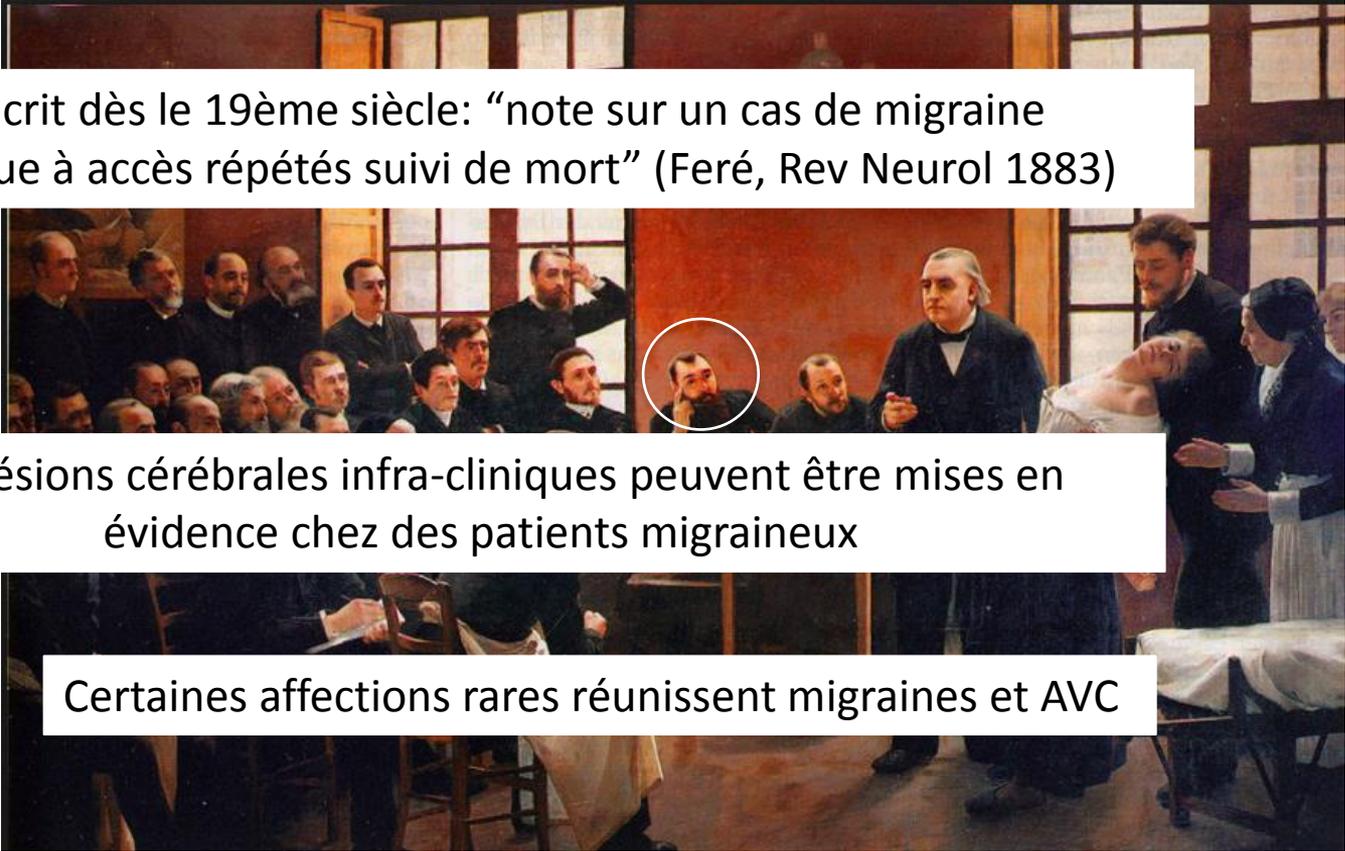


# Migraine et AVC: quels liens ?

Dr Lorenz Hirt  
Médecin adjoint, professeur associé  
Neurologie, CHUV

# Liens entre migraine et AVC



Lien décrit dès le 19ème siècle: “note sur un cas de migraine ophthalmique à accès répétés suivi de mort” (Feré, Rev Neurol 1883)

Des lésions cérébrales infra-cliniques peuvent être mises en évidence chez des patients migraineux

Certaines affections rares réunissent migraines et AVC

# Pathologies associant migraines et AVC

- CADASIL

- Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy
- Maladie des petits vaisseaux, mutation Notch3
- **AVC ischémiques**, démence vasculaire, et
- **Migraine avec aura 40% des cas**
- 1<sup>er</sup> symptôme, 20-30 ans avant les autres symptômes

## Autres

- Malformations artério-veineuses
- Moya-Moya
- Angiomasose leptoméningée (Sturge-Weber)
- Télangiectasies Hémorragiques Héréditaires (Rendu-Osler)
- Syndrome des anticorps antiphospholipides
- Syndrome de Sneddon
- Lupus érythémateux disséminé
- MELAS
- Myxomes
- FOP ...
- **Association avec migraine plus faible que CADASIL, parfois controversée**

# AVC chez un sujet migraineux

## Plusieurs possibilités

- AVC d'autre origine survenant chez sujet migraineux
- AVC d'autre origine se présentant comme une migraine chez un sujet migraineux
- Infarctus migraineux
  - ICHD international classification of headache disorders, Cephalagia 2013
  - 1 ou plusieurs symptômes d'aura migraineuse associé(s) à une lésion cérébrale
  - Durée des symptômes > 60min
  - Pas d'autre cause d'AVC
  - Très rare

Dutra Kreling & al, 2017

# 3 méta-analyses

- Etminan & al, BMJ 2005  
échantillon env. 7800
- Schürks & al, BMJ 2009  
env 210'000 participants
- Spector & al, Am J Med 2010  
620'000 participants

	Etminan et al <sup>28</sup>	Schurks et al <sup>29</sup>	Spector et al <sup>30</sup>
Overall migraine			
All studies	2.16 (1.89-2.48)	1.73 (1.31-2.29)	2.04 (1.72-2.43)
Case-control studies	2.18 (1.86-2.56)	1.96 (1.39-2.76)	..
Cohort studies	2.10 (1.61-2.75)	1.47 (0.95-2.27)	..
Women	..	2.08 (1.13-3.84)	..
Men	..	1.37 (0.89-2.11)	..
Women and men <45 years	2.36 (1.92-2.90)	2.65 (1.41-4.97)	..
Women <45 years	2.76 (2.17-3.52)	3.65 (2.21-6.04)	..
Oral contraceptive use	8.72 (5.05-15.05)	7.02 (1.51-32.68)	..
Smoking	..	9.03 (4.22-19.34)	..
Migraine with aura	2.27 (1.61-3.19)	2.16 (1.53-3.03)	2.25 (1.53-3.33)
Smoking	..	1.5 (1.1-2.3)*	..
Women currently using oral contraceptives and smoking	..	10.0 (1.4-73.7)*	..
Migraine without aura	1.83 (1.06-3.15)	1.23 (0.90-1.69)	1.24 (0.86-1.79)

Summary of the relative risk (95% CI) between migraine and ischaemic stroke in three meta-analyses of observational studies. ..=not reported. \*Estimate provided by only one study.

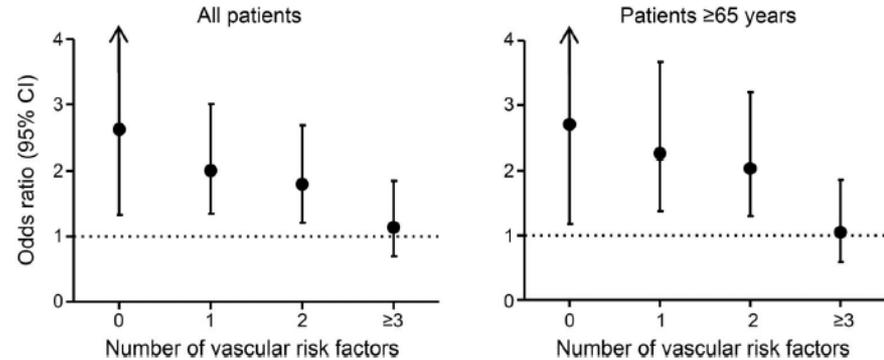
**Table: Migraine and the risk of ischaemic stroke**

# Migraine et AVC / AIT cryptogéniques

## Etude de la population d'Oxford

- 2002-2012
- 1,810 patients avec AVC/AIT ischémique
- 37% cryptogéniques
- 28% avec migraine préalable
- Migraine associée davantage à AVC/AIT cryptogéniques qu'à cause connue  
[OR] 1.73, 95% [CI] 1.38–2.16, p, 0.0001

**Figure** Odds of a history of migraine in patients with cryptogenic events vs events of determined etiology stratified by number of vascular risk factors (hypertension, diabetes, smoking, and hypercholesterolemia)

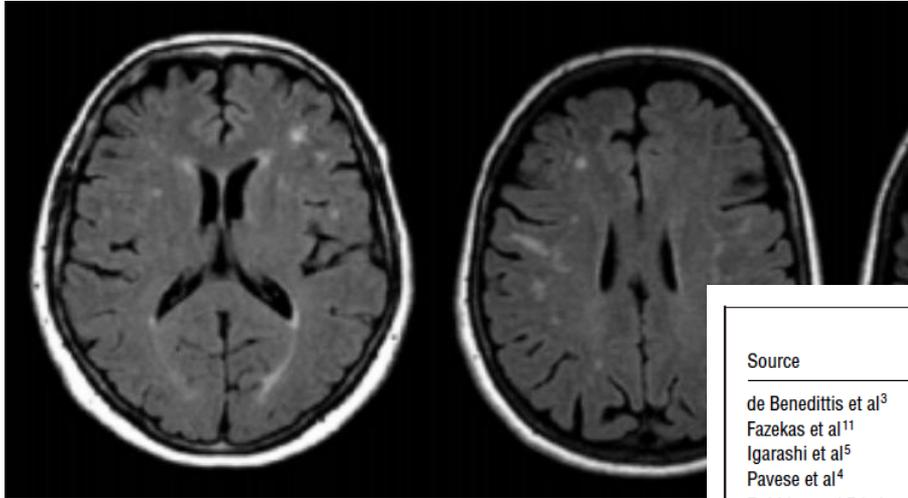


CI = confidence interval.

- lien de causalité
- Ou ?
- Mécanismes sous-jacents communs

*Li & al, Neurology 2015*

# Migraines et lésions de la substance blanche



Kurth & Diener, Stroke 2012

## Métanalyse

- Swartz & al, 2004
- 7 études, rétrospectives

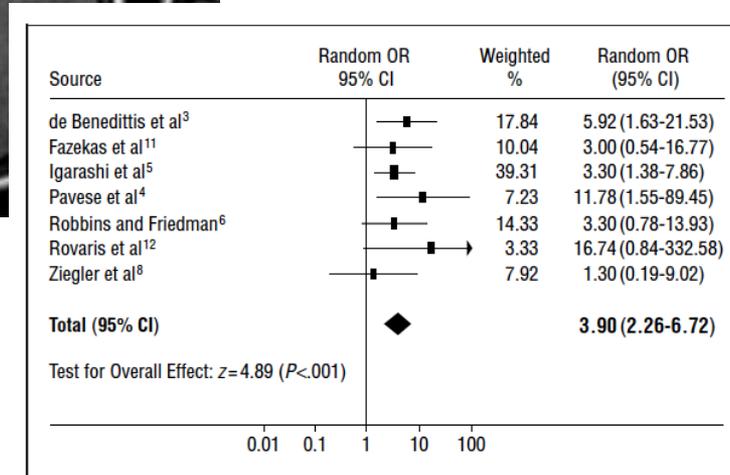


Figure 1. Plot of odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) from the 7 eligible studies.

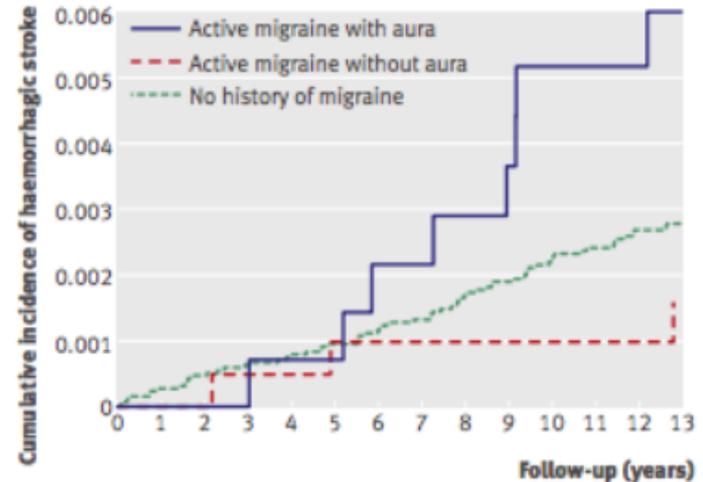
# Migraines et lésions de la substance blanche

- Association entre migraine et lésion de la substance blanche confirmée
- Nombreux points restent à clarifier
  - Pas de lien démontré avec aura
  - Lien avec le nombre d'épisodes de migraine controversé
  - Nature ischémique des lésions non confirmée

# Migraine et AVC hémorragiques

## Etude prospective

- Women's health study, USA, 27'800 participantes, >45 ans, suivi 13.6 ans
- Attention: peu d'événements (44 ICH, 36 HSA, 5 sans distinction)
- Risque
  - sans migraine: 2.3/10'000 par an
  - migraine avec aura: 6/ 10'000 par an
- Augmentation significative du risque en cas de migraine avec aura  
RR 2.25, CI 1.11-4.54, P=0.024
- *Possible* augmentation du risque



Age adjusted cumulative incidence of haemorrhagic stroke according to migraine in women

Kurth et al, BMJ 2010; Métaanalyse Sacco & al, Stroke 2013

# Lien ?

- Il y a un lien entre migraine avec aura et AVC ischémique
- Quel est ce lien ?
- Quel est le mécanisme ?
  - Génétique?
  - Lié à l'aura migraineuse ?

# Migraines primaires

## Migraine hémiplégique familiale

- Rare, autosomique dominante
- Aura motrice
- Mutations affectent homéostasie ionique
  - FHM1: mutation CACNA1A  
sous-unité pore du canal calcique voltage dépendant;  
dégénérescence cérébelleuses; autres phénotypes
  - FHM2: mutation P1A2, sous-unité de la Na/K ATPase  
neuronale
  - FHM3: mutation SCN1A, sous-unité canal sodique  
voltage dépendant
  - ...

## Migraine « sporadique »

- 15-20% de la population
- Multifactorielle, complexe
- Composante génétique, polygénique  
hautement probable
- Taux de transmission env. 50%
- GWA: identification de 13 gènes  
candidats, avec rôle:
  - Transmission glutamatergique
  - Dév. synapse et plasticité
  - Douleur
  - Métalloprotéinases
  - Vasculature et métabolisme

# AVC & migraines

## Base génétique commune?

Associations MA & AVC:

- Polymorphismes MTHFR 677TT augmentent le risque d'AVC chez migraineux avec aura (par contre risque de migraine réduit, chez non-caucasiens)
- Polymorphisme ACE D/I associé à migraine et AVC
- GWA: polymorphismes MEPE, TRX4 associés à AVC chez >5000 migraineuses, *résultats non significatifs*
- Mécanismes restent inconnus

*Schürks & al, 2008, 2009, 2010, 2011; Pezzini & al 2007*

*Kurth & al, lancet neurol 2012*

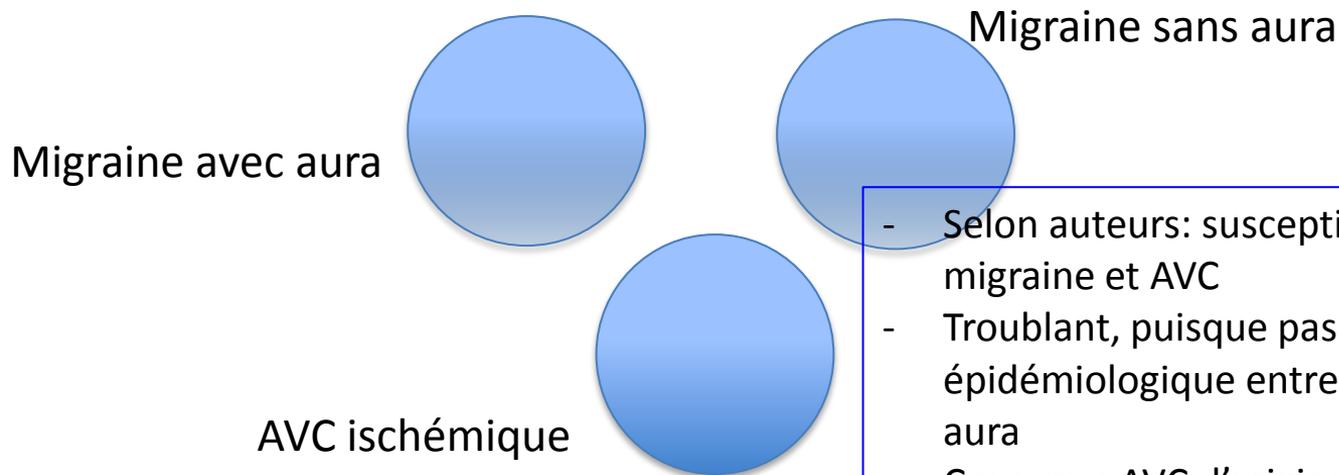
# Base génétique commune entre migraine et AVC

?

Genome wide analysis GWA à **grande échelle**

Migraine: 23,285 patients et 95,425 contrôles

AVC ischémiques: 12,389 patients et 62004 contrôles



- Selon auteurs: susceptibilité commune entre migraine et AVC
- Troublant, puisque pas d'association épidémiologique entre AVC et migraine *sans* aura
- Concerne AVC d'origine athéromateuse et cardioembolique

Malik & al, Neurology 2015

# Aura migraineuse

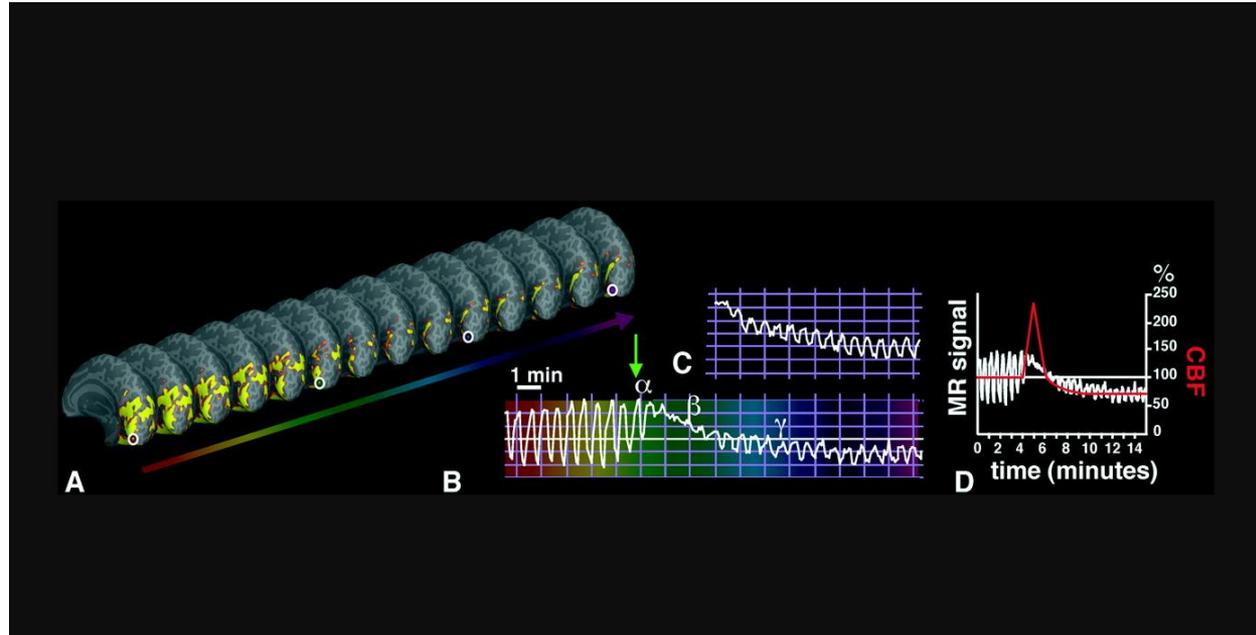
- Trouble neurologique d'installation progressive (typiquement scintillations)
- Typiquement 15-30 minutes
- “marche migraineuse”
- Typiquement suivie de céphalées
- Imitateur d'AVC

# Mécanismes ?

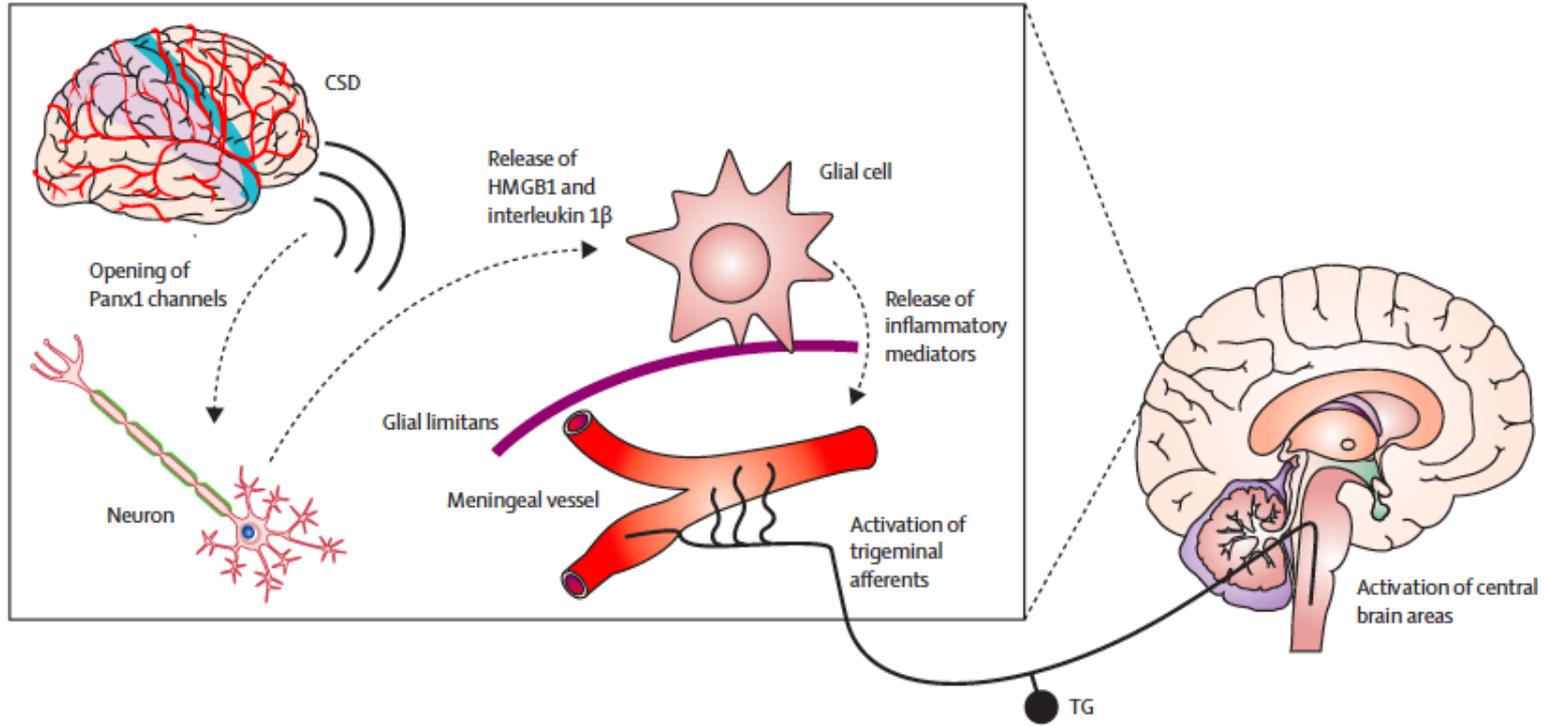
## Cortical spreading depression

### Corrélat neurophysiologique de l'aura migraineuse

- Onde de dépolarisation, propagation lente
- Disparition de l'activité électrique pdt plusieurs minutes, altération des gradients ioniques membranaires, relâchement de neurotransmetteurs
- Puis récupération complète
- Hypérémie brève (1-2min) puis oligémie (20-30%; 1-2h)



# Système trigémino-vasculaire, migraine avec aura



Ferrari & al, 2015

# Facteurs déclenchant

## CSD, modèles animaux

- Stimulation électrique
- Mécanisme
- Hémorragie
- Ischémie
- Embolie
- Endothélium

CellPress

## The Stroke-Migraine Depolarization Continuum

Jens P. Dreier<sup>1,2,3,\*</sup> and Clemens Reiffurth<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology

<sup>2</sup>Department of Experimental Neurology

<sup>3</sup>Center for Stroke Research  
Charité University Medicine Berlin, 10117 Berlin, Germany

\*Correspondence: [jens.dreier@charite.de](mailto:jens.dreier@charite.de)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.04.004>

Neuron  
Review

- Embolies
- Ischémie
- Endothélium

Kurth & al, Lancet Neurol 2012

# Liens entre migraine avec aura sporadique et AVC ?

## Hypothèse 1

Oligémie durant aura atteint le seuil d'ischémie, avec vasoconstriction sévère

## Hypothèse 2

Migraine avec aura est facteur de risque pour sous-type d'AVC (Dissections, FOP)?

## Hypothèse 3

Traitements antimigraineux vasoconstricteurs augmentent le risque d'AVC ?

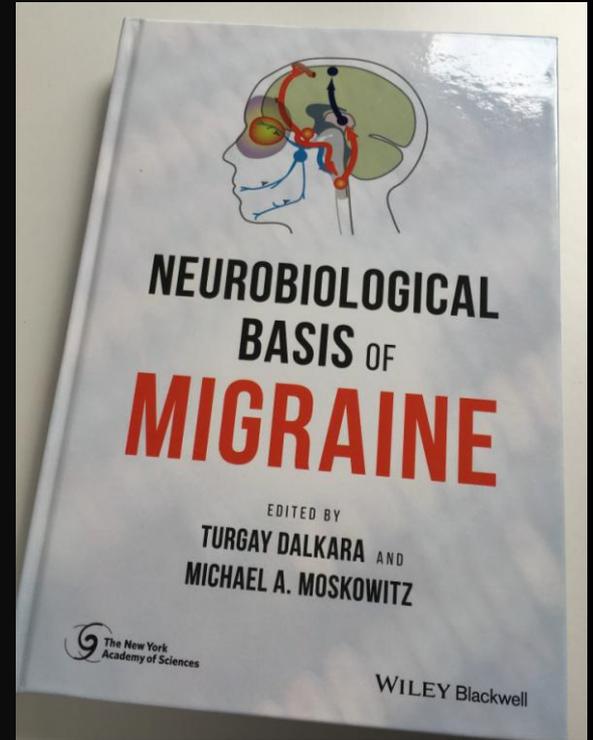
## Hypothèse 4

Facteurs de risque communs entre migraine avec aura et AVC

## Hypothèse 5

Le seuil plus bas pour la CSD est associé à un seuil plus bas pour les lésions ischémiques

FHM1- mutation CACNA1A



2017

*Unil*

UNIL | Université de Lausanne

# En pratique

Situation	Commentaire	Attitude en phase aiguë	Attitude pour la prévention secondaire
AVC ischémique coïncidant avec épisode migraine avec aura	<ul style="list-style-type: none"> <li>Migraine déclenchée par AVC</li> <li>Rarement: infarctus migraineux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement standard</li> <li>Bilan diagnostique standard</li> <li>Bilan négatif, rechercher: dissection, FOP, cause hématologique, inflammatoire, évt génétique (MELAS, CADASIL..)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eviter dipyridamole</li> <li>Eviter tryptans, dérivés de l'ergot</li> <li>Agir sur FR, notamment tabac &amp; contraception hormonale</li> </ul>
AVC survenant chez pat. migraine AVEC aura, à distance d'une migraine		Comme ci-dessus	Comme ci-dessus
AVC survenant chez pat. migraine SANS aura, à distance d'une migraine	pas de risque accru	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement standard</li> <li>Bilan diagnostique standard</li> </ul>	Comme ci-dessus
AVC, migraine AVEC aura non-active	Situation fréquente	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement standard</li> <li>Bilan diagnostique standard</li> </ul>	Prévention secondaire standard