
Un afflux de liquide cébrospinal au protéome modifié par la dépression corticale envahissante stimulerait les neurones du ganglion trigéminal et serait ainsi à l'origine de la céphalée dans la migraine avec aura, dans un modèle animal de migraine

Version pour les professionnels

Rasmussen MK, Mollgard K, Bork PAR, Weikop P, Esmail T, Drici L, Albrechtsen NJW, Carlsen JF, Huynh NPT, Ghitani N, Mann M, Goldman SA, Mori Y, Chesler AT, Nedergaard M. Trigeminal ganglion neurons are directly activated by influx of CSF solutes in a migraine model. Science 2024;385:80-86.

La question de l'origine de la migraine est la source de nombreux débats scientifiques depuis plus d'un millénaire (des traces d'un tel débat ont notamment été retrouvées dans le vieux manuscrit médical anglais « Leechbook de Bald » publié en 950 de notre ère).

Plusieurs arguments cliniques suggèrent que l'origine de la migraine est à trouver dans le système nerveux périphérique et non le système nerveux central. Ainsi, l'administration intraveineuse de CGRP, un des principaux peptides impliqués dans la migraine, suffit à déclencher une crise migraineuse, bien que le CGRP (et ses antagonistes, utilisés comme traitements anti-migraineux) ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique.

Par ailleurs, chez un tiers de patients migraineux souffrant de migraines avec aura, l'aura migraineuse (*i.e.* les déficits neurologiques transitoires secondaires au phénomène de dépression corticale envahissante) précède la céphalée, sans que le lien physiopathologique entre la dépression corticale et l'activation des nocicepteurs trigéminaux dure-mériens (à l'origine de la céphalalgie) n'ait été élucidé à ce jour.

Une équipe danoise a récemment mis en évidence une nouvelle voie de communication humorale entre le cortex cérébral et le ganglion trigéminal dans un modèle murin de migraine, apportant une explication possible concernant le lien physiopathologique manquant entre aura migraineuse et céphalée migraineuse.

A l'aide de traceurs injectés dans le liquide cébrospinal (LCS) et de techniques d'imagerie *in vivo* (imagerie calcique et imagerie par résonance magnétique avec injection de produit de contraste), les auteurs ont pu montrer l'existence d'un afflux de LCS du cortex vers le ganglion trigéminal ipsilatéral dont la partie la plus proximale est perméable à son contenu (absence de barrière périneurale à ce niveau). Ce phénomène de diffusion du LCS du cortex cérébral au ganglion trigéminal le long de l'espace sous-arachnoïdien prend environ 30 minutes, une durée compatible avec l'intervalle moyen entre l'aura migraineuse et la céphalée migraineuse.

Lorsque des épisodes de dépression corticale envahissante (DCE) sont déclenchés au niveau du cortex visuel des souris (mimant ainsi une aura migraineuse), on observe la libération de plusieurs protéines pro-inflammatoires dans le LCS, capables de déclencher l'activation des

nocicepteurs trigéminaux au sein du ganglion trigéminal, notamment le CGRP, dont la concentration double dans le LCS après déclenchement de la DCE. Au total, l'analyse du protéome du LCS après déclenchement d'une DCE montre des changements significatifs des niveaux d'expression de 12 ligands (dont les récepteurs correspondants sont exprimés sur les neurones sensitifs trigéminaux, les cellules endothéliales, les fibroblastes et les cellules de Schwann), avec une concentration plus que doublée pour le CGRP, ainsi que les protéines SPP1, EFNB3, CNTN2, EFEMP1, S100A8 et S100A9. Ces différentes protéines pourraient ainsi devenir de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement de la migraine.

Il est intéressant de noter que ce phénomène d'activation des nocicepteurs trigéminaux ganglionnaires par le LCS «pro- inflammatoire » est de courte durée (moins de 2h30) suggérant que d'autres mécanismes physiopathologiques seraient impliqués dans la persistance de la céphalée migraineuse.

Par ailleurs, la libération de médiateurs pro-inflammatoires (dont le CGRP) dans le LCS lors des crises de migraine avait déjà été observée précédemment chez des patients souffrant de migraine sans aura. Ceci suggère que cette voie de communication humorale entre le LCR et le ganglion trigéminal pourrait également être impliquée dans la physiopathologie de la migraine sans aura.

En conclusion, dans un modèle murin de migraine, les auteurs ont montré que le déclenchement d'une dépression corticale envahissante induirait la libération de peptides pro-inflammatoires/algogènes dans le liquide cerebrospinal (notamment le CGRP). Ce liquide cérébrospinal, en diffusant dans l'espace sous-arachnoïdien, va atteindre la partie proximale -perméable- du ganglion trigéminal ipsilatéral et permettre l'activation des nocicepteurs trigéminaux par ces peptides, à l'origine de la céphalée de la crise de migraine.