

Migraine

A. Ducros

La migraine est caractérisée par la survenue de crises répétées de céphalées invalidantes durant de quelques heures à quelques jours chez un sujet par ailleurs normal. La classification de l'International Headache Society (IHS) distingue deux variétés principales : la migraine sans aura et la migraine avec aura, dans laquelle la céphalée est précédée ou accompagnée de symptômes neurologiques focaux et transitoires. Les crises de migraine avec aura typique comportent des signes visuels, sensitifs et/ou aphasiques. Dans la migraine hémiplégique, familiale ou sporadique, l'aura comporte un déficit moteur. La migraine affecte 12 % de la population générale, avec une prépondérance féminine, et entraîne un handicap important, avec diminution de la qualité de vie. C'est une maladie neurovasculaire sous-tendue par une hyperexcitabilité neuronale d'origine génétique et environnementale. L'aura est en rapport avec un dysfonctionnement transitoire cortical (dépression corticale envahissante) et la céphalée avec une inflammation neurogène du système trigéminovasculaire. Le diagnostic est clinique, basé sur l'interrogatoire et la normalité de l'examen clinique. Le traitement de crise vise à soulager la céphalée et repose sur les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antimigraineux spécifiques tels les triptans et les dérivés ergotés. Aucun traitement ne permet d'écourter l'aura. Un traitement de fond est proposé en cas de crises fréquentes et longues pour diminuer la fréquence des crises.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Céphalée ; Migraine ; Aura ; Crise ; Dépression corticale envahissante ; Inflammation trigéminovasculaire ; Génétique ; Traitement de crise ; Triptans ; Traitement de fond

Plan

■ Introduction	1
■ Épidémiologie	1
Prévalence	1
Histoire naturelle	2
Qualité de vie	2
Comorbidités	2
■ Physiopathologie de la migraine	3
Mécanismes des crises	3
Maladie migraineuse	4
■ Clinique	4
Migraine sans aura	4
Migraine avec aura typique	5
Migraine hémiplégique familiale et sporadique	6
Migraine de type basilaire	7
Syndromes périodiques de l'enfance, précurseurs ou associés à la migraine	7
Migraine rétinienne	7
Complications de la migraine	7
■ Facteurs déclenchant les crises et facteurs modifiant le cours de la maladie migraineuse	8
■ Diagnostic	9
■ Migraine et examens complémentaires	9
■ Traitement	10
Traitement de la crise migraineuse	10
Traitement de fond	11
Cas particuliers	13
■ Addendum	13

■ Introduction

La migraine est une céphalée « primaire », sans lésion sous-jacente, évoluant par crises entre lesquelles le patient est parfaitement bien. La classification de l'International Headache Society (IHS) ^[1] distingue deux variétés principales de migraine : la migraine sans aura (MSA, auparavant dénommée migraine commune) et la migraine avec aura (MA, auparavant dénommée migraine accompagnée ou migraine classique) dans laquelle la céphalée est précédée ou accompagnée de symptômes neurologiques transitoires. Le diagnostic est basé sur l'interrogatoire et la normalité de l'examen clinique. Avec une prévalence comprise entre 10 et 15 % de la population mondiale, la migraine est l'une des affections neurologiques les plus fréquentes. Il existe des traitements efficaces pour soulager les crises d'une part et pour en diminuer la fréquence d'autre part. Cependant, seulement 50 % des patients consultent un médecin pour leur migraine et beaucoup de ceux qui consultent ne reçoivent pas un traitement approprié.

■ Épidémiologie

Prévalence

Les études épidémiologiques utilisant la classification de l'IHS donnent des résultats concordants d'un pays à l'autre. La prévalence globale de la migraine dans la population occidentale est d'environ 12 %, ^[2-10] dont 6 % chez l'homme et de 15 à 18 % chez la femme. ^[11] La prévalence varie avec l'âge. Chez l'enfant, elle est de 3 à 10 % et, avant 12 ans, le sex ratio est proche de 1, avec même une discrète prépondérance masculine

pour la MSA. [2, 6, 8] La prévalence augmente fortement chez les filles à la période pubertaire : de 10 à 20 % des migraineuses voient débiter les crises à cette période, ce qui conduit chez l'adulte à un sex ratio de deux à quatre femmes pour un homme. La prévalence atteint un pic autour de la quarantaine, [10] puis décroît avec l'âge dans les deux sexes. [6] Le sex ratio est de 2 à l'âge de 20 ans, 3,3 à l'âge de 40 ans, puis se stabilise autour de 2,5 au-delà de la ménopause. [11] En population générale, la prévalence de la MSA (de 6 à 10 %) est plus élevée que celle de la MA (de 3 à 6 %), et le sex ratio est de cinq femmes pour un homme dans la MSA et de trois femmes pour deux hommes dans la MA. [11] Il faut cependant souligner que la prévalence de la MA est diversement appréciée du fait de la difficulté à établir un diagnostic de certitude sur la simple description des symptômes de l'aura. Certaines études retrouvent jusqu'à 30 % de MA parmi les migraineux adultes, ce qui est probablement surestimé, et un chiffre de 15 % est sans doute plus proche de la réalité. Chez l'enfant, la proportion de MA par rapport à celle de la MSA est plus élevée, voisine de 35 à 42 %. [12-14]

Les variations des taux de prévalence selon la race, la catégorie socioprofessionnelle et le niveau d'éducation restent des sujets controversés. Contrairement à une idée très répandue, la migraine n'est pas l'apanage des sujets favorisés. [10] Une étude récente aux États-Unis a montré que la migraine était plus fréquente chez les sujets à revenus faibles et à niveau d'éducation faible. [15]

Histoire naturelle

La migraine débute dans plus de 90 % des cas avant 40 ans. [16] Un début tardif après 45 ans est possible, en particulier pour les auras visuelles isolées, [17] mais doit inciter à rechercher une cause de céphalée secondaire. Le début peut être très précoce, dès 1 an pour certaines variétés de migraine en particulier la migraine hémiplégique familiale (MHF), [18] mais le diagnostic dans la petite enfance est difficile avant que l'enfant ne soit en âge de s'exprimer. La migraine commence plus tôt chez les garçons que chez les filles et la MA commence plus tôt que la MSA. Il est fréquent d'observer des rémissions chez l'adulte jeune, en particulier chez les hommes, qui peuvent durer des années. Cependant, à l'âge de 30 ans, 60 % des patients ayant eu des crises dans l'enfance continuent à en avoir.

L'intensité, la fréquence et la durée des crises sont très variables d'un patient à l'autre et chez un même patient au cours du temps. [16] La fréquence des crises varie de une ou deux crises par an à deux ou trois crises par semaine. Chez 75 % des migraineux, elle est comprise entre une par semaine et une par mois. Crises de MA et de MSA peuvent se succéder chez un même patient. Les crises de MA surviennent volontiers par salves sur des périodes de quelques jours ou semaines où elles vont être quotidiennes ou pluriquotidiennes. Puis le patient peut rester sans crise pendant des années. Deux tiers des migraineux ont des crises qui durent moins de 24 heures, probablement grâce à la prise d'un traitement de crise. Mais 10 % ont des crises longues, de 48 heures ou plus. L'intensité des crises est décrite comme sévère ou très sévère par 75 % des migraineux. Chez l'enfant, les crises sont généralement plus courtes et moins fréquentes. [14]

Qualité de vie

Si le retentissement fonctionnel de la migraine est variable d'un patient à l'autre, plus de 85 % des migraineux estiment que leur maladie représente un handicap et 35 % le jugent sévère. Un alitement est systématiquement nécessaire chez 30 à 50 % des patients. [6] Les migraineux ont des scores significativement plus bas que les sujets non migraineux sur toutes les échelles de qualité de vie, qu'elles évaluent le fonctionnement physique, social ou mental. [19, 20] La migraine est responsable d'un handicap physique comparable à celui de l'asthme, mais avec un handicap social et émotionnel plus important. [20] L'importance de ce retentissement est significativement associée à la fréquence des crises [21] et à l'intensité des douleurs. [22]

Trois quarts des migraineux ont déclaré réduire leurs activités pour éviter certains facteurs déclenchant des crises. Ce retentissement existe quel que soit l'âge. Ainsi, les enfants migraineux manquent plus souvent l'école que les enfants non migraineux, que ce soit pour des crises de migraine ou pour d'autres pathologies. Dans une étude récente, les enfants migraineux obtenaient de moins bons scores que des enfants non migraineux sur des tests évaluant le fonctionnement social et scolaire. [23]

La migraine a des conséquences économiques importantes pour les patients, les familles, les employeurs et le système de santé. [24-26] Aux États-Unis, l'estimation des coûts directs médicaux se monte à 1 milliard de dollars par an et celle des coûts indirects par baisse de la productivité ou arrêt de travail à 13 milliards de dollars par an. [25, 27] Une modélisation économique des conséquences de la migraine a trouvé qu'une entreprise employant 10 000 personnes pouvait s'attendre à perdre la productivité de 46 personnes-an, c'est-à-dire environ 11 048 journées de travail par an à cause de la migraine. [24] Le coût direct de la migraine en France est estimé à 1 044 millions d'euros par an [28], soit environ 1 % de la consommation médicale totale.

Malgré sa fréquence élevée et le handicap qu'elle entraîne, la migraine est encore très mal prise en charge. Dans une étude portant sur des enfants migraineux âgés de 3 à 11 ans, seulement 11 % avaient consulté un médecin généraliste et 3,8 % avaient été adressés à un spécialiste. [14] Les parents expliquaient l'absence de consultation par l'ignorance du diagnostic, la conviction qu'il n'y avait rien à faire et la crainte de voir l'enfant utiliser ses crises pour manquer l'école. Chez l'adulte, 50 % des migraineux ne consultent pas et pratiquent l'automédication en utilisant de manière plus ou moins adaptée les nombreux antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en vente libre. [29]

Comorbidités

De nombreuses études ont été consacrées à l'association entre la migraine et d'autres pathologies. Les études épidémiologiques parues avant 1998, dont beaucoup sont malheureusement entachées de biais méthodologiques importants, ont été revues en détail par le groupe d'expertise collective de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). [30]

Chez l'enfant, des associations avec le mal des transports, l'atopie (asthme, eczéma et rhinites) et le somnambulisme ont souvent été rapportées, mais non formellement prouvées car ces études n'étaient pas méthodologiquement satisfaisantes. [30]

Chez l'adulte, diverses études ont porté sur l'association entre migraine et hypertension artérielle, coronaropathies, infarctus cérébraux, foramen ovale perméable (FOP), épilepsie et certaines pathologies psychiatriques comme la dépression et l'anxiété. L'hypertension artérielle modérée n'est pas un facteur de risque significatif de céphalées (migraineuses et non migraineuses). De plus, la migraine semble associée à des pressions artérielles plus basses que chez les contrôles. [31] Les données actuelles ne permettent pas de retenir l'existence d'une association entre migraine et pathologies coronaires. [30] En revanche, il a maintenant été clairement démontré que la migraine est un facteur de risque indépendant d'infarctus cérébral. [32] La migraine n'est pas un facteur de risque vasculaire cérébral pour l'homme. En revanche, elle augmente le risque d'infarctus cérébral chez la femme de moins de 45 ans. [33] Ce risque est multiplié par trois pour la MSA et par six pour la MA. Il est accru en cas de tabagisme ou de prise de contraceptifs oraux. Cependant, le risque absolu demeure très faible en raison de la rareté de l'infarctus cérébral chez la femme jeune : 6/100 000 chez les non-migraineuses contre 19/100 000 chez les migraineuses. Enfin, la migraine semble représenter un facteur de risque de dissection des artères cervicales. [34]

Il existe une association significative entre la migraine, notamment la MA, et le FOP. D'une part, la prévalence des shunts droite-gauche détectés par doppler transcrânien est plus élevée chez les patients ayant une MA (de 41 % à 48 %) que chez les sujets contrôles (de 16 à 20 %) et les sujets atteints de

MSA (23 %).^[35, 36] D'autre part, chez les patients de moins de 55 ans ayant eu un infarctus cryptogénique, la fréquence de la migraine est plus élevée chez ceux qui ont un FOP (27,3 %) que chez ceux qui n'en ont pas (14 %).^[37] De plus, la prévalence de la migraine est très élevée, comprise entre 22 et 57 % selon les études, chez des patients ayant un FOP supposé symptomatique (infarctus cérébral sans autre cause ou accident de décompression), avec une très nette prédominance de la MA.^[38, 39] Enfin, deux études suggèrent que la fermeture d'un FOP symptomatique entraîne une diminution de la fréquence des crises de MA et de MSA, mais pas des céphalées non migraineuses.^[38, 39] Ces résultats soulèvent des questions multiples concernant le mécanisme de l'association entre FOP et MA, ainsi que la nécessité de rechercher et peut-être de fermer un FOP chez les patients atteints de MA. Dans un premier temps, il semble utile de valider l'association entre MA et FOP, puis de concevoir une étude randomisée pour évaluer l'impact réel de la fermeture du FOP sur la fréquence des crises, avant de généraliser cette pratique, certes séduisante mais tout de même invasive, à tous les migraineux ayant un FOP asymptomatique par ailleurs.

Il existe encore peu de données fiables sur l'association entre migraine et épilepsie. Cependant, quelques cas particuliers méritent d'être soulignés. Ainsi, certaines lésions cérébrales comme les malformations artérioveineuses peuvent être à l'origine à la fois de crises d'épilepsie et de crises de migraine. De plus, une crise comitiale peut survenir au cours d'une crise de migraine, mais les cas sont rares et concernent la MA. Enfin, des crises de MA peuvent s'intriquer avec des crises comitiales dans l'épilepsie à pointes-ondes occipitales chez l'enfant.^[40]

Une association significative a également été établie entre la migraine et certains troubles psychiatriques, incluant principalement l'anxiété et la dépression.^[41]

Des associations entre migraine et lombalgies ou troubles gastro-intestinaux ont été rapportés, mais demandent confirmation par des études méthodologiquement satisfaisantes.^[30]

Enfin, il est connu depuis longtemps que des crises typiques de migraine peuvent faire partie du tableau clinique de certaines angiopathies cérébrales chroniques telles l'angiomatose leptoméningée de Sturge-Weber, les cytopathies mitochondriales (myopathie, encéphalopathie, acidose lactique, accidents vasculaires cérébraux [MÉLAS]), la maladie de Rendu-Osler et le *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* (CADASIL), ou bien être déclenchées par l'apparition d'une lésion cérébrale telle que malformation vasculaire, accident vasculaire ou tumeur. De telles crises de migraine sont symptomatiques des lésions cérébrales sous-jacentes, ce qui les différencie des crises de migraine qui se répètent lors de la maladie migraineuse sans cause organique sous-jacente chez un sujet par ailleurs normal entre deux crises.

■ Physiopathologie de la migraine

Historiquement, de nombreuses théories se sont succédé sur les mécanismes des crises de migraine.^[42] Dans la théorie vasculaire, l'aura était liée directement à une vasoconstriction artérielle et la céphalée à une vasodilatation. Dans la théorie neuronale, l'aura était liée à une dépression corticale envahissante ou *spreading depression* de Leao, mais les mécanismes de la céphalée n'étaient pas expliqués. De plus, les théories précédentes concernaient uniquement les mécanismes des crises et non pas les mécanismes de la maladie migraineuse, c'est-à-dire de la répétition chez un patient de crises pendant une certaine période de sa vie. La théorie actuelle intègre les données les plus récentes : la migraine est une maladie neurovasculaire^[43] sous-tendue par une susceptibilité génétique complexe.^[44, 45]

Mécanismes des crises

Aura : dépression corticale envahissante

L'hypothèse d'une vague de dépression électrique progressant lentement à la surface du cortex cérébral à l'origine de l'aura migraineuse est ancienne, mais son existence chez l'homme est

demeurée longtemps douteuse.^[46] La dépression corticale envahissante expérimentale correspond à une vague de dépolarisation qui s'étend par contiguïté dans la substance grise cérébrale à la vitesse de 3 à 6 mm/minute. Ce phénomène physiologique peut être déclenché par différentes stimulations du cortex cérébral, de la rétine ou de la moelle épinière de différentes espèces animales. La dépression corticale envahissante s'accompagne d'une interruption transitoire de l'activité neuronale (de 5 à 20 minutes). Elle est exclusivement d'origine neuronale puisqu'elle peut apparaître en l'absence de toute structure vasculaire. En revanche, elle s'accompagne de modifications du débit sanguin se déplaçant comme l'onde de dépolarisation dans le cortex avec hyperperfusion initiale fugace (de 1 à 5 minutes) suivie d'un hypodébit de 20 à 30 % pendant 60 à 90 minutes. L'aura migraineuse a pu être étudiée chez l'homme par différentes techniques d'imagerie fonctionnelle.^[47] Des stimuli inconnus déclenchent une dépolarisation neuronale corticale qui s'accompagne d'une élévation transitoire du débit sanguin cérébral. Cet hyperdébit transitoire se propage à la vitesse de 3 à 6 mm/minute et est suivi d'une hypoperfusion qui dure plus longtemps.^[48] Cette hypoperfusion est la conséquence d'un dysfonctionnement métabolique neuronal transitoire responsable des symptômes de l'aura. Le début postérieur du phénomène et donc la plus grande fréquence des auras visuelles par rapport aux autres types d'auras seraient dus à des particularités des cellules gliales dans le cortex occipital. Enfin, une hypoperfusion bilatérale s'étendant progressivement vers l'avant a été enregistrée chez une patiente atteinte de MSA lors d'une crise précédée d'un vague flou visuel.^[49] Il pourrait s'agir d'une patiente atteinte en fait de MA avec aura paucisymptomatique.

Céphalée : inflammation neurogène trigéminovasculaire

La survenue d'une inflammation de la paroi des vaisseaux méningés est aujourd'hui communément admise pour expliquer la céphalée. Le cerveau est insensible. Seuls les gros vaisseaux intracrâniens, pie-mériens et dure-mériens peuvent envoyer des informations nociceptives. L'innervation nociceptive des vaisseaux méningés hémisphériques est assurée par des fibres issues de la branche ophtalmique du trijumeau et celle des vaisseaux de la fosse postérieure par des fibres issues de la racine cervicale C2. Les deux systèmes sont interconnectés, formant le complexe trigéminocervical. La céphalée est causée par l'activation du système trigéminovasculaire^[18]. Lors de la céphalée migraineuse, les terminaisons périvasculaires présynaptiques des neurones trigéminés sont anormalement activées. Cette activation déclenche la libération de neuropeptides vasoactifs (neuropeptide Y, substance P et *calcitonin gene related peptide*), entraînant une extravasation de protéines plasmatiques, une dégranulation mastocytaire, une vasodilatation artérielle et une libération de cytokines et médiateurs pro-inflammatoires. C'est l'inflammation neurogène.^[48] Les fibres trigéminées sont stimulées par les substances algogènes libérées et conduisent l'influx nociceptif vers le ganglion de Gasser et le noyau spinal du trijumeau, d'où il est relayé vers le thalamus puis le cortex, déclenchant la perception douloureuse. Dans le tronc cérébral, il existe une boucle réflexe entre le trijumeau et les fibres parasympathiques qui se projettent sur les vaisseaux méningés. Ces fibres libèrent des substances vasoactives (*vasoactive intestinal peptide*, monoxyde d'azote, acétylcholine) qui entraînent une vasodilatation avec augmentation du débit sanguin et entretiennent l'inflammation périvasculaire.

La sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) est impliquée dans les crises de migraine, mais il faut la considérer comme un « acteur » et non pas une « cause ». ^[42] Au début d'une crise, il se produit une libération soudaine et massive de 5-HT dans le système nerveux central, dont les conséquences exactes sont inconnues. Les récepteurs sérotoninergiques sont impliqués dans le contrôle de l'activation trigéminovasculaire et l'étude des propriétés pharmacologiques des antimigraineux de crise souligne l'intérêt de ce modèle expérimental. Les triptans ainsi que les ergotés sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1B}, 5HT_{1D} et 5HT_{1F} qui induisent une vasoconstriction

cérébrale via les récepteurs 5HT_{1B} des grosses artères intracrâniennes et méningées, une inhibition de la libération de neuropeptides algogènes via les récepteurs 5HT_{1D} et 5HT_{1F} des afférences trigéminalées périvasculaires, et une inhibition centrale via les récepteurs 5HT_{1D} et 5HT_{1F} de la partie caudale du noyau spinal du trijumeau. [43]

Il est possible de déclencher l'activation trigéminovasculaire chez l'animal par diverses méthodes : stimulation électrique, injection de sang sous-arachnoïdienne. Des résultats récents chez le rat suggèrent qu'une dépression corticale envahissante serait susceptible de déclencher le processus d'inflammation neurogène en libérant un certain nombre de substances (potassium, ions H⁺, monoxyde d'azote, adénosine, acide arachidonique, glutamate) dans l'espace extracellulaire qui diffuseraient vers les vaisseaux pie-mériens recouvrant le cortex et activeraient les fibres trigéminalées périvasculaires. [50] Ceci expliquerait le déroulement des crises de MA, mais les déclencheurs de cette activation chez l'homme lors de la crise de MSA restent inconnus.

Maladie migraineuse

Les travaux les plus récents s'attachent à expliquer le déclenchement répété des crises chez le migraineux. Il existe actuellement deux courants : les partisans de la théorie anatomique dans laquelle un « générateur » de la migraine situé dans le tronc cérébral expliquerait la répétition des crises et les partisans de la théorie neurophysiologique dans laquelle la maladie migraineuse serait le résultat d'un état d'hyperexcitabilité cérébrale. Cette dernière hypothèse est sous-tendue par un faisceau d'arguments qui montrent que le cerveau du migraineux n'est pas le même que celui du non-migraineux. En effet, d'après les études électrophysiologiques les plus récentes, [51] il existe chez les migraineux une hyperesthésie sensorielle, une réactivité électroencéphalographique amplifiée à la stimulation lumineuse intermittente, une amplitude accrue de la vitesse de conduction nerveuse et des potentiels évoqués visuels, une sensibilité aux stimulations visuelles linéaires et un seuil abaissé à la stimulation magnétique intracrânienne. Les bases moléculaires de cette hyperexcitabilité sont probablement de nature génétique.

Théorie anatomique : un générateur dans le tronc cérébral

L'idée de l'existence d'un « générateur » de la migraine dans le tronc cérébral repose sur la mise en évidence en tomographie par émission de positons chez des patients en crise de MSA d'une zone d'activation spécifique dans le tronc cérébral. [52, 53] En effet, il existe lors de la crise une augmentation modérée du débit sanguin cérébral dans le cortex cingulaire, auditif et visuel associatif, disparaissant après administration de sumatriptan par voie sous-cutanée et interprétée comme reflétant la douleur, la photo- et la phonophobie. Mais surtout, il existe une augmentation du débit sanguin dans le tronc cérébral dans une zone spécifique du mésencéphale, à proximité du raphé et du locus coeruleus, persistant après sumatriptan. Cette zone anatomique diffère de celle qui s'active lors des crises d'algie vasculaire de la face. [52] Cette anomalie est interprétée comme reflétant le processus migraineux lui-même qui reste actif même après disparition de la céphalée grâce au sumatriptan. [53] Le lien entre cette activation dans le tronc cérébral et les symptômes de la crise migraineuse n'est pas encore compris. Certains auteurs émettent l'hypothèse que cette augmentation de débit sanguin cérébral reflèterait l'existence chez les migraineux d'une dysfonction des noyaux sérotoninergiques et noradrénergiques du tronc cérébral qui modulent les informations sensitives et projettent des afférences neuronales sur les vaisseaux sensibles intracrâniens. L'hypothèse d'une dysfonction d'un ou plusieurs canaux ioniques dans certains noyaux du tronc cérébral a également été émise [43] pour tenter de regrouper les données concernant ce générateur et les données sur la génétique de la migraine.

Susceptibilité génétique

De nombreuses études épidémiogénétiques ont démontré l'existence de facteurs génétiques dans la migraine. [44, 45] La migraine est une maladie complexe faisant intervenir une part de facteurs génétiques, plus importants dans la MA que dans la MSA, et une part de facteurs environnementaux. [54-56] La MA et la MSA sont polygéniques, c'est-à-dire que plusieurs mutations dans plusieurs gènes différents sont nécessaires chez le même individu pour que le phénotype migraineux s'exprime. La MHF est la seule variété de migraine monogénique, autosomique dominante. [18] Deux gènes de la MHF sont connus et codent pour des canaux ioniques. CACNA1A, localisé sur le chromosome 19, code pour la sous-unité principale d'un canal calcique neuronal. [57] ATP1A2, localisé sur le chromosome 1, code pour une pompe sodium/potassium ATP-dépendante exprimée dans la glie chez l'adulte. [58] Les mutations de CACNA1A identifiées dans la MHF modifient la densité ainsi que les propriétés d'inactivation des courants calciques et changent le seuil d'excitabilité du neurone. Les mutations de la pompe sodium/potassium identifiées dans la MHF pourraient entraîner par des mécanismes différents une perturbation de l'excitabilité neuronale. [59] Diverses études ont montré que CACNA1A n'était pas un gène de susceptibilité majeur pour les variétés plus habituelles de migraine. Les études concernant l'implication d'ATP1A2 dans la MA et la MSA sont en cours. Plusieurs autres loci de susceptibilité ont été identifiés. Trois analyses de liaison conduites chacune dans un grand nombre de familles atteintes de MA ont permis récemment de localiser trois loci de susceptibilité : le premier en 4q24 (sur 50 familles finlandaises), [60] le second en 11q24 (sur 43 familles canadiennes) [61] et le dernier en 15q11-q13 (sur dix familles italiennes). [62] Une importante analyse de liaison dans un groupe de 289 patients islandais atteints de MSA a mis en évidence un locus de susceptibilité en 4q21. [63] Une étude a suggéré l'existence d'un locus de susceptibilité en 19p13, distinct de CACNA1A, [64] avec par la suite mise en évidence d'une association entre la migraine et plusieurs polymorphismes du gène du récepteur à l'insuline. [65] Ce résultat n'a jamais été confirmé. D'autres études portant chacune sur une seule famille ont suggéré l'existence d'autres loci de susceptibilité à la migraine : 1q31, [66] 6p12.2-p21.1, [67] 14q21.2-q22.3, [68] et Xq24-q28. [69] Les gènes impliqués ne sont pas encore connus. Enfin, plusieurs associations ont été trouvées entre des polymorphismes de différents gènes candidats et la migraine, mais la significativité de ces résultats reste incertaine. [44, 45]

Découvrir que la MHF était une canalopathie a constitué une étape capitale dans la compréhension des mécanismes de la migraine. Les canalopathies neuronales ou musculaires sont des affections héréditaires par mutations de différents gènes codant pour des canaux ioniques. Elles incluent les ataxies épisodiques, les paralysies périodiques, certaines formes d'épilepsies et la MHF. Leur caractéristique essentielle est leur évolution paroxysmique. La MA et la MSA, comme la MHF, évoluent par crises entièrement réversibles. Il pourrait exister dans la MA et la MSA un dysfonctionnement d'origine génétique de certains canaux ioniques, entraînant une hyperexcitabilité neuronale faisant le lit des crises. Seule l'identification des gènes de la MA et la MSA permettra de confirmer cette hypothèse.

■ Clinique

La classification de l'IHS permet de classer les crises et non pas les patients. [1] Cinq crises sont nécessaires pour faire un diagnostic de MSA alors que deux crises sont suffisantes pour faire un diagnostic de MA.

Migraine sans aura

C'est la plus fréquente des migraines. Les critères de l'IHS qui la définissent sont indiqués dans le **Tableau 1**. La crise est souvent précédée de prodromes durant quelques heures à 24 heures : troubles de l'humeur, irritabilité, asthénie, somnolence, bâillement, tendance dépressive ou au contraire euphorique, sensation de faim ou constipation. [70] La céphalée peut

Tableau 1.

Critères de diagnostic de la migraine sans aura selon l'International Headache Society (IHS).

1.1 Migraine avec aura

- A. Au moins cinq crises répondant aux critères B-D
- B. Crises de céphalées durant 4 à 72 heures (sans traitement)
- C. Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :
- unilatérale
 - pulsatile
 - modérée ou sévère
 - aggravée par les efforts physiques de routine (monter les escaliers)
- D. Durant la céphalée, au moins l'un des caractères suivants :
- nausées et/ou vomissements
 - photophobie et phonophobie
- E. Au moins un des caractères suivants :
- l'histoire, l'examen physique et neurologique ne suggèrent pas de désordre organique (céphalées symptomatiques des groupes IHS 5 à 11)
 - ou bien celui-ci est écarté par la neuro-imagerie ou tout autre procédé de laboratoire
 - ou bien un désordre organique existe mais les crises migraineuses ne sont pas apparues pour la première fois en liaison temporelle avec celui-ci

débuter à n'importe quel moment et atteint son maximum en quelques heures. Un début nocturne ou au petit matin est classique, et le patient se réveille alors avec une crise déjà intense et qui est souvent plus difficile à soulager que les crises à début diurne. La céphalée est souvent unilatérale, mais peut être bilatérale d'emblée. Elle peut débuter d'un côté et rester unilatérale tout au long de la crise, ou bien changer de côté, ou encore devenir bilatérale en cours de crise.^[16] Certains patients ont des céphalées toujours du même côté, ce qui ne doit pas inquiéter si les crises sont par ailleurs typiques. Le siège de la douleur est variable : souvent temporal, il peut être orbitaire, pariétal, occipital. Chez certains patients, la douleur concerne préférentiellement la face, les mâchoires ou les dents (migraine « faciale »). Une irradiation au cou et aux épaules peut s'observer. La céphalée est souvent pulsatile, parfois seulement lors des efforts. Elle peut aussi être continue, lancinante, à type de serrement ou d'écrasement. Dans la majorité des cas, elle est aggravée par l'activité physique minime comme la montée des escaliers ou les mouvements de la tête. Son intensité est variable. Elle est décrite comme forte ou très forte par plus de 75 % des patients. Les nausées accompagnent la céphalée dans près de 90 % des cas.^[71] Les vomissements sont moins fréquents, mais sont considérés comme très invalidants. Ces signes digestifs font souvent parler à tort de « crise de foie » ou d'intoxication alimentaire. Enfin, le patient en crise est gêné par la lumière (photophobie), le bruit (phonophobie) et les odeurs (osmiophobie). D'autres signes sont parfois rapportés : pâleur ou rougeur du visage, saillie anormale des vaisseaux temporaux superficiels du côté de l'hémicrânie, obstruction nasale ou rhinorrhée, larmolement uni- ou bilatéral, et parfois ptosis avec myosis (signe de Claude Bernard-Horner) du côté de la douleur. Enfin, divers symptômes peu spécifiques accompagnent fréquemment la céphalée : somnolence, irritabilité, asthénie intense, état dépressif transitoire, manque de concentration, impression d'instabilité souvent décrite par le patient comme un vertige et vision floue. Une fièvre peut être observée chez l'enfant.^[72] La crise dure de quelques heures à quelques jours (de 4 à 72 heures selon les critères de l'IHS).^[1] Elle peut se terminer avec le sommeil, ce qui est fréquent chez l'enfant, ou persister au réveil. Certaines crises peuvent exceptionnellement se prolonger au-delà de 72 heures. Le lendemain de la crise, certains patients se sentent en pleine forme, alors que d'autres ressentent une asthénie qui peut durer plusieurs jours.^[73] Chez la majorité des patients, les crises sont variables, qu'il s'agisse de l'intensité, du siège ou du type de la douleur, des signes associés, de la durée de la crise et de son horaire de survenue.

Tableau 2.

Critères de diagnostic de la migraine avec aura typique selon l'International Headache Society.

1.2.1 Aura typique avec céphalée migraineuse

- A. Au moins deux crises répondant aux critères B-D
- B. L'aura comprend au moins un des symptômes suivants mais pas de déficit moteur :
1. symptômes visuels entièrement réversibles incluant des phénomènes positifs (par exemple, lumières, taches ou lignes scintillantes) et/ou négatifs (perte de vision)
 2. symptômes sensitifs entièrement réversibles incluant des phénomènes positifs (fourmillements) et/ou négatifs (engourdissement)
 3. troubles du langage de nature dysphasique entièrement réversibles
- C. Au moins deux des caractéristiques suivantes :
1. symptômes visuels homonymes et/ou symptômes sensitifs unilatéraux
 2. au moins un symptôme de l'aura se développe progressivement en 5 minutes ou plus et/ou les différents symptômes de l'aura surviennent successivement en au moins 5 minutes
 3. chaque symptôme dure entre 5 et 60 minutes
- D. Céphalée satisfaisant les critères B-D de la migraine sans aura (1.1) et débutant pendant l'aura ou dans les 60 minutes suivant l'aura
- E. Non attribué à une autre affection (identique à critère E de la migraine sans aura 1.1)

1.2.2 Aura typique avec céphalée non migraineuse

- A. Au moins deux crises répondant aux critères B-D
- B. Identique à 1.2.1
- C. Identique à 1.2.1
- D. Céphalée ne satisfaisant pas les critères B-D de la migraine sans aura (1.1) et débutant pendant l'aura ou dans les 60 minutes suivant l'aura
- E. Non attribué à une autre affection (identique à critère E de la migraine sans aura 1.1)

1.2.3 Aura typique sans céphalée

- A. Au moins deux crises répondant aux critères B-D
- B. Identique à 1.2.1
- C. Identique à 1.2.1
- D. Absence de céphalée pendant l'aura ou dans les 60 minutes suivant l'aura
- E. Non attribué à une autre affection (identique à critère E de la migraine sans aura 1.1)

Migraine avec aura typique

La MA est plus rare que la MSA. Selon les critères de l'IHS, il suffit de deux crises pour qu'un patient soit classé comme atteint de MA.^[1] Certains patients ont une MA « pure » et n'ont jamais de crise de MSA. D'autres patients ont les deux types de crises. L'aura est un trouble neurologique focal et transitoire qui dure en moyenne de 10 à 30 minutes (de 5 minutes à 1 heure selon les critères de l'IHS) et précède le plus souvent la céphalée. Dans la MA typique, l'aura comporte des troubles visuels, des troubles sensitifs et/ou des troubles du langage (Tableau 2). La céphalée s'installe le plus souvent lors de la disparition des troubles neurologiques ou après un intervalle libre qui ne dépasse pas 1 heure. Beaucoup plus rarement, la céphalée s'installe avant ou en même temps que l'aura. Les symptômes de l'aura s'installent et progressent lentement, dans le temps et dans l'espace, sur quelques minutes à quelques dizaines de minutes : c'est la marche migraineuse, qui est un des éléments clés du diagnostic. Rarement, l'aura s'installe brutalement en quelques secondes ou rapidement en moins de 5 minutes.

Aura typique

Les auras visuelles sont les plus fréquentes. D'une part, la MA visuelle isolée, auparavant appelée migraine ophtalmique, est la forme la plus fréquente de MA, touchant 64 % des patients atteints de MA. D'autre part, 99 % des auras comportent des signes visuels qui inaugurent généralement la crise et peuvent

être suivis par une aura sensitive (31 % des patients), et plus rarement aphasique (18 %).^[74] La présence d'un déficit moteur doit faire porter un diagnostic de migraine hémiplégique sporadique ou de MHF.

Les manifestations visuelles les plus fréquentes sont le scotome scintillant et les phosphènes.^[75] Le scotome scintillant est un point lumineux et scintillant qui apparaît au centre du champ visuel et s'étend par un seul de ses côtés vers la périphérie, respectant une topographie hémianopsique. Le bord du scotome a un aspect brillant parfois éblouissant. Il est souvent formé de lignes brisées ou zigzags,^[17] dont la forme rappelle les lignes de fortification à la Vauban. Il scintille à une fréquence évaluée entre huit et dix éclairs par seconde. Ce scintillement persiste les yeux fermés. Alors que cette ligne progresse vers la périphérie en 5 à 30 minutes, elle laisse derrière elle un scotome aveugle, gênant plus ou moins la vision. En général, la vision redevient normale du centre vers la périphérie. Certaines variantes sont possibles : coloration en arc-en-ciel, aspect enflammé, fragmentation de la ligne ou début à la périphérie. Le scotome peut aussi être à cheval sur les deux hémichamps et, au maximum, constituer une amaurose totale.

Les phosphènes sont des phénomènes visuels positifs à type de taches lumineuses et scintillantes, zigzags, boules, étoiles ou flashes répétés, de taille et de nombre variables, fixes ou mobiles, extensives ou non. Ils ont habituellement une topographie latérale homonyme, mais affectent parfois l'ensemble du champ visuel ou se déplacent d'un champ visuel à l'autre. Ils précèdent souvent la survenue d'un scotome scintillant typique. Ils persistent les yeux fermés.

Les manifestations visuelles purement déficitaires ne sont pas exceptionnelles. Souvent simple vision floue, comme à travers un verre dépoli ou un rideau de fumée ou d'eau, il peut aussi s'agir d'une hémianopsie latérale homonyme complète, de survenue en général progressive, mais parfois brutale. Dans ce cas et s'il s'agit du premier épisode, le diagnostic différentiel entre une aura migraineuse et un accident ischémique transitoire n'est pas possible. Parfois, l'aura visuelle peut comporter une cécité corticale totale. Des troubles de la perception et des hallucinations visuelles complexes peuvent également survenir, surtout chez l'enfant : métamorphose, inversion des images, micro- ou macropsie, polyopsie, persévération visuelle des objets, vision en mosaïque, etc. Les hallucinations visuelles élaborées sont exceptionnelles.

La topographie des troubles visuels est homonyme. Elle peut toucher un ou les deux hémichamps latéraux. Lorsqu'elle a une topographie unilatérale homonyme, le patient croit souvent que le trouble visuel ne touche qu'un seul œil. Il faut lui demander de fermer alternativement un œil puis l'autre lors de sa prochaine aura, afin qu'il puisse constater que le trouble visuel touche le même hémichamp pour les deux yeux. Exceptionnellement, l'aura visuelle est vraiment monoculaire, chez un patient qui a fermé alternativement chaque œil durant une crise. Il s'agit alors de migraine rétinienne.

Les auras sensibles comportent des sensations de fourmillement et d'engourdissement, le plus souvent unilatérales et parfois bilatérales.^[74] Les paresthésies commencent le plus souvent à la main, puis remontent le long de l'avant-bras jusqu'au coude et passent ensuite à l'hémiface homolatérale avec une prédilection pour le contour des lèvres, la langue et les joues. L'atteinte du tronc ou du membre inférieur est beaucoup plus rare. Les auras aphasiques comportent un trouble du langage souvent difficile à caractériser, mais altérant l'expression plus que la compréhension : ralentissement de la fluence verbale, dysarthrie, manque du mot, parfois mutisme. Les auras sensibles pures ou aphasiques pures sont exceptionnelles.^[74] Les symptômes de l'aura peuvent changer d'une crise à l'autre chez un même patient.

Céphalée lors des crises de migraine avec aura typique

La céphalée suit habituellement les symptômes de l'aura, soit immédiatement, soit après un intervalle de moins de 1 heure. Lorsqu'elle est unilatérale, elle siège le plus souvent du côté opposé aux symptômes de l'aura. Lorsqu'elle est homolatérale

Tableau 3.

Critères de diagnostic de la migraine hémiplégique selon l'International Headache Society.

1.2.4 Migraine hémiplégique familiale

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

B. L'aura comprend un déficit moteur entièrement réversible et au moins un des symptômes suivants :

1. symptômes visuels entièrement réversibles incluant des phénomènes positifs (par exemple, lumières, taches ou lignes scintillantes) et/ou négatifs (perte de vision)
2. symptômes sensitifs entièrement réversibles incluant des phénomènes positifs (fourmillements) et/ou négatifs (engourdissement)
3. troubles du langage de nature dysphasique entièrement réversibles

C. Au moins deux des caractéristiques suivantes :

1. au moins un symptôme de l'aura se développe progressivement en 5 minutes ou plus et/ou les différents symptômes de l'aura surviennent successivement en au moins 5 minutes
2. chaque symptôme dure entre 5 minutes et 24 heures
3. une céphalée satisfaisant aux critères B-D de la migraine sans aura (1.1) débute pendant l'aura ou dans les 60 minutes suivant le début de l'aura

D. Au moins un apparenté au premier ou au second degré a des crises satisfaisant à ces critères A-E

E. Non attribué à une autre affection (identique à critère E de la migraine sans aura 1.1)

1.2.5 Migraine hémiplégique sporadique

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

B. Identique à 1.2.4 Migraine hémiplégique familiale

C. Identique à 1.2.4 Migraine hémiplégique familiale

D. Aucun apparenté au premier ou au second degré n'a de crise satisfaisant à ces critères A-E

E. Non attribué à une autre affection (identique à critère E de la migraine sans aura 1.1)

aux symptômes de l'aura, elle est quasi pathognomonique de la migraine, signant une souffrance bilatérale. Son intensité et sa durée sont variables, mais souvent moindres que dans les crises de MSA. Les nausées et les vomissements sont plus rares que dans la MSA.^[16] Chez certains patients, la céphalée se résume à une simple gêne pendant 1 ou 2 heures. La nouvelle classification de l'IHS retient trois variétés de MA typique selon les caractères de la céphalée (Tableau 2) : soit la céphalée répond aux critères diagnostiques de la MSA et il s'agit d'une aura typique avec céphalée migraineuse (code IHS 1.2.1), soit la céphalée ne répond pas à ces critères et il s'agit d'une aura typique avec céphalée non migraineuse (code 1.2.2). Enfin, en l'absence de toute céphalée, il s'agit d'une aura typique isolée (code 1.2.3). Les différents types de crises peuvent alterner chez un même patient.^[74, 76] Environ 4 à 6 % des patients atteints de MA ont exclusivement des auras sans céphalée.^[17, 74, 76]

Migraine hémiplégique familiale et sporadique

Il s'agit d'une MA caractérisée par la survenue d'une hémiparésie ou d'une hémiplégie lors de l'aura (Tableau 3).^[18] Ce déficit moteur est toujours associé à d'autres manifestations, avec par ordre de fréquence : des troubles sensitifs homolatéraux, des troubles du langage (aphasie et/ou dysarthrie) et des troubles visuels (hémianopsie latérale homonyme, phosphènes ou scotome scintillant).^[77] Le déficit moteur est le plus souvent modéré mais peut être massif. L'aura dure 1 ou 2 heures en moyenne, mais cette durée peut varier de quelques minutes à plusieurs jours (de 5 minutes à moins de 24 heures selon l'IHS). L'aura est généralement suivie d'une céphalée migraineuse ou non migraineuse, mais des auras hémiplégiques sans céphalée sont possibles. Des crises inquiétantes et très sévères avec aura prolongée (plusieurs semaines), troubles de la conscience allant jusqu'au coma et parfois fièvre élevée surviennent chez 40 %

Tableau 4.

Critères de diagnostic de la migraine de type basilaire selon l'International Headache Society.

1.2.6 Migraine de type basilaire

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

B. L'aura comprend au moins un des symptômes suivants, entièrement réversibles, mais pas de déficit moteur :

1. dysarthrie
2. vertige
3. acouphène
4. hypoacousie
5. diplopie
6. symptômes visuels affectant à la fois le champ nasal et le champ temporal des deux yeux
7. ataxie
8. baisse de la conscience
9. paresthésies bilatérales simultanées

C. Au moins deux des caractéristiques suivantes :

1. au moins un symptôme de l'aura se développe progressivement en 5 minutes ou plus et/ou les différents symptômes de l'aura surviennent successivement en au moins 5 minutes
2. chaque symptôme dure entre 5 et 60 minutes

D. Céphalée satisfaisant les critères B-D de la migraine sans aura (1.1) et débutant pendant l'aura ou dans les 60 minutes suivant l'aura

E. Non attribuée à une autre affection (identique à critère E de la migraine sans aura 1.1)

des patients. [177] Il existe des migraines hémiplégiques sporadiques (code IHS 1.2.5) et des MHF (code 1.2.4), héritées selon un mode de transmission autosomique dominant. [1] Le diagnostic de MHF est porté lorsqu'un antécédent familial identique est observé parmi les apparentés au premier ou au second degré du cas index. Ces crises de migraine hémiplégique soulèvent des difficultés diagnostiques, notamment chez les cas sporadiques, lors des premières crises chez les cas familiaux ou encore lors des crises sévères, et nécessitent la pratique d'examens complémentaires : imagerie cérébrale, électroencéphalogramme, exploration cervicale ultrasonore et/ou ponction lombaire selon les cas, pour éliminer une autre étiologie. Un diagnostic génétique est possible car deux gènes sont connus, mais ce diagnostic n'a de valeur que s'il est positif.

Migraine de type basilaire

Dans cette variété rare de MA, les symptômes neurologiques transitoires indiquent un dysfonctionnement du tronc cérébral, du cervelet ou des deux lobes occipitaux (Tableau 4). [1] S'il existe un déficit moteur uni- ou bilatéral, il s'agit selon la classification de l'IHS d'une migraine hémiplégique. Les premières crises de migraine de type basilaire soulèvent des difficultés diagnostiques et nécessitent la pratique d'examens complémentaires pour éliminer une autre étiologie.

Syndromes périodiques de l'enfance, précurseurs ou associés à la migraine

Certains syndromes survenant par crises sont des précurseurs possibles de la migraine ou peuvent alterner avec des crises de migraine chez l'enfant : les vomissements cycliques (« crises d'acétone »), [178] les douleurs abdominales récurrentes (« migraine abdominale ») [179] et le vertige paroxystique bénin de l'enfance. [180] En l'absence de marqueur diagnostique objectif, ces différents diagnostics ne doivent être retenus qu'après avoir éliminé les autres étiologies possibles par des investigations appropriées. [1]

Migraine rétinienne

Dans cette variété exceptionnelle et débattue de migraine, le trouble visuel est purement monoculaire. [181] Ces crises ne réalisent qu'exceptionnellement l'aspect du scotome scintillant.

Tableau 5.

Critères de diagnostic de la migraine chronique selon l'International Headache Society.

1.5.1 Migraine chronique

A. Céphalée satisfaisant les critères C et D pour la migraine sans aura (1.1) survenant au moins 15 j/mois depuis plus de 3 mois

B. Non attribuée à une autre affection (identique à critère E de la migraine sans aura 1.1)

Il s'agit plutôt d'un déficit visuel en quadrant ou altitudinal, ou d'une cécité monoculaire transitoire, assez souvent accompagné de phosphènes brillants. D'après la classification de l'IHS, le diagnostic ne peut être retenu que si le trouble visuel monoculaire est suivi d'une céphalée migraineuse typique. [1] Par ailleurs, il est nécessaire d'avoir éliminé les autres causes de cécité monoculaire transitoire par des investigations appropriées.

Complications de la migraine

La nouvelle classification de l'IHS retient cinq complications possibles.

Migraine chronique

La migraine chronique est une nouvelle entité de la classification de l'IHS 2004 (Tableau 5). [1] Elle reste controversée. Il s'agit d'une complication de la MSA : elle survient chez des sujets ayant eu pendant un certain temps des crises de MSA (code 1.1) et dont la fréquence des crises a augmenté pour dépasser 15 jours par mois depuis au moins 3 mois. Cette migraine chronique fait partie du cadre nosologique des céphalées chroniques quotidiennes (CCQ). Il peut sembler surprenant d'avoir créé cet item de migraine chronique alors que la caractéristique principale de la migraine est une évolution par crises entre lesquelles le sujet est parfaitement bien. De nombreuses études ont montré l'existence d'un sous-groupe de migraineux chez qui les crises deviennent au fil des années de plus en plus fréquentes, aboutissant à une CCQ. [16] La céphalée tend alors à perdre son caractère paroxystique, même s'il n'a jamais été démontré que cela était toujours le cas. Dans 80 % des cas environ, il existe un abus médicamenteux de traitements de crise. Dans 20 % des cas, il n'y a pas de véritable abus médicamenteux et la céphalée migraineuse est le plus souvent intriquée à une céphalée de tension chronique, à une céphalée secondaire à une dépression plus ou moins masquée, voire à une céphalée secondaire. En pratique, la migraine chronique est donc une MSA qui survient plus de 15 jours par mois en l'absence d'abus médicamenteux, de céphalée de tension, de dépression ou de cause de céphalée organique. Les cas de migraine chronique sont probablement très rares.

Chez un migraineux en abus médicamenteux, c'est cet abus qui est la cause la plus probable de l'aggravation et du passage à la chronicité des céphalées. L'apparition de CCQ par abus médicamenteux est un phénomène fréquent qui touche de 2 à 5 % des migraineux. Chez un patient souvent anxieux ou déprimé, les crises de migraine augmentent ou s'intriquent à des céphalées de tension épisodiques. Le patient prend ses traitements de crise de plus en plus souvent, dès la moindre céphalée de peur de la sentir augmenter, voire préventivement, puis quotidiennement. Cet abus est à l'origine d'une accoutumance : les traitements de crise deviennent de moins en moins efficaces au fur et à mesure que le patient multiplie les prises et associe différents médicaments. L'abus médicamenteux peut s'observer avec tous les traitements de crise : antalgiques simples, opiacés, AINS, triptans et ergot de seigle. Les mécanismes sont mal connus et associent probablement des phénomènes chimiques dans les circuits centraux de la douleur et des phénomènes psychologiques (perte de contrôle). Les traitements de fond sont généralement inefficaces. La seule solution est le sevrage total en traitement de crise, soit en ambulatoire, soit en hospitalisation.

Tableau 6.

Critères de diagnostic de l'infarctus migraineux selon l'International Headache Society.

1.5.4 Infarctus migraineux

- A. Chez un sujet atteint de migraine avec aura (l'un des sous-types 1.2), une crise de migraine avec aura identique aux précédentes survient et un ou plusieurs symptômes de l'aura persistent au moins 60 minutes
- B. La neuro-imagerie démontre un infarctus dans une aire compatible
- C. Les autres causes d'infarctus ont été éliminées par les explorations appropriées

État de mal migraineux

Il s'agit d'une crise de MSA caractérisée à la fois par une intensité sévère et par une durée sans rémission de plus de 72 heures survenant chez un patient atteint jusque-là de MSA typique.^[1] La céphalée peut s'accompagner de vomissements répétés et d'une déshydratation. Cette complication est souvent favorisée par l'existence d'un abus médicamenteux qu'il convient de rechercher par l'interrogatoire.

Aura persistante sans infarctus

Chez un patient atteint de MA typique, il peut arriver qu'une aura persiste plus de 60 minutes. Dans la nouvelle classification de l'IHS, les migraines avec aura prolongée de 1 heure à moins de 1 semaine doivent être classées à l'item 1.6.2. « migraine avec aura probable ». ^[1] Le nouvel item 1.5.3 « aura persistante sans infarctus » doit être utilisé lorsqu'une aura par ailleurs typique persiste plus de 1 semaine. Les symptômes sont souvent bilatéraux et peuvent durer des mois ou des années. Les mécanismes ne sont pas connus. La neuro-imagerie est normale, ce qui distingue ces cas de l'exceptionnel infarctus migraineux. Des traitements par acétazolamide ou acide valproïque ont été proposés.

Infarctus migraineux

Il s'agit d'une complication exceptionnelle de la MA : lors d'une crise chez un sujet atteint de MA avérée, les symptômes de l'aura ne sont pas réversibles ; la pratique d'un scanner ou d'un examen en imagerie par résonance magnétique (IRM) confirme l'existence d'un infarctus cérébral et les examens complémentaires étiologiques pratiqués ne trouvent pas d'autre cause à cet infarctus que la migraine (Tableau 6). Il existe une littérature ancienne et abondante sur l'infarctus migraineux.^[82] Cependant, en raison de la fréquence et de l'hétérogénéité clinique de la migraine, de la fréquence et la diversité étiologiques des infarctus cérébraux, de l'absence de critères diagnostiques jusqu'en 1988 et de l'absence d'investigations étiologiques complètes, la plupart des cas rapportés comme étant des « infarctus migraineux » n'en sont pas. Il s'agit le plus souvent d'infarctus survenant chez des migraineux, d'infarctus ayant entraîné une symptomatologie d'allure migraineuse chez un sujet non migraineux, parfois d'infarctus « tout-venant » avec céphalées, et même de déficits prolongés lors d'aura migraineuse sans infarctus. Si l'on applique aux plus de 200 cas publiés avant 1988 les critères IHS de l'infarctus migraineux (Tableau 2) avec comme investigations appropriées minimales une échographie cardiaque transthoracique et une angiographie cérébrale, le nombre d'infarctus migraineux tombe à 40.^[83] Ce nombre diminuerait encore si étaient exigés en tant qu'« investigations appropriées » des examens sanguins comme le dosage des anticorps antiphospholipides. De plus, l'absence d'étiologie retrouvée après l'infarctus ne signifie pas forcément que la migraine en est la cause, puisque premièrement, 50 % des infarctus du sujet jeune n'ont aucune cause identifiable et que, deuxièmement, la cause d'un infarctus n'est parfois détectée que des années après. Il est donc indispensable d'utiliser des critères très restrictifs pour ne pas passer à côté d'autres causes potentiellement curables.^[84] Ces critères sont : un infarctus documenté (tomodensitométrie ou IRM) et pas seulement un déficit prolongé, survenant lors d'une crise de MA, chez un sujet ayant une MA, caractérisé cliniquement par la persistance de tous ou

de certains symptômes de l'aura, en l'absence d'autre cause après des investigations étiologiques extensives et répétées, comprenant au moins un échodoppler cervical, une angiographie (par IRM ou conventionnelle), une échographie cardiaque transthoracique et transœsophagienne, et la recherche d'anticorps antiphospholipides. Ainsi définis, les infarctus migraineux concernent souvent le territoire de l'artère cérébrale postérieure, avec une hémianopsie ou une quadrantanopsie séquellaire. Ils pourraient être dus à une hypoperfusion de sévérité inhabituelle durant l'aura ; les mécanismes précis restent inconnus.

Crise d'épilepsie déclenchée par une aura migraineuse

D'après la classification de l'IHS,^[1] cette complication ne concerne que la MA : une crise d'épilepsie généralisée ou partielle survient pendant une aura typique ou moins de 1 heure après la fin de celle-ci. Cette complication est exceptionnelle.

Chez l'enfant, l'épilepsie à pointes-ondes occipitales est souvent associée à des crises de MA visuelle. Les crises d'épilepsie partielle ou généralisée sont souvent chronologiquement liées aux crises de MA visuelle, dans un ordre variable, mais chaque type de crise peut aussi survenir isolément.^[85] Le diagnostic se fait sur l'électroencéphalogramme intercritique qui montre des pointes ou des pointes-ondes occipitales disparaissant à l'occlusion des yeux.

Autres complications

Un syndrome confusionnel aigu peut survenir lors d'une crise de migraine, en particulier chez l'enfant et chez les patients atteints de MHF quel que soit leur âge.

Un trouble de conscience d'installation progressive allant de l'obnubilation au coma peut s'observer lors des crises de migraine de type basilaire ou lors des crises sévères de migraine hémiplégique.

Des syncopes brèves parfois d'allure vagale peuvent survenir lors d'une crise migraineuse, souvent lors du passage en orthostatisme ou au moment de l'acmé de la céphalée.

Facteurs déclenchant les crises et facteurs modifiant le cours de la maladie migraineuse

Les facteurs déclenchants sont nombreux et variables selon les patients, et d'une crise à l'autre chez un même patient (Tableau 7).^[16] Les plus fréquents sont les facteurs psychologiques (émotions, stress), cités par 50 à 70 % des patients. D'autres facteurs peuvent être incriminés : alimentaires, climatiques, changement de rythme ou de mode de vie, traumatisme crânien minime, effort, altitude, etc. Les crises de MA visuelle peuvent être déclenchées par une lumière vive (soleil, lumière électrique éblouissante) ou une lumière alternative (télévision ou cinéma par exemple).

Chez la femme, la vie hormonale joue un rôle indiscutable sur la maladie migraineuse.^[16] Cette hormonosensibilité est plus marquée dans la MSA que dans la MA. À la puberté, 20 % des migraineuses voient débuter leur maladie. Près de 50 % des femmes établissent un lien entre leurs crises migraineuses et leurs périodes menstruelles. Environ 5 % des migraineuses ont des crises menstruelles pures, déclenchées par la chute brutale des œstrogènes en fin de cycle et caractérisées par une survenue exclusive durant une période allant de 2 jours avant le début des règles jusqu'à la fin de celles-ci. Durant la grossesse, les crises s'améliorent ou disparaissent chez près de 70 % des migraineuses, mais elles peuvent aussi s'accroître chez 5 à 10 %, ou rester identiques. Enfin, la migraine peut également débuter pendant la grossesse. Le post-partum peut s'accompagner d'une recrudescence de crises. À la ménopause, la migraine ne disparaît pas toujours et peut même transitoirement s'aggraver. La contraception orale peut modifier la maladie migraineuse, soit dans le sens d'une amélioration, soit dans le sens d'une aggravation. En cas de début des crises de migraine après

Tableau 7.

Facteurs déclenchant une crise de migraine.

Facteurs psychologiques	contrariété anxiété émotion choc psychologique
Facteurs hormonaux	règles contraceptifs oraux
Modification du mode de vie	déménagement changement de travail vacances, week-end voyage surmenage
Facteurs sensoriels	lumière bruit odeur vibration...
Aliments	alcool chocolat graisses cuites fromages agrumes
Facteurs climatiques	vent orage chaleur humide froid
Habitudes alimentaires	jeûne hypoglycémie repas sautés ou irréguliers
Autres facteurs	traumatisme crânien manque ou excès de sommeil (« grasse matinée ») altitude

l'instauration d'une contraception orale, l'arrêt de celle-ci ne permet pas toujours d'améliorer les crises qui continuent à évoluer.

■ Diagnostic

En l'absence de tout marqueur objectif biologique ou radiologique, le diagnostic de migraine est uniquement clinique, basé sur l'interrogatoire détaillé du patient et sur la normalité de l'examen clinique. Le patient rapporte des crises identiques évoluant depuis des mois ou des années. Un diagnostic de migraine ne doit pas être posé lors d'un premier épisode de céphalées chez un sujet n'ayant jamais eu mal à la tête auparavant. Dans ce dernier cas, une céphalée secondaire doit être suspectée et des examens complémentaires entrepris. De même, un patient vu au cours d'une crise (par exemple dans un service d'urgences) doit pouvoir dire qu'il reconnaît sa céphalée comme étant habituelle. Dans le cas contraire, une céphalée secondaire est suspectée.

Les crises de MSA typiques ne posent pas de problème diagnostique. En effet, les autres variétés de céphalées primaires évoluant par crises telle l'algie vasculaire de la face ou les névralgies faciales ont des caractères bien différents et en particulier une durée des accès douloureux nettement plus brève. Si la notion de crises n'est pas nette ou si les critères diagnostiques ne sont pas tous présents, une céphalée de tension peut être discutée, d'autant qu'elle est fréquemment associée à la migraine. La céphalée de tension est plus diffuse, plus continue, moins pulsatile, moins intense, avec peu ou pas de signes digestifs. Elle peut être épisodique ou chronique, et s'accompagner ou non d'une tension palpable des muscles de la nuque et de l'extrémité céphalique. Exceptionnellement, une affection organique peut provoquer des céphalées secondaires qui évoluent par crises, mais sans les caractéristiques de la

migraine. Ainsi, un phéochromocytome peut être évoqué devant des crises associant céphalées paroxystiques, rougeur du visage, sueurs et hypertension artérielle.^[86] Des attaques de panique peuvent comporter une céphalée parfois au premier plan, associée à une angoisse extrême, voire à une sensation de mort imminente. De rares tumeurs intraventriculaires, notamment les kystes colloïdes du troisième ventricule, peuvent entraîner des blocages aigus à l'écoulement du liquide céphalo-spinal, donc une hypertension intracrânienne aiguë avec céphalées, nausées, vomissements et troubles de la conscience.^[16] Ces diagnostics différentiels sont rarement évoqués en pratique car le patient consulte le plus souvent pour des céphalées migraineuses typiques évoluant depuis des années. La principale erreur est en fait de méconnaître la migraine ou de la rattacher à tort à des troubles oculaires, à des « crises de foie », à des sinusites, des troubles buccodentaires ou encore à une cervicarthrose.

Les auras peuvent parfois être difficiles à différencier, surtout lorsque manque la céphalée, de deux autres variétés de dysfonctionnement cérébral transitoire, les accidents ischémiques transitoires (AIT)^[84] et les crises d'épilepsie partielles. Dans les épilepsies partielles, l'installation et la progression des symptômes sont beaucoup plus rapides que dans l'aura migraineuse.^[85] Les AIT cérébraux sont des épisodes de dysfonctionnement cérébral, focalisé, d'origine vasculaire, d'installation brusque et de durée brève (habituellement de quelques minutes à 30 minutes, au maximum 24 heures) et régressant sans séquelle. Le déficit neurologique s'installe brutalement et il est d'emblée maximal, à la différence de ce qui se passe lors de la « marche migraineuse ». L'examen neurologique au décours est, par définition, normal. Un AIT dans le territoire vertébrobasilaire peut ainsi être à l'origine d'une hémianopsie isolée durant quelques minutes. De plus, certains AIT s'accompagnent de céphalée. La notion de terrain est un élément important pour le diagnostic différentiel entre AIT et aura migraineuse : les AIT surviennent plus chez l'homme (deux fois plus que chez la femme) de plus de 50 ans (âge moyen voisin de 60 ans) ayant des facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle en particulier). La même difficulté se retrouve en ce qui concerne la distinction entre cécité monoculaire transitoire et migraine rétinienne. Là aussi, ce sont les antécédents et l'âge qui vont guider la conduite à tenir. Au moindre doute, il semble indiqué de pratiquer des explorations vasculaires complètes et d'introduire un traitement antiagrégant plaquettaire. L'aspirine semble un choix judicieux puisqu'il s'agit du traitement de référence en prévention secondaire des infarctus cérébraux et que, à posologie plus élevée (de 300 mg à 1 g par jour), elle est également un traitement de fond efficace dans les MA.

De manière exceptionnelle, des crises de migraine, en particulier avec aura, peuvent être symptomatiques d'une lésion cérébrale telle une tumeur ou une malformation vasculaire (malformation artérioveineuse plus souvent qu'anévrisme). Enfin, des crises de migraine peuvent faire partie de la symptomatologie de maladies neurologiques ou générales telles les thrombocytémies, les cytopathies mitochondriales^[87, 88] ou le CADASIL.^[89] Dans ces migraines « symptomatiques », le diagnostic est le plus souvent orienté par l'existence d'atypies sémiologiques et la présence de signes neurologiques et/ou généraux à l'examen clinique (par exemple, l'existence d'un souffle crânien oriente vers une malformation artérioveineuse).

■ Migraine et examens complémentaires

L'imagerie cérébrale (scanner ou IRM) n'est indiquée qu'en cas d'atypie sémiologique, de signes neurologiques ou généraux associés, ou d'anomalies à l'examen.^[90] Des études IRM dans un but de recherche ont mis en évidence, sur les séquences pondérées en T2, des hypersignaux de la substance blanche qui sont plus fréquents chez les migraineux que chez les non-migraineux, dans la MA que dans la MSA, et dont la signification reste méconnue.^[91-93] Dans l'étude récente de Kruit et al., une IRM comportant des séquences en densité de protons, en

Tableau 8.
Traitements de crise.

	Effets indésirables	Contre-indications
Antalgiques		
Aspirine	Troubles digestifs, hémorragies	Allergie ou asthme déclenché par l'aspirine ou les AINS Ulcère gastroduodénal en évolution
Paracétamol	-	Insuffisance hépatique
Dextropropoxyphène	Nausées, vomissements, somnolence	Insuffisance rénale
Codéine (contenue dans de nombreuses préparations)	Nausées, vomissements, somnolence	Insuffisance respiratoire
Anti-inflammatoires		
Ibuprofène (Nureflex [®] , Advil [®])	Troubles digestifs, hémorragies	Allergie ou asthme déclenché par l'aspirine ou les AINS
Kétoprofène (Profénid [®] , Biproférid [®])		Ulcère gastroduodénal en évolution
Naproxène (Naprosyne [®] , Apranax [®])		
Flurbiprofène (Cébutid [®] 100)		
Acide méfénamique (Ponstyl [®])		
Diclofénac (Voltarène [®])		
Fénoprophène (Nalgésic [®])		
Indométacine (Indocid [®])		
Dérivés de l'ergotamine		
Tartrate d'ergotamine (Gynergène [®] caféiné cp)	Paresthésies, troubles circulatoires périphériques,	Coronaropathies, HTA incontrôlée, artérite des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral
Dihydroergotamine (Dihydroergotamine [®] injectable s.c. ou i.v., Diergospray [®])	Nausées, vomissements	Insuffisance rénale ou hépatique Association aux triptans
Triptans		
Almotriptan, Almogran [®] cp 12,5 mg	Nausées, vertiges, somnolence	Coronaropathies, pathologie artérielle ischémique, HTA non contrôlée, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire
Naratriptan, Naramig [®] cp 2,5 mg	Lourdeur, douleur ou pression thoracique, ou au cou, ou aux membres	Syndrome de Wolff-Parkinson-White
Élétriptan, Relpax [®] cp 40 mg	Palpitations, tachycardie	Association aux dérivés ergotés, aux macrolides, aux antiprotéases
Sumatriptan, Imigrane [®] , cp 50 mg, spray nasal 20 et 10 mg, injection s.c.	Spasme coronaire exceptionnel	
Zolmitriptan, Zomig [®] , cp 2,5 mg;		
Zomigoro [®] , cp orodispersible		

cp : comprimé ; s.c. : sous-cutanée ; i.v. : intraveineuse ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; HTA : hypertension artérielle.

T2 et en FLAIR a été pratiquée chez 140 contrôles et 295 migraineux dont 134 atteints de MSA et 161 de MA, pour évaluer le nombre d'infarctus silencieux et le nombre d'hypersignaux de la substance blanche périventriculaires et profonds. [94] Globalement, la fréquence des infarctus silencieux et la fréquence des hypersignaux de la substance blanche n'étaient pas significativement différentes entre contrôles et migraineux. Cependant, le risque d'infarctus silencieux postérieur était plus élevé dans la MA que chez les contrôles (odds ratio [OR] 13,7 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,7-112) et le risque d'hypersignaux de la substance blanche profonds était plus élevé chez les femmes migraineuses que chez les contrôles (OR 2,1 ; IC 95 % : 1-4,1). Pour interpréter ces résultats, il faut garder à l'esprit que d'une part les IRM n'ont pas comporté de séquence en T1 et que, d'autre part, les résultats obtenus sont faiblement significatifs et portent sur des sous-groupes. Il semble donc prématuré de considérer la migraine comme une maladie cérébrale progressive, « *a progressive brain disease* » [95] dans laquelle la répétition des crises entraînerait des infarctus cérébraux, opinion qui va à l'encontre des études épidémiologiques sur l'association entre migraine et infarctus cérébraux.

L'électroencéphalogramme, les potentiels évoqués visuels ou l'échodoppler cervical et transcrânien n'ont aucune indication diagnostique dans la migraine. [90] Les anomalies de l'électroencéphalogramme et des potentiels évoqués visuels retrouvées chez les migraineux sont dénuées de spécificité. De même, les nouvelles techniques d'examens complémentaires (*single photon emission computed tomography* [SPECT], tomographie à émission de positons [PET], IRM fonctionnelle) ont un intérêt dans la recherche physiopathologique sur la migraine mais aucun intérêt pratique.

■ Traitement

La migraine peut représenter un handicap important. Son traitement nécessite une étroite collaboration entre le médecin

et le patient. [96] Avant de prescrire un traitement, il est indispensable d'expliquer au patient que la migraine est une maladie à part entière mais qu'il n'a pas de lésion cérébrale ou oculaire organique (qu'il n'a pas de tumeur au cerveau, qu'il n'a pas de problème vasculaire) et qu'il est, en général, inutile de pratiquer des examens complémentaires. Les principaux facteurs déclenchant des crises doivent être recherchés et, si possible, éliminés ou combattus. La différence entre traitement de crise et traitement de fond doit être clairement expliquée. Le patient doit donner une liste de tous les traitements de crise et de fond déjà essayés, et de leurs effets positifs ou négatifs. Dans tous les cas, la tenue d'un calendrier de la migraine, où le patient note ses crises et le traitement pris, est recommandée. Dans le cas particulier de la MA, il est rare que les crises soient fréquentes au point de nécessiter un traitement de fond. Enfin, il faut toujours recommander au patient d'arrêter sa voiture si une aura visuelle survient lorsqu'il est au volant.

Traitement de la crise migraineuse

Les traitements de crise ont surtout été évalués dans la MSA et visent à faire disparaître ou au moins soulager la céphalée. Il n'y a pas de traitement pour écourter l'aura. Quelques gestes simples peuvent aider à soulager la céphalée : application de froid ou de chaleur sur le crâne, pression sur la tempe, repos à l'abri du bruit et de la lumière, prise de café ou de thé. Quatre groupes de substances ont une efficacité démontrée dans la céphalée migraineuse : les antalgiques (simples, opiacés et l'aspirine), les AINS, les dérivés de l'ergot de seigle et les triptans (Tableau 8). [43] Les antalgiques, l'aspirine et les AINS sont des traitements non spécifiques de la céphalée migraineuse. Ce sont des médicaments de première intention. Il est préférable d'éviter les associations à base d'opiacés (codéine, dextropropoxyphène) qui peuvent augmenter les signes digestifs et exposent probablement à un risque accru d'abus médicamenteux. Les dérivés

de l'ergot de seigle et les triptans sont des traitements spécifiques de la céphalée migraineuse (Tableau 8). Ce sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1B/1D} qui sont vasoconstricteurs et sont donc contre-indiqués en cas d'antécédent vasculaire (infarctus du myocarde ou angor, artérite des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral ou AIT, hypertension artérielle non contrôlée). Triptans et dérivés de l'ergot de seigle, tous deux vasoconstricteurs, ne doivent jamais être associés. Les dérivés de l'ergot de seigle comprennent le tartrate d'ergotamine sous forme de comprimés (Gynergène® caféiné) et la dihydroergotamine, efficace uniquement par voie parentérale (injection sous-cutanée ou intraveineuse, spray nasal). Cinq triptans sont commercialisés en France : le sumatriptan (Imigrane®), le zolmitriptan (Zomig®), le naratriptan (Naramig®), l'élétriptan (Relpax®) et l'almotriptan (Almogran®) (Tableau 8). Dans les essais thérapeutiques contrôlés, ils soulagent partiellement la céphalée en 2 heures dans 60 % des cas et font disparaître la céphalée en 2 heures dans environ 25 % des cas.^[97] En pratique, où il est conseillé de prendre le traitement de crise le plus tôt possible dès l'apparition de la céphalée, les triptans ont une efficacité probablement encore meilleure que dans les essais thérapeutiques où les patients devaient attendre 6 à 8 heures après le début de la crise pour prendre leur traitement. Ces différents triptans ont une efficacité comparable et sont bien tolérés. Cependant, seulement 10 % des migraineux français utilisent des triptans, probablement en raison d'une certaine crainte des patients et des prescripteurs vis-à-vis de ces molécules. Ces craintes sont non fondées lorsque les triptans sont prescrits à bon escient (pour une migraine et non pas pour un autre type de céphalée) chez un sujet sans contre-indication vasculaire, ce qui est le plus souvent le cas des migraineux qui sont jeunes et en bonne santé. Ces craintes sont entretenues par l'existence d'effets secondaires à type de symptômes thoraciques (pression, serrement ou douleur de la poitrine et de la gorge) chez environ 5 % des patients après prise de triptan. Ces symptômes thoraciques sont bénins et ne sont pas dus à une ischémie myocardique.^[98] Ils sont généralement supportés par les patients car modérés et transitoires. Au contraire, l'incidence d'effets secondaires vasculaires graves (spasme coronaire) est possible mais extrêmement basse.^[98] En plus des traitements de la céphalée, des adjuvants sont parfois utiles : antiémétiques per os ou par voie rectale en cas de signes digestifs importants et tranquillisants (benzodiazépines) chez certains patients dont les crises de migraine s'accompagnent de crises d'angoisse.

Quel que soit le médicament choisi, quelques règles d'utilisation sont essentielles à respecter. Le médicament doit être pris le plus tôt possible, lorsque la céphalée est encore modérée. Il doit être pris à la bonne dose et par la bonne voie. La dose d'antalgique ou d'AINS efficace doit être trouvée par tâtonnements. La voie orale, souvent préférée par les patients, doit être évitée en cas de nausées ou vomissements et remplacée par d'autres voies (nasale, rectale, injectable). En cas de MA, les antalgiques ou les AINS peuvent être pris dès que les signes neurologiques débutent afin d'écourter et de diminuer l'intensité de la céphalée ultérieure. En revanche, les triptans et les ergotés ne doivent être utilisés qu'après la fin de l'aura et lorsque la céphalée a débuté, car ils sont inefficaces sur la douleur s'ils sont pris avant son début. La prise ne doit se faire qu'au moment des crises et ne pas devenir trop fréquente, et encore moins quotidienne pour éviter la survenue de céphalée chronique par abus médicamenteux. Lorsque la fréquence des crises et des prises médicamenteuses s'accroît, il faut proposer un traitement de fond.

Il semble logique de proposer des antalgiques, de l'aspirine ou des AINS en première intention et de n'utiliser des triptans qu'en cas d'échec des traitements de première ligne. En fait, les patients ont le plus souvent déjà pris des antalgiques simples ou en association et/ou des AINS souvent faiblement dosés (en vente libre dans les pharmacies) et consultent lorsque ces traitements deviennent inefficaces. L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) a récemment fait des recommandations pour le traitement des crises de migraine.^[99]

Dans les consultations spécialisées, les patients ont déjà essayé de nombreux traitements. Il est alors souhaitable de leur

“ Points essentiels

Recommandations de l'ANAES

- Il est conseillé d'évaluer l'efficacité du traitement chez des patients déjà traités par des traitements non spécifiques en posant quatre questions :
 - Êtes-vous soulagé de manière significative deux heures après la prise ?
 - Votre traitement est-il bien toléré ?
 - Utilisez-vous une seule prise médicamenteuse ?
 - La prise de ce traitement vous permet-elle une reprise normale et rapide de vos activités sociales, familiales et professionnelles ?
- Si le patient répond oui aux quatre questions, il est recommandé de ne pas modifier son traitement. Si le patient répond non à au moins une des quatre questions, il est recommandé de prescrire sur la même ordonnance un AINS et un triptan.
- On expliquera au patient de commencer d'emblée par l'AINS et de garder le triptan en traitement de secours, s'il n'est pas soulagé 2 heures après la prise d'AINS.
- Si lors des trois premières crises traitées, le patient doit prendre chaque fois l'AINS, puis le triptan, on lui conseillera de prendre le triptan d'emblée et de garder l'AINS en traitement de secours.
- Chez les patients ayant une intolérance ou des contre-indications aux AINS, il est conseillé de prescrire un triptan d'emblée.

proposer un choix multiple d'antimigraineux de crise à essayer les uns après les autres lors de crises successives et dont ils noteront l'efficacité dans un calendrier de la migraine. Il n'existe pas d'efficacité croisée entre les différents AINS ni entre les différents triptans. Ainsi, un patient devenu résistant à un triptan peut être répondeur à un autre. Pour une MA avec céphalée migraineuse intense, on conseille la prise d'aspirine ou d'un AINS dès le début de l'aura puis, si la céphalée apparaît, la prise d'un triptan ou d'un dérivé de l'ergot de seigle.

Traitement de fond

Le but du traitement de fond est de diminuer la fréquence des crises : il ne se justifie qu'en cas de crises fréquentes (plus de deux ou trois par mois), sévères ou longues, ou répondant mal au traitement de crise. Aucun traitement ne permet de faire disparaître définitivement la migraine, ce qu'il faut expliquer au patient. Un traitement de fond est considéré comme efficace lorsqu'il réduit la fréquence des crises d'au moins 50 %, avec une différence de 30 % par rapport au placebo. Les médicaments de fond « majeurs » sont ceux dont l'efficacité a été démontrée dans au moins deux essais contrôlés de qualité satisfaisante :^[99] certains bêtabloquants, le pizotifène, le méthysergide, l'oxétorone, la flunarizine, l'amitriptyline, les AINS, le valproate de sodium, le topiramate et la gabapentine. D'autres substances sont également utilisées en traitement de fond, mais leur efficacité est moins bien étayée, soit qu'elles n'aient fait l'objet que d'un seul essai thérapeutique, soit que la méthodologie des essais soit critiqueable : l'indoramine, la dihydroergotamine, l'aspirine et le vérapamil.

La prescription d'un traitement de fond est une décision prise en commun accord avec le patient. Dans la majorité des cas, un traitement de fond est proposé pour réduire la fréquence des crises. Néanmoins, certains patients ayant des crises peu fréquentes mais longues, sévères ou ne répondant pas au traitement de crise peuvent vouloir essayer un traitement de fond. D'autres patients ayant peu de crises au prix d'un mode de vie très strict, ayant supprimé l'alcool, les repas lourds, les sorties, les voyages, les grasses matinées, les efforts, etc., peuvent

Tableau 9.

Traitements de fond majeurs de la migraine.

Substances	Effets secondaires	Contre-indications
Propranolol* (Avlocardyl®) 40-240 mg Métoprolol* (Lopressor®) 100-200 mg Timolol (Timacor®) 10-20 mg Aténolol (Ténormine®) 100 mg Nadolol (Corgard®) 80-240 mg Oxétorone* (Nocertone®) 60-120 mg le soir	Fréquents : asthénie, intolérance à l'effort Rares : insomnie, cauchemars, dépression, impuissance Possibilité d'aggravation des migraines avec aura	Asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance cardiaque, bradycardie, blocs auriculoventriculaires, phénomène de Raynaud
Amitriptyline (Laroxyl®, Élavil®) 20-50 mg le soir	Fréquents : somnolence, prise de poids, bouche sèche	Glaucome, adénome prostatique
Pizotifène* (Sanmigran®) 1,5-3 mg le soir	Fréquents : somnolence, prise de poids Rares : troubles digestifs, vertiges, myalgies, asthénie	Glaucome, adénome prostatique
Topiramate* (Epilex®) 100 mg par jour en deux prises	Paresthésies, ataxie, troubles d'élocution, ralentissement Irritabilité, agressivité, dépression Perte de poids Rares : calculs rénaux, myopie aiguë, syndromes psychotiques	Allergie aux sulfamides
Valproate de sodium (Dépakine® Chrono) 0,5-1 g le soir, une seule prise possible	Nausées, prise de poids, somnolence, tremblement, alopecie, atteinte hépatique	Hépatopathies
Gabapentine (Neurontin®) 1 200-2 400 mg par jour	Nausées, vomissements, convulsions, somnolence, ataxie, vertiges	Hypersensibilité à la gabapentine
Indoramine* (Vidora®) 50 mg par jour	Somnolence, congestion nasale, bouche sèche, troubles de l'éjaculation	Hypersensibilité au produit, maladie de Parkinson, insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère
Flunarizine* (Sibélium®) 5-10 mg le soir, arrêt au bout de 6 mois	Fréquents : somnolence, prise de poids Rares : dépression, syndrome parkinsonien <i>Ne doit pas être prescrite plus de 6 mois</i>	Dépression, syndromes parkinsoniens
Méthysergide* (Désernil-Sandoz®) : 2-6 mg par jour avec arrêt de 1 mois tous les 6 mois	Fréquents : nausées, vertiges, insomnie Rares : fibrose rétropéritonéale <i>Nécessite un arrêt de 1 mois tous les 6 mois</i>	Hypertension artérielle, coronaropathie, artériopathie, ulcère gastrique, insuffisance hépatique et rénale <i>Association aux triptans et aux dérivés ergotés en traitement de crise</i>
Dihydroergotamine* (Séglor®) 10 mg par jour en deux prises	Fréquents : nausées Rares : paresthésies, vasoconstriction périphérique, acrocyanose, fibrose exceptionnelle <i>N'a pas démontré son efficacité dans deux essais thérapeutiques contrôlés méthodologiquement satisfaisants</i>	Hypersensibilité aux dérivés de l'ergot Association aux macrolides et aux antiprotéases <i>Association aux triptans</i>

*Substances ayant l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de fond de la migraine.

espérer retrouver une vie plus normale grâce à un traitement de fond. À l'inverse, certains patients ayant des crises fréquentes mais bien contrôlées par les traitements de crise ne souhaitent pas prendre de traitement de fond. La seule indication formelle de traitement de fond est représentée par les patients ayant des crises très fréquentes (deux ou plus par semaine), y compris si elles répondent bien aux traitements de crise, car ils sont donc à risque de développer une céphalée chronique par abus médicamenteux.

Le choix du traitement de fond doit prendre en compte les contre-indications, les pathologies associées du patient, les effets secondaires possibles et la nature des traitements de crise utilisés (Tableau 9). Ainsi, en présence d'une hypertension artérielle associée, les bêtabloquants sont choisis, alors qu'en cas de syndrome dépressif c'est l'amitriptyline. Chez la femme jeune qui redoute de prendre du poids, il faut éviter le pizotifène, l'amitriptyline, la flunarizine et le valproate de sodium. Chez un patient traité par triptan, un traitement de fond par des dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine ou méthysergide) est contre-indiqué. Le méthysergide doit être réservé à des formes rebelles à tous les autres traitements en raison du risque de fibrose rétropéritonéale, pleurale ou péricardique. Les AINS sont

peu utilisés en traitement de fond en France. Les bêtabloquants sont à utiliser avec précaution dans la MA, des cas d'aggravation ayant été rapportés, avec augmentation de la fréquence des crises et de la durée de l'aura. En cas de MA pure fréquente sans crise de MSA, on peut proposer en premier lieu de l'aspirine (au moins 300 mg par jour) et en deuxième intention un antiépileptique (valproate de sodium ou topiramate). En pratique, il est souvent nécessaire d'essayer plusieurs traitements successifs avant de trouver le plus approprié. Il est préférable d'éviter les associations médicamenteuses qui n'ont pas prouvé leur supériorité par rapport à la monothérapie et occasionnent des effets secondaires. Les doses sont augmentées très lentement afin d'éviter les effets secondaires, en visant néanmoins la dose maximale tolérée. La tenue d'un calendrier des crises permet de mieux apprécier l'efficacité du traitement de fond qui doit être pris régulièrement pendant 2 à 3 mois avant d'être évalué. À la fin de cette période, en cas d'échec, un autre traitement est proposé. En cas de succès, le traitement est maintenu de 6 à 12 mois, puis on diminue lentement les doses afin d'essayer d'arrêter le traitement ou, au moins, de trouver la dose minimale efficace.

Enfin, des traitements de fond non médicamenteux (relaxation, biofeedback, acupuncture) sont aussi susceptibles d'apporter une amélioration et méritent d'être essayés, surtout chez les patients peu favorables aux médicaments.

Cas particuliers

Chez la femme ayant des migraines menstruelles pures et dont les cycles sont réguliers, l'œstradiol en gel percutané à la dose de 1,5 mg/j (Cestrogel®, Estreva®) a une bonne efficacité préventive lorsqu'il est commencé 48 heures avant la date prévue de la crise et poursuivi ensuite pendant 7 jours. Pour les femmes prenant la pilule, l'œstradiol peut être pris pendant les 7 jours d'arrêt du contraceptif oral. En cas d'échec, un traitement préventif par AINS peut être prescrit selon le même schéma.

Chez de rares patients, en particulier ceux qui ont un antécédent de traumatisme cervical, les crises de migraines sont strictement unilatérales et débutent dans la région latérocervicale haute avec un déclenchement positionnel. Dans ces rares cas où l'on peut présumer qu'il existe une origine cervicale, les crises peuvent être améliorées par des manipulations cervicales ou des infiltrations.

Chez un patient se présentant dans un service d'urgence pour une crise de migraine, le traitement doit être le plus spécifique possible. Le choix du traitement dépend de l'intensité de la crise, de la présence de nausées/vomissements, des médicaments déjà absorbés par le patient dans les 24 à 48 heures qui précèdent et de l'existence éventuelle de contre-indications (variables selon les produits). Une crise sévère avec signes digestifs nécessite un traitement par voie parentérale : sumatriptan par voie sous-cutanée ou dihydroergotamine par voie sous-cutanée si ces médicaments sont disponibles aux urgences et en l'absence de contre-indication, sinon un antalgique intraveineux : paracétamol 1 g, néfopam, aspirine 1 g ou AINS (kétoprofène 100 mg), souvent associés à un antiémétique (métoclopramide, Pimpéran®) et à un tranquillisant (clorzé-pate dipotassique, Tranxène® 20 à 50 mg).

En cas d'état de mal migraineux, les auteurs s'accordent à reconnaître l'utilité de l'hospitalisation, d'un sevrage en traitement de crise en cas d'abus et de l'administration de fortes doses d'antiémétiques et de tranquillisants. Nous utilisons généralement de l'amitriptyline en perfusion à doses croissantes. La dose maximale tolérée est maintenue pendant quelques jours, puis un relais est pris per os, en diminuant ensuite lentement la posologie, jusqu'à l'obtention de la dose minimale efficace. Les corticoïdes, la dihydroergotamine en perfusion, les neuroleptiques, le valproate de sodium ont aussi été proposés.

Chez l'enfant, le traitement médicamenteux repose essentiellement sur les antalgiques, l'aspirine et les AINS. Le sommeil étant à lui seul capable de stopper la crise, il est très utile de coucher l'enfant dès le début de la crise. En cas d'échec, on peut recourir aux ergotés dès 10 ans et au sumatriptan en spray nasal dès 12 ans. Le traitement de fond n'est indiqué que si la fréquence des crises est élevée au point de gêner la vie quotidienne et l'activité scolaire. Si possible, la relaxation doit être utilisée en première intention car elle est très efficace. La dihydroergotamine, le pizotifène, la flunarizine et les bêtabloquants peuvent être proposées, tout en faisant attention à ce qu'ils n'entraînent pas de somnolence.

L'effet bénéfique de la grossesse sur la migraine est connu depuis des décennies. Une amélioration ou une disparition des crises est observée dans 50 à 90 % des cas. Pour les femmes dont les crises persistent pendant la grossesse, le paracétamol doit être utilisé en première intention. Les AINS ne sont permis que jusqu'au cinquième mois et interdits formellement par la suite. Les triptans et les ergotés sont interdits pendant toute la grossesse. Quand un traitement de fond s'avère nécessaire, les traitements non médicamenteux doivent être privilégiés en première intention. L'utilisation du propranolol et du métoprolol est également possible.

Enfin, la migraine, en particulier la MA, est un facteur de risque d'infarctus cérébral chez la femme jeune de moins de 45 ans. Le risque relatif est de trois et augmente en cas d'association avec un tabagisme et/ou la prise de contraceptifs oraux.

En pratique, vu le très faible risque absolu d'infarctus chez la femme jeune, il n'y a pas de contre-indication systématique des contraceptifs oraux. En revanche, il semble utile de recommander l'arrêt du tabac et de prescrire des pilules minidosées en œstrogènes ou des progestatifs purs, en particulier dans la MA. [100]

■ Addendum

Un troisième gène de la MHF a été identifié récemment. Localisé sur le chromosome 2, il s'agit de SCN1A qui code la sous-unité principale du canal sodique neuronal voltage-dépendant Nav1.1. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, Ferrari M et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005 ; 366 : 371-7.



■ Références

- [1] The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004;24(suppl1):1-60.
- [2] Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lanteri-Minet M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology* 2002;59:232-7.
- [3] Henry P, Michel P, Brochet B, Dartigues JF, Tison S, Salamon R. A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. GRIM. *Cephalalgia* 1992;12:229-37.
- [4] Ho KH, Ong BK. A community-based study of headache diagnosis and prevalence in Singapore. *Cephalalgia* 2003;23:6-13.
- [5] Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999;53:537-42.
- [6] Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:646-57.
- [7] Martin S. Prevalence of migraine headache in Canada. *CMAJ* 2001; 164:1481.
- [8] Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997;17:15-22.
- [9] Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia* 2003;23: 519-27.
- [10] Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992;267:64-9.
- [11] Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 1994;44(6suppl4): S17-S23.
- [12] Abu-Arafeh I, Russell G. Epidemiology of headache and migraine in children. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:370-1.
- [13] Mavromichalis I, Anagnostopoulos D, Metaxas N, Papanastassiou E. Prevalence of migraine in schoolchildren and some clinical comparisons between migraine with and without aura. *Headache* 1999; 39:728-36.
- [14] Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Childhood migraine in general practice: clinical features and characteristics. *Cephalalgia* 1992;12:238-43.
- [15] Carson AP, Rose KM, Sanford CP, Ephross SA, Stang PE, Hunt KJ, et al. Lifetime prevalence of migraine and other headaches lasting 4 or more hours: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Headache* 2004;44:20-8.
- [16] Annequin D, Bousser MG, De Lignières B, Fabre N, Massiou H, Pradalier A, et al. Migraine : la clinique. In: *La migraine : connaissances descriptives, traitements et prévention*. Paris: Les Éditions INSERM; 1998. p. 39-96.
- [17] Fischer CM. Late-life (migrainous) scintillating zigzags without headache: one person's 27-year experience. *Headache* 1999;39:391-7.
- [18] Ducros A, Denier C, Joutel A, Vahedi K, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Migraine hémiplégique familiale. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Neurologie, 17-023-A-60, 2003: 10p.
- [19] Duru G, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Henry P, Lanteri-Minet M, et al. Impact of headache on quality of life in a general population survey in France (GRIM2000 Study). *Headache* 2004;44:571-80.

- [20] Terwindt GM, Ferrari MD, Tjhuis M, Groenen SM, Picavet HS, Launer LJ. The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. *Neurology* 2000;**55**:624-9.
- [21] Cassidy EM, Tomkins E, Hardiman O, O'Keane V. Factors associated with burden of primary headache in a speciality clinic. *Headache* 2003;**43**:638-44.
- [22] Magnusson JE, Becker WJ. Migraine frequency and intensity: relationship with disability and psychological factors. *Headache* 2003;**43**:1049-59.
- [23] Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of life in paediatric migraine: characterization of age-related effects using PedsQL 4.0. *Cephalalgia* 2004;**24**:120-7.
- [24] Gerth WC, Sarma S, Hu XH, Silberstein SD. Productivity cost benefit to employers of treating migraine with rizatriptan: a specific worksite analysis and model. *J Occup Environ Med* 2004;**46**:48-54.
- [25] Gibbs TS, Fleischer Jr. AB, Feldman SR, Sam MC, O'Donovan CA. Health care utilization in patients with migraine: demographics and patterns of care in the ambulatory setting. *Headache* 2003;**43**:330-5.
- [26] Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med* 1999;**159**:813-8.
- [27] Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002;**58**:885-94.
- [28] Pradalier A, Auray JP, El Hasnaoui A, Alzahouri K, Dartigues JF, Duru G, et al. Economic impact of migraine and other episodic headaches in France: data from the GRIM2000 study. *Pharmacoeconomics* 2004;**22**:985-99.
- [29] Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;**41**:638-45.
- [30] Henry P, Tzourio P. Epidémiologie de la migraine. In: *La migraine : connaissances descriptives, traitements et prévention*. Paris: Les Éditions INSERM; 1998. p. 17-38.
- [31] Tzourio C, Gagniere B, El Amrani M, Alperovitch A, Bousser MG. Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly. *Cephalalgia* 2003;**23**:914-20.
- [32] Etmiman M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;**330**:63.
- [33] Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 1995;**310**:830-3.
- [34] Tzourio C, Benslamia L, Guillon B, Aidi S, Bertrand M, Berthet K, et al. Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study. *Neurology* 2002;**59**:435-7.
- [35] Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 1999;**52**:1622-5.
- [36] Del Sette M, Angeli S, Leandri M, Ferriero G, Bruzzone GL, Finocchi C, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1998;**8**:327-30.
- [37] Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke* 2002;**33**:706-11.
- [38] Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, Mattle HP, Wahl A, Seiler C, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* 2004;**62**:1399-401.
- [39] Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect of migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000;**356**:1648-51.
- [40] Andermann F, Zifkin B. The benign occipital epilepsies of childhood: an overview of the idiopathic syndromes and of the relationship to migraine. *Epilepsia* 1998;**39**(suppl4):S9-S23.
- [41] Breslau N, Merikangas K, Bowden CL. Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology* 1994;**44**(10suppl7):S17-S22.
- [42] Baron JC, Hamon M, Launay M. Physiopathologie. In: *La migraine : connaissances descriptives, traitements et prévention*. Paris: Les Éditions INSERM; 1998. p. 97-129.
- [43] Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;**346**:257-70.
- [44] Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. The genetics of migraine. *Lancet Neurol* 2002;**1**:285-93.
- [45] Estevez M, Gardner KL. Update on the genetics of migraine. *Hum Genet* 2004;**114**:225-35.
- [46] Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine. *Cephalalgia* 2001;**21**:757-60.
- [47] Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;**98**:4687-92.
- [48] Sanchez del Rio M, Reuter U, Moskowitz MA. Central and peripheral mechanisms of migraine. *Funct Neurol* 2000;**15**:157-62.
- [49] Woods RP, Iacoboni M, Mazzio JJ. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994;**331**:1689-92.
- [50] Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002;**8**:136-42.
- [51] Ambrosini A, Schoenen J. The electrophysiology of migraine. *Curr Opin Neurol* 2003;**16**:327-31.
- [52] Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001;**357**:1016-7.
- [53] Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;**1**:658-60.
- [54] Gervil M, Ulrich V, Kaprio J, Olesen J, Russel MB. The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology* 1999;**53**:995-9.
- [55] Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 1995;**311**:541-4.
- [56] Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russel MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999;**45**:242-6.
- [57] Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;**87**:543-52.
- [58] De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003;**33**:192-6.
- [59] Moskowitz MA, Bolay H, Dalkara T. Deciphering migraine mechanisms: clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *Ann Neurol* 2004;**55**:276-80.
- [60] Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA, Marttila P, Sobel E, Hartiala J, et al. A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. *Am J Hum Genet* 2002;**70**:652-62.
- [61] Cader ZM, Noble-Topham S, Dyment DA, Cherny SS, Brown JD, Rice GP, et al. Significant linkage to migraine with aura on chromosome 11q24. *Hum Mol Genet* 2003;**12**:2511-7.
- [62] Russo L, Mariotti P, Sangiorgi E, Giordano T, Ricci I, Lupi F, et al. A new susceptibility locus for migraine with aura in the 15q11-q13 genomic region containing three GABA-A receptor genes. *Am J Hum Genet* 2005;**76**:327-33.
- [63] Bjornsson A, Gudmundsson G, Gudfinnsson E, Hrafnisdottir M, Benedikz J, Skuladottir S, et al. Localization of a gene for migraine without aura to chromosome 4q21. *Am J Hum Genet* 2003;**73**:986-93.
- [64] Jones KW, Ehm MG, Pericak-Vance MA, Haines JL, Boyd PR, Peroutka SJ. Migraine with aura susceptibility locus on chromosome 19p13 is distinct from the familial hemiplegic migraine locus. *Genomics* 2001;**78**:150-4.
- [65] McCarthy LC, Hosford DA, Riley JH, Bird MI, White NJ, Hewett DR, et al. Single-nucleotide polymorphism alleles in the insulin receptor gene are associated with typical migraine. *Genomics* 2001;**78**:135-49.
- [66] Lea RA, Shepherd AG, Curtain RP, Nyholt DR, Quinlan S, Brimage PJ, et al. A typical migraine susceptibility region localizes to chromosome 1q31. *Neurogenetics* 2002;**4**:17-22.
- [67] Carlsson A, Forsgren L, Nylander PO, Hellman U, Forsman-Semb K, Holmgren G, et al. Identification of a susceptibility locus for migraine with and without aura on 6p12.2-p21.1. *Neurology* 2002;**59**:1804-7.
- [68] Soragna D, Vettori A, Carraro G, Marchioni E, Vazza G, Bellini S, et al. A locus for migraine without aura maps on chromosome 14q21.2-q22.3. *Am J Hum Genet* 2003;**72**:161-7.
- [69] Nyholt DR, Curtain RP, Griffiths LR. Familial typical migraine: significant linkage and localization of a gene to Xq24-28. *Hum Genet* 2000;**107**:18-23.

- [70] Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 2003;**60**:935-40.
- [71] Silberstein SD. Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache* 1995;**35**:387-96.
- [72] Lendvai D, Verdecchia P, Crenca R, Redondi A, Braccili T, Turri E, et al. Fever: a novelty among the symptoms accompanying migraine attacks in children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999;**3**:229-31.
- [73] Blau JN. Migraine postdromes: symptoms after attacks. *Cephalalgia* 1991;**11**:229-31.
- [74] Russel MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 1996;**119**:355-61.
- [75] Ducros A, El Amrani M, Bousser MG. Migraine ophtalmique ou migraine avec aura visuelle. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Ophtalmologie. 21-590-A-10, 2001: 7p.
- [76] Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. New international classification of migraine with aura (ICHD-2) applied to 362 migraine patients. *Eur J Neurol* 2004;**11**:583-91.
- [77] Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 2001;**345**:17-24.
- [78] Dignan F, Symon DN, Abu-Arafeh I, Russel G. The prognosis of cyclical vomiting syndrome. *Arch Dis Child* 2001;**84**:55-7.
- [79] Russel G, Abu-Arafeh I, Symon DN. Abdominal migraine: evidence for existence and treatment options. *Paediatr Drugs* 2002;**4**:1-8.
- [80] Abu-Arafeh I, Russell G. Paroxysmal vertigo as a migraine equivalent in children: a population-based study. *Cephalalgia* 1995;**15**:22-5.
- [81] Evans RW, Daroff RB. Expert opinion: monocular visual aura with headache: retinal migraine? *Headache* 2000;**40**:603-4.
- [82] Welch KM. Stroke and migraine-the spectrum of cause and effect. *Funct Neurol* 2003;**18**:121-6.
- [83] Iglesias S, Bousser MG. Migraine et infarctus cérébral. *Circul Métabol Cerveau* 1990;**7**:237-49.
- [84] Bousser MG. Migrainous stroke. Diagnosis and treatment. In: Fieschiet C, Fischer M, editors. *Prevention in ischemic stroke*. London: Martin Dunitz; 1999. p. 253-64.
- [85] Panayiotopoulos CP. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migaine. *Epileptic Disord* 1999;**1**:205-16.
- [86] Mannelli M, Ianni L, Cilotti A, Conti A. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol* 1999;**141**:619-24.
- [87] Koo B, Becker LE, Chuang S, Merante F, Robinson BH, MacGregor D, et al. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes (MELAS): clinical, radiological, pathological, and genetic observations. *Ann Neurol* 1993;**34**:25-32.
- [88] Montagna P, Gallassi R, Medori R, Govoni E, Zeviani M, Di Mauro S, et al. MELAS syndrome: characteristic migrainous and epileptic features and maternal transmission. *Neurology* 1988;**38**:751-4.
- [89] Vahedi K, Chabriat H, Levy C, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL. *Arch Neurol* 2004;**61**:1237-40.
- [90] ANAES. Argumentaire 1 : Prise en charge diagnostique de la migraine et évaluation du handicap chez l'adulte et chez l'enfant. *Rev Neurol* 2003;**159**(suppl):S22-S45.
- [91] De Benedittis G, Lorenzetti A, Sina C, Bernasconi V. Magnetic resonance imaging in migraine and tension-type headache. *Headache* 1995;**35**:264-8.
- [92] Gozke E, Ore O, Dortcan N, Unal Z, Cetinkaya M. Cranial magnetic resonance imaging findings in patients with migraine. *Headache* 2004;**44**:166-9.
- [93] Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004;**61**:1366-8.
- [94] Kruit MC, Van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;**291**:427-34.
- [95] Lipton RB, Pan J. Is migraine a progressive brain disease? *JAMA* 2004;**291**:493-4.
- [96] Bousser MG, Massiou H. Prise en charge de la migraine. *Pathol Biol* 1992;**40**:406-12.
- [97] Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;**358**:1668-75.
- [98] Dodick D, Lipton RB, Martin V, Papademetriou V, Rosamond W, Maassen VanDenBrink A, et al. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT_{1B/1D} agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004;**44**:414-25.
- [99] ANAES. Argumentaire 2 : Prise en charge thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant et aspects économiques. *Rev Neurol* 2003;**159**(suppl):S66-S118.
- [100] Bousser MG. Estrogens, migraine, and stroke. *Stroke* 2004;**35**:2652-6.

A. Ducros, Praticien des Hôpitaux* (anne.ducros@lrb.ap-hop-paris.fr).
Centre d'urgences céphalées, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 Paris cedex 10, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Ducros A. Migraine. EMC (Elsevier SAS, Paris), Neurologie, 17-023-A-50, 2006.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations