEPILIEN S. and VAHLQUIST B. : Migraine and allergy. Acta Allergol. 1949, **2**, 95.
- HAMILTON W.F. : Physiol. 1944, **141**, 233.
- HAMMERSCHMIDT D. und ODENTHAL F. : Z. f. Kreislaufforschung 1950, **39**, 150.
- HANSEL F.K. : The treatment of Headache with particular Reference to the Use of Cafergone (Ergotamine Tartrate and Caffeine) for the Relief of Attacks. Ann. Allergy 3-4. 1949, **6**, 155-161.
- HARRIS W. : Neuritis and Neuralgia. Oxford Med. Publ. 1926.
- HARRY P.A. : Juvenile migraine. Prescriber 1940, **34**, 243.
- HARTMAN M.M. : Parenteral Use of Dihydroergotamine in Migraine. Annals of Allergy 1945, **3**, 440.
- HECAEN et coll. : " La migraine et ses relations avec les céphalées essentielles ". Sem., Hôp. **36**, 2168 (1960).
- HEINEKEN T.S. : A diagnosis aid for migraine. Clinical Medicine 1952, n° 10, Vol. 59, 450.

- HERSCHBERG : "Les migraines dites ovariennes", la Clinique, **53**, 437 (1958).
- HILLER F. : Lehrbuch d. Inn. Med. v. Schwiegk Jores, 1948.
- HILSINGER R.L. : Headache as seen by the Otolaryngologist with special reference to the Use of Cafergone E.C. 110 Ergotamine Tartrate and Caffeine for Relief of Attacks. Christ Hosp. Med. Bull. 1949, **85**, 2.
- HOFF H. und SEITELBERGER : Dtsch. med. Wschr. 1952, **77**, 33.
- HOFMANN P. : Schweiz. med. Wschr. 1950, **80**, 28.
- HORTON B.T. : Use of Histamine in Treatment of Specific Types of Headache. J. Amer. med. Ass. 1941, **116**, 377.
- HORTON B.T. : Trans. Amer. Opht., and Otolaryngol. 1944, **49**, 23-33.
- HORTON B.T. : Med. Clin. North America 1949, **33**, n° 4, 973.
- HORTON B.T. : Use of histamine in the treatment of specific types of headache. J.A.M.A., 1953, **122**, 59.
- HORTON B.T., MAC LEAN A.R. et CRAIG W. McK : Proc. Staff Meet. Mayo Clinic. 26-4-1939, XIV, n° 17, 257-260.
- HORTON B.T., PETERS et BLUMENTHAL : Festschrift f. Prof. A. Stoll, Benno Schwabe Basel 1947, p. 355.
- HORTON B.T., PETERS G.A. et BLUMENTHAL L.S. : A New Product in the Treatment of Migraine : A Preliminary Report. Proc. Staff Meet. Mayo Clinic. 1945, **20**, 241.
- HORTON B.T., RYAN R. et REYNOLDS J.L. : Clinical observations on the use of E.C. 110. A New Agent for the treatment of Headache. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 3-3-1948, **23**, 105.
- IMFELD J. : Schweiz. med. Wschr. 1946, **76**, 1263.
- JACCOUD S. : Traité de Pathol. Interne. Paris A. Delahaye 1869 (t. I. pp. 452-456).
- JOSEPHS I.L. : Am. Pract. 1949, **4**, 71.
- KADISH A.H. : Clinical Observations on the rectal and oral use of various ergot derivatives in headache. New England J. Med. 13-4-1950, **242**, 581-582.
- KADISH A.H. : Clinical Observations on the Use of E.C. 110 in various Types of Headaches. Gen. Pract. Clin. 4-1949, **6**, 151-156.
- KALLOS P. et KALLOS-DEFFNER L. : Prog. Allergy 1952, **3**, 485.
- KAPPERT A. : Helvetica Medica Acta Seria, A Supplement 22, Benno Schwabe 1949.
- KATZ J., FRIEDMAN A.P. and GISOLFI A. : Psychological Factors of Migraine in Children. New York J. Med. 1950, **50**, n° 19, 2269.
- KIRCHHOF A.C., DAVID N.A., PHATAK N.M. et RACELY C.A. : Further studies on two new Lysergic Acid Compounds : d-Lysergic Acid-di-Hydroxy-butyl-amide-2 (Methergine) and Dihydroergotamine (DHE 45). J. Amer. Pharmaceutical Assoc. 1947, **36**, 145.

- KOFF R. et ROME S. : Digest Ophthalm. Otolaryng 1951, **13**, 435.
- KNOPP Olga : Preliminary report on personality studies in 30 migraine patients. J. Nerv. and Ment. Dis. 1935, **82**, 270.
- Von KENIG F. : Uber die Behandlung chronischer Kopfwehpatienten mit Mutterkornalkaloiden. Praxis 1952. **41**, 761.
- KRAL V. : Schweiz. Arch. f. neurol. Psych. 1948, **62**, 128.
- KRUPP G.R. and FRIEDMAN A.P. : Recurrent Headache in Children : a study of 100 clinic cases. New York St J. Med. 1953, **53**, 43.
- KRUPP G.R. and FRIEDMAN A.P. : Migraine in children, a report of 50 children. Am. J. Dis. Child. 1953, **85**, 146.
- LAROCHE G., RICHET F.C. and ST GIRONS F. : Alimentary Anaphylaxis University California Press. 1930.
- LATHAM P.W. : On Nervous or Sick-Headache. Cambridge 1873, Deighton Bell & Co.
- LAVITRY, RISER et coll. : Migraine ophtalmique accompagnée et épilepsie. Toulouse Méd., **55**, 37 (1954).
- LAZORTHES G. : Presse Méd. 6-7-1949, **57**, n° 44, 633-635.
- LE BEAU J. et TAPTAS J.N. : Rev. Oto-Neuro-Opt. 1948, **XX**, n° 5, 311-315.
- LENNOX W.G. : Am. J.M. Sc. 1938, **195**, 458.
- LENNOX W.G. : Science and seizures. Harper Brothers, New York. 1941.
- LENNOX W.G. et Von STORCH T.J.C. : Experience with ergotamine tartrate in 120 patients with migraine. J.A.M.A. 20-7-1935, **105**, 169-171.
- LENORMAND C. : Gaz. Méd. de France, 1948, **55**, 814-822.
- LENORMAND C. : Bull. Assoc. Études Physio-Pathol. Foie et Nutrition 1949, **10**, 49.
- LENORMAND C. : " Problèmes angiologiques de la céphalée migraineuse ". Angiologie **11**, 23 (1959) et Sem. Hôp., **35**, 3362 (1959).
- LENORMAND C. : " Les frontières de la migraine ". Cahiers Méd. Auvergne (1958), **373**, n° 3.
- LINDERT M.C.F. : The Treatment of Migraine and Migraine-like Headaches with EC 112 Suppositories. Wisconsin med. J. 1952, **51**, 874.
- LIVEING E. : On Megrin, Sick-Headache and some allied Disorders. London 1873, J. & A. Churchill.
- LOGAN A.H. et ALLEN E.V. : Treatment of migraine with ergotamine tartrate. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 26-9-1934, **9**, 585-588.
- MAIER H.W. : Rev. Neurol. 1926, **33**, 1104.
- MANIGAND G.M. : Contribution à l'étude des paralysies oculaires récidivantes. Thèse Paris 1955.
- MANNING G.W. et CAUDWELL G.C. : The effect of Demerol, Ergotamine and Dihydroergotamine on mortality after Coronary Occlusion in dogs. British Heart Journal, 1947, **9**, 85.
- MARCUSSEN R.M. and WOLFF H.C. : Studies on headache. Arch. Neurol. & Psychiat. 1950, **63**, 42.

- McAULIFFE G.W., MUELLER G.C. and WOLFF H.G. : Experimental studies on headache : Pain originating in nasal and paranasal structures. *New York State J. Med.* 1950, **50**, 1113.
- MICHAEL M.I. and WILLIAMS J.M. : Migraine in Children. *Journal of Pediatrics* 1952, Vol. 41, n° 1, p. 18-24.
- MOEHLIG R.C. : Migraine : A study based on 100 cases. *Endocrinology* 1931, **15**, 11.
- MOENCH L.G. : *Dis. nerv. Syst.* 1949, **10**, 143.
- MOISTER F.C., STANTON J.R. et FREIS E.D. : *J. Pharm. & Exper. Therap.* 1949, **96**, 21.
- MOLLENDORF : *Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Medicin* 1867, **41**, n° 3, 385-395.
- NELSON W.E. : *Mitchell-Nelson Textbook of Pediatrics*, W.B. Saunders Co. Philadelphia 1950.
- NITSCH K. : *Med-Welt* 1951, **20**, 22.
- ORTH O.S. et RITCHIE G. : A pharmacological Evaluation of Dihydroergotamine Methane-sulfonate (DHE 45). *J. Pharm. Expert. Ther.* 1947, **90**, 166.
- ORTIZ-VAZQUEZ J. : *Consejo gen. Col. Med espan.* 1949, **6**, 35.
- OSTFELD : Migraine headache. Its physiology and biochemistry *J.A.M.A.*, **174**, 1188 (1960).
- O'SULLIVAN M.E. : Termination of 1000 attacks of migraine with ergotamine tartrate. *J.A.M.A.* 10-10-1936, **107**, 1208-1212.
- OTT M.D. : *Gastro-intestinal Allergy and Migraine in Childhood.* *J. Iowa Med. Soc.* 1936, **26**, 192.
- PANZANI : Electroencephalographic findings in migraine and bronchial asthma intern. *Arch. Allergy*, **15**, 141 (1959).
- PANZANI et BOYER : Étude encéphalographique des migraines. *Presse Méd.*, **63**, 1211 (1955).
- PASTEUR VALLERY-RADOT : *Acquisitions Médicales Récentes*, Flammarion, Paris 1952 et 1956.
- PASTEUR VALLERY-RADOT et BLAMOUTIER P. : *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. Paris* 1925, n° 36, 1488-1493.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER P., MAURIC G. et MAHOUDEAU D. : *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. Paris* LIV, n° 4, 1938, 183-186.
- PASTEUR VALLERY-RADOT et SÉRANE J. : *Rev. Neurol.* 1942, LXXIV, 78-80.
- PENFIELD W. : *Trans. Amer. Acad. Opht. and Otolaryngol.* 1932, XXXVII, 50-64.
- PEREYRA L. : *Giorn. Ital. Oftalmolog.*, 1948, **1**, n° 2.
- PICKERING G.W. et HESS W. : *Brit. Med. J.* 1932, II, 1097-1098.

- PIGUET G. : Rev. Méd. Suisse Romande 1953, **73**, 712.
- PLUVINAGE R. : Monde Méd. 1952 (n° 973), **62**, 12.
- PLUVINAGE R. : Entretiens de Bichat 1958.
- POKORNY J. : Praxis 1948, **37**, 957.
- POLLOCK L.A. : Dihydroergotamine (DHE 45), a new and effective drug in the treatment of Migraine. Rocky Mountain Med. J. 1946, **43**, 895.
- RAY B.S. et WOLF H.G. : Experimental Studies on Headache : Pain-Sensitive Structures of the Head and their Significance in Headache. Arch. Surg. 1940, **XLI**, n° 4, 813-856.
- REEVES J.E. : Symptomatic Treatment of Headache. Amer. Pract. 1950, **1**, 1281.
- RILEY H.A. : Migraine. Bull. Neurol. Inst. New York, 1932, **2**, 429.
- RILEY H.A. : Migraine in Children. Bull. Neurol. Inst. New York 1937, **6**, 387.
- RILEY H.A., BRICKNER R.M. and KURZKROK R. : Abnormal excretion of theelin and prolan in patients suffering from migraine. Bull. Neurol. Inst. 1953, **3**, 53.
- RILEY H.A., BRICKNER R.M. and SOLTZ, SAMUEL E. : Unusual types of migraine. Bull. Neurol. Inst. New York 1953, **4**, 403.
- RISER et coll. : Migraine et épilepsie. Toulouse Med., **56**, 403 (1955).
- ROBERT : Traitement de la migraine. Concours Méd., **82**, 4493 (1960).
- ROGER H. : Rev. Oto-Neuro-Opht. 1948, **XX**, n° 6, 321-335.
- ROGER H. : Bull. Assoc. Études Physio-Pathol. Foie et Nutrition 1949, n° 9, 5-29.
- ROTHLIN E. : Zur Pharmakologie der hydrierten natürlichen Mutterkorn-alkaloide. Helv. Physiol. Acta 1944, **2**, C48.
- ROTHLIN E. : Zur Pharmakologie des Sympathicoliticums Dihydroergotamin DHE 45. J. Suisse Méd. 1946, **76**, 1254.
- ROTHLIN E. : The pharmacology of the natural and dihydrogenated Alkaloids of ergot. Bull. Acad. Suisse Sc. Méd. 1946-47, **2**, Fasc. 4.
- ROTHLIN E., BERDE B. et FERNANDEZ E. : Helv. Physiol. Acta 1951, **9**, C 76.
- ROTHLIN E. et BRUGGER J. : Quantitative Untersuchungen der sympathicolytischen Wirkung genuiner Mutterkornalkaloide und derer Dihydroderivate am isolierten Uterus des Kaninchens. Helv. Physiol. Acta 1945, **3**, 519.
- ROWBOTHAM G.F. : Migraine and sympathetic nervous pathways. Brit. Med. J. 1946, **2**, 319.
- RYAN R.E. : Cafergone for Relief of Headache. Postgrad. Med. 1949, **5**, 330 ; J. Missouri med. Ass. 1951, **48**, 963 ; 1950, **47**, 107.
- SARDOU G. : La Clinique 1910, **V**, n° 12, 177-180.
- SARRE H. : Dtsch. Med. Wschr. 1950, **75**, 1507.

- SCHILLER F. : Prophylactic and other Treatment for "Histaminic", "Cluster", or "Limited" variant of Migraine, J.A.M.A. 1960, **173**, 1907.
- SCHUMACHER G.A. and WOLFF H.G. : Experimental studies on headache. a) Contrast of histamine headache with the headache of migraine and that associated with hypertension; b) Contrast of vascular mechanisms in pre-headache and in headache phenomena of migraine. Arch. Neurol. & Psychiat. 1941, **45**, 199.
- SÉGUR G. : La Migraine. Étude historique et considérations statistiques. Thèse, Paris 1959.
- SELINSKY H. : Psychological study of the migrainous syndrome. Bull. New York Acad. Med. 1939, **15**, 757.
- SHICK B. and PESHKIN M.M. : Brennemann's Practice of Pediatrics 1937, **2**, 59-64. W.F. Prior Co. Hagerstown Md.
- SHOFSTALL C.K. et SHOFSTALL W.H. : J. Kansas med. Soc. 1951, **52**, 366.
- SICUTERI : Prophylactic and therapeutic properties of VOILIN in Migraine. Intern. Arch. Allergy. **15**, 300 (1959).
- SIMKOVA M. : Ophthalmologica 1950, **119**, 381.
- SIMON K. : Deutsche Medizinische Rundschau 1949, N° 27.
- SLUDER G. : J.A.M.A. 1913, LXI, 1201-1206.
- SMITH P.S. : Cyclic Vomiting during Migraine in Children. Virginia M. Monthly 1934, **60**, 591.
- SOLLMAN T. : A Manual of Pharmacology. Phila. W.B. Saunders Company 1948, p. 213.
- SOLTZ S.E., BRICKNER R.M., RILEY H.A. et SALMON L.A. : Use of orally administered ergotamine tartrate, amniotin and phenobarbital in treatment of migraine. Bull. Neurol. Inst. New York 1935, **4**, 432-441.
- SPERLING M. : A Psychoanalytic Study of Migraine and psychogenic Headache. Psychoanalyt. Rev. 1952, **39**, 152.
- SPRIGGS E. : A clinical study of headache. Lancet 1935, **229**, 63.
- SPÜHLER O. : Dihydroergotamin (DHE 45) als Sympathicoliticum in der inneren Medizin. J. Suisse Méd. 1946, **76**, 1259.
- SPÜHLER O. : Die experimentelle Untersuchung eines neuen Sympathicoliticums, des Dihydroergotamins (DHE 45). J. Suisse Méd. 1947, **77**, 28.
- STAUFFENEGGER M. et S. : Schweiz. med. Wschr. 1952, **82**, 128.
- STOLL A. et HOFMANN A. : Die Dihydroderivate der natürlichen links-drehenden Mutterkornalkaloide. Helv. Chim. Acta 1943, **26**, 2070.
- STRAUSS H. and SELINSKY H. : EEG Findings in Patients with Migrainous Syndrome. Tr. Am. Neurol. A 1941, **67**, 205.
- SYMONDS, Sir Charles : A particular variety of headache Brain, 1956, **79**, 217-232.
- TAPTAS J.N. : L'Encéphale 1948, XXXVII, n° 4, 109-131.

- TAPTAS J.N. : Presse Méd. 18-12-1948, LVI, n° 73, 886-887.
- TAYLOR R.D., PAGE I.H. and CORCORAN A.C. : A hormonal neurogenic vasopressor mechanism. Arch. Int. Med. 1951, **83**, 1.
- THIEBAUT et Collab. : Revue Neurol. 1951, **85**, 105.
- THOMPSON W.S., McLURE W.W. and LANDOWNE M. : Arch. Int. Med. 1950, **85**, 691.
- TILLGREN N. : Huvudvärksundersökningar med dihydroergotamin-tartrat. Nordisk Medicin 1947, **33**, 502, **34**, 937. Treatment of Headache with dihydroergotamine Tartrate. Acta med. Scand. (Suppl.) 1947, **196**, 222.
- TIMME W. : The glandular treatment of pituitary tumors and hyperplasias. Tr. Coll. Phys. 1925, **45**, 264.
- TÖNNIS W. : Jahresversammlung deutscher Neurologen 1948 Marburg. Zbl. Neurol. **107**, 14.
- TOURAINÉ G.A. and DRAPER G. : The migrainous patient. J. Nerv. & Ment. Dis. 1934, **80**, 1.
- TUNIS M.M. and WOLFF H.G. : Amer. J. med. Sci. 1952, **224**, 565.
- UNGER L. and UNGER A.H. : A New (Sublingual) Method for controlling the Pain of Migraine and other Headaches. III. Med. J. 1951, **99**, 210.
- UNGER A.H. and UNGER L. : Migraine is an allergic disease. Journal of Allergy, St Louis 1952, Vol. 23, n° 5, 429-440.
- VACHON et BRONDET : "Syndromes hépato-biliaires de la migraine". Rev. Lyon Méd., **5**, 805, (1956).
- VACHON A., BLONDET P. et BUFFARD P. : Bull. Assoc. Études Physio-Pathol. Foie Nutrition 1949, n° 7, 9-75 ; n° 9, 31-61.
- VAHLQUIST B. and HACKZELL C. : Migraine of early onset. Acta Paediatr. 1949, **38**, 622.
- VAUGHAN W.T. : Allergic Migraine. J.A.M.A. 1927, **88**, 1383.
- VAUGHAN W.T. : The practice of Allergy. St Louis C.V. Mosby Co. 1939.
- VERDEAU J. : Gaz. Méd. de France, 1952, **59**, 569.
- Von STORCH T.J.C. : Complications following the use of ergotamine tartrate ; their relation to the treatment of migraine headache. J.A.M.A. 1938, **111**, 293.
- Von STORCH T.J.C. : Relation of experimental histamine headache to migraine and non-migraine headache. Arch. Neurol. & Psychiat. 1940, **44**, 316.
- Von STORCH T.J.C. : Migraine. A Review Am. Pract 1947, **1**, 631-638.
- WALKER : Migraine and its relation ship to hypertension. Brit. Med. J. 1959/ü, 1430.
- WEISE, WILD und BERNSMEIER : Med. Rundschau 1950, n° 6-7.
- WERNLY M. : Dihydroergotamin bei pressorischen Krisen und Menière-schem Syndrom. J. Suisse Méd. 1948, **78**, 694.
- WHITE and SMITHWICK : The Autonomic Nervous System. London 1944.

- WHITELAW M.J. : Arizona Med. 1949, **6**, 15.
- WIGGERS C.J. : Pressure Pulses in the Cardiovascular System. New York Longmans Green and Co. 1928.
- WILD H. und STIER Ch. : Klinische Erfahrungen mit Dihydroergotamin (DHE 45) unter besonderer Berücksichtigung der Therapie vasomotorischer Kopfschmerzen. Die Medizinische 1953, n° 10, p. 317-320.
- WITTKOWER E. : Psyche and Allergy. J. Allergy 1952, **23**, 76.
- WOLFF H.G. : Personality features and reactions of subjects with migraine. Arch. Neurol. & Psychiat. 1937, **37**, 895.
- WOLFF H.G. : Headache and other Head Pain. Oxford University Press. New York 1948, p. 255-315.
- WOLFF H.G. : Ophthalmoplegische Migräne Ein kasuistischer Beitrag. Medizinische Monatsschrift 1952, p. 668-671.
- WOLFSON W.Q. and GRAHAM J.R. : New England J. of Med. 1949, **241**, 296.