



HAL
open science

Comparaison des caractéristiques de la migraine entre sujets épileptiques et non épileptiques

Mathilde Compoint

► **To cite this version:**

Mathilde Compoint. Comparaison des caractéristiques de la migraine entre sujets épileptiques et non épileptiques. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02985287

HAL Id: dumas-02985287

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02985287>

Submitted on 2 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

COMPOINT Mathilde

Née le 23 MARS 1993 à MONT SAINT AIGNAN

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 SEPTEMBRE 2020

**COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DE
LA MIGRAINE ENTRE SUJETS EPILEPTIQUES
ET NON EPILEPTIQUES**

PRESIDENT DU JURY : *Professeur David MALTETE*

DIRECTRICE DE THESE : *Docteur Floriane LE GOFF*

MEMBRES DU JURY : *Professeur Marie-Laure WELTER*

Docteur Nathalie CHASTAN

Docteur Evelyne GUEGAN-MASSARDIER

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

M. Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
M. Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
M. Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
M. Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
M. Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
M. Eric DURAND	HCN	Cardiologie
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
M. Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
M. Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
M. Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
M. Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

M. Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES reproduction	HCN	Biologie du développement et de la
M. Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
M. Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive

M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
M. Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN Réadaptation	Les Herbiers	Médecine Physique et de
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie

M. Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. David WALLON	HCN	Neurologie
M. Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

M. Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
M. Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie

Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
--------------------------	---------------

M. Maxime **GRAND**

Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**

Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie organique
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
M. Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

M. Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

M. Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

M. Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

M. Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

M. Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

M. Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
M. Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
M. Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Remerciements

Au Professeur David Maltête,

Vous me faites l'honneur d'avoir encadré avec bienveillance l'ensemble de ma formation de neurologie, de mes premières évaluations de stage d'externe jusqu'à la présidence de cette soutenance de thèse. Je vous remercie également pour les enseignements précieux que vous nous délivrez dans le domaine des mouvements anormaux et pour la petite note d'humour que vous y ajoutez. Recevez l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

Au Professeur Marie Laure Welter,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Je garde déjà un souvenir nostalgique de mon semestre en neurophysiologie dans lequel j'ai grandement appris.

Au Docteur Evelyne Guegan Massardier, que je respecte pour son expérience dans les domaines des céphalées et de la neurologie vasculaire, mais aussi pour son esprit aiguisé, et son sens de la photographie. Merci pour votre aide précieuse pour le recrutement des sujets migraineux, et pour vos conseils autour d'un café.

Au Docteur Nathalie Chastan, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité, et tes connaissances pointues en épileptologie partagées toujours dans la bonne humeur. Merci également pour ton aide au recrutement des sujets épileptiques.

Au Docteur Floriane Le Goff, dont je suis les pas depuis quelques années... Depuis ma première apparition en neurologie ; quand tu étais interne et que j'admirais déjà tes connaissances, ton enthousiasme, ta délicatesse. Tu es, je pense, celle qui m'a donné l'envie de faire de la neurologie. T'avoir comme maître de thèse est un privilège à mes yeux.

Au sein des neurologues, je remercie particulièrement Clémence, Patrick Ahtoy, Cécile Laubier qui m'ont aidé au recrutement de patients.

Merci à l'équipe d'Elbeuf, Laurent Bouchaud, Fabien, Pierre, (et Marilynne !) avec qui j'ai débuté mon internat et énormément appris. Je suis honorée et ravie de faire partie de votre fameux podium et espère trinquer avec vous un de ces quatre à l'os à moelle ou ailleurs !

Merci à l'équipe du Havre pour ce semestre enrichissant.

Merci aux psychiatres que j'ai pu rencontrer lors de mon stage au Rouvray, pour leur accueil chaleureux et pour m'avoir donné un œil différent sur les patients.

Merci à Ozlem et Aude pour ce stage en UNV qui n'est finalement pas si « horrible » et pendant lequel on a parfois même bien rigolé ! Un merci particulier à Morgane qui a su voler discrètement à mon secours quand j'étais submergée par ce rythme effréné.

Merci aux autres chefs du CHU qui ont et vont encore m'apprendre la neurologie dans des domaines si différents mais passionnants : Bertrand, Lucie, Aude, Benjamin, Lou, Aline, David, Nicolas, Alexandre, Julie, Axel, Anne-Laure...

Merci à mes co-internes :

Lindouce, pour son soutien et sa bonne humeur au quotidien ; PAF que j'admire pour son français parfait et ses multiples talents ; Anaïs avec qui on peut toujours relativiser et rire de tout et de rien ; Antoine avec qui je ferais avec plaisir un nouveau tour de voilier, et peut-être retrouvera-t-on Jean au milieu de l'océan ? ☺

Adèle pour la douceur de son sourire, de ses mots, de ses dessins. Je suis vraiment heureuse d'avoir appris à te connaître et j'ai hâte de pédaler à tes côtés.

Margaux, mon Charlie Chaplin de l'usine, je suis ravie d'être ta coéquipière !

Mélina et Gérard pour votre agréable compagnie ce semestre.

Mon petit Baril avec qui j'aimerais travailler dans l'absurdité un de ces jours,

Mais aussi Laura, Jean Loup, Florian ou le Petit crapaud, Camille, Coline, Flora, Raphael et les plus jeunes Daphné, Agathe, Simon, Matthieu, Léa.

Et ceux qui sont déjà vieux dont mon bon Bachir, qui me fera toujours rire.

Merci aux patients qui ont participé à cette étude et à Francesco le statisticien pour son coup de main.

Enfin, je dédie cette thèse :

A Mamie Mesnières, qui, du haut de ses 97 ans, partage avec plaisir ses souvenirs d'amour, de voyages et de guerre. Tes conseils de vie et ton soutien fidèle à travers tes lettres ou nos coups de fil du jeudi, m'encouragent depuis mon premier jour en médecine. Merci d'être là.

A Mamie Jean, avec qui je garde en mémoire de chouettes moments au milieu des champs.

A mes grands-pères, qui auraient sûrement été fiers.

A ma mère, pour sa douceur, ses attentions, son soutien, que je ne remercie jamais assez, et pour son émotivité qu'elle ne saurait trop cacher.

A mon père, dont j'ai toujours été si fière, qui m'a transmis l'humour piquant, les plaisirs simples et le « feeling » dans la vie.

A vous deux, qui m'avez tout apporté et permis d'arriver jusqu'ici, qui m'avez toujours soutenu malgré mes mots trop crus. Vous êtes un modèle de vie réussie. C'est maintenant le moment de profiter, vous le méritez.

A ma sœur Agathe, qui le sourire aux lèvres, dans toute situation, de la Patagonie à Auzouville l'Esneval, des chantiers Hilti jusqu'à l'hôpital, brave l'inconnu sans faux bon. Malgré nos différences, je sais que je pourrai toujours compter sur toi. Je suis fière de toi et de ton parcours.

A mon parrain, ma marraine, mes oncles et tantes, et les autres, qui m'encouragent de loin.

A mes amies d'enfance, Léa et Lucile, avec qui j'ai grandi et avec qui je vais maintenant vieillir. Je garde des tonnes de souvenirs heureux à vos côtés à la campagne, et ça c'est précieux.

A Clémence, « ma femme », que je ne vois pas assez souvent mais avec qui, c'est toujours évident comme avant.

A mes copines, Liane, Jeanne, Carole, Lucie, Juliette, Popo, et Florina (désolée Florian ☺), avec qui j'ai partagé les bancs de la fac, moult soirées et goûters, des joies, des peines, et des vacances ensoleillées.

A mes copains du lycée Etienne, Niels, Arnaud, Léa, pour lesquels j'ai souvent une pensée nostalgique.

Et surtout, *A Maxime*,

« Roi de la chatonnerie », qui par sa créativité me séduit ; par sa prose m'entraîne dans un doux vertige ; par ses clowneries, de joie et d'amour me remplit ; et avec qui j'ai la chance d'être en route pour la vie. Aucun mot ne pourrait suffire à te remercier assez. Sans toi et ton soutien sans faille, ni cette thèse ni moi-même ne tiendraient aujourd'hui debout. Ce long tunnel a bien un bout. Voilà la gravité inversée, plongeons dans les nuages, et profitons enfin d'un temps plus doux, en entamant une nouvelle page.



INDEX DES TABLEAUX.....	1
INDEX DES FIGURES.....	2
INTRODUCTION.....	3
I. DEFINITIONS & CLINIQUE	4
1. <i>Migraine</i>	4
Classification et diagnostic	4
Facteurs déclenchant	7
Examens complémentaires	7
Complications.....	7
2. <i>Épilepsie</i>	8
Classification et diagnostic	8
Facteurs déclenchant	11
Examens complémentaires	11
Diagnostics différentiels.....	12
Complications.....	12
3. <i>Liens cliniques entre migraine et épilepsie</i>	13
Des facteurs déclenchant communs	13
Une pièce en trois actes	13
Le lien temporel	18
Les deux faces d'une même pièce.....	21
II. ÉPIDEMIOLOGIE.....	23
1. <i>Migraine</i>	23
Données démographiques	23
Conséquences socio-économiques	25
2. <i>Épilepsie</i>	26
Données démographiques	26
Conséquences socio-économiques	27
3. <i>Liens épidémiologiques entre migraine et épilepsie</i>	28
Des différences démographiques.....	28
Une comorbidité	28
Des conséquences plus importantes.....	29
III. PHYSIOPATHOLOGIE	31
1. <i>Migraine</i>	31
Hyperexcitabilité du cortex cérébral.....	31
Dépression corticale envahissante.....	32
Activation du système trigémino-vasculaire	32
Dysfonctionnement de l'hypothalamus et du tronc cérébral	33
2. <i>Épilepsie</i>	34
Initiation et propagation de la décharge épileptique.....	34
Mécanismes protecteurs.....	35
3. <i>Liens physiopathologiques entre migraine et épilepsie</i>	36
Une hyperexcitabilité corticale commune	36
Retentissement sur l'EEG	36
Les différents scénarios envisagés	37
IV. GENETIQUE	39
1. <i>Migraine</i>	39
Le modèle de la migraine hémiplégique familiale.....	39
Place de la génétique dans la migraine commune.....	40
2. <i>Épilepsie</i>	42

Avancée des connaissances	42
Épilepsie mendélienne	42
Épilepsie non mendélienne	43
Anomalies chromosomiques	43
3. <i>Liens génétiques entre migraine et épilepsie</i>	44
Modèles monogéniques communs	44
Facteurs génétiques communs dans la migraine et l'épilepsie	44
V. THERAPEUTIQUE	46
1. <i>Migraine</i>	46
Traitements de crises	46
Traitements de fond	48
Techniques non médicamenteuses	48
2. <i>Épilepsie</i>	49
Traitements antiépileptiques	49
Traitements non médicamenteux	50
3. <i>Liens thérapeutiques entre migraine et épilepsie</i>	51
Mesures non pharmacologiques	51
Mesures pharmacologiques	51
VII. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	56
MATERIELS ET METHODES	57
I. RECUEIL DE DONNEES	57
1. <i>Population</i>	57
Sujets migraineux et épileptiques	57
Sujets migraineux non épileptiques	57
Critères d'inclusion et d'exclusion	58
2. <i>Questionnaire</i>	58
II. CRITERES D'ÉVALUATION	60
1. <i>Critère d'évaluation principal</i>	60
2. <i>Critères d'évaluation secondaires</i>	61
Caractéristiques de l'épilepsie	61
Rôle de la Lamotrigine	61
III. ANALYSES STATISTIQUES	62
1. <i>Analyses descriptives</i>	62
2. <i>Évaluation clinique</i>	62
3. <i>Évaluation thérapeutique</i>	62
RESULTATS	64
I. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES	64
II. CARACTERISTIQUES DES MIGRAINES	66
1. <i>Age d'apparition</i>	66
2. <i>Caractéristiques cliniques</i>	66
Intensité, fréquence et durée des crises migraineuses	66
Sémiologie des migraines	67
Auras migraineuses	69
Facteurs déclenchant des migraines	71
3. <i>Prise en charge thérapeutique</i>	73
Traitement de la crise migraineuse	73
Traitement de fond de la migraine	75
4. <i>Comorbidités et altération de la qualité de vie</i>	78
Hypersensibilité à la lumière	78
Syndrome dépressif	78

Retentissement psycho-social.....	78
III. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION EPILEPTIQUE	79
1. <i>Âge d'apparition</i>	79
2. <i>Caractéristiques cliniques de l'épilepsie</i>	81
Épilepsie	81
Facteurs déclenchant	83
3. <i>Lien temporel</i>	85
4. <i>Prise en charge thérapeutique</i>	86
Traitements de fond de l'épilepsie.....	86
Lamotrigine et migraine	87
5. <i>Comorbidités et altération de la qualité de vie de l'épilepsie</i>	88
DISCUSSION	89
I. UN HERITAGE PARALLELE.....	89
II. ÉVALUATION CLINIQUE	91
III. ÉVALUATION DES PRATIQUES	96
IV. RETENTISSEMENT PSYCHO-SOCIAL.....	98
V. LIMITES ET PERSPECTIVES	99
CONCLUSION.....	99
ANNEXES.....	100
BIBLIOGRAPHIE	106
RESUME	115

Index des tableaux

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DIFFERENTIELLES ENTRE AURA MIGRAINEUSE ET EPILEPTIQUE.....	17
TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DES SUJETS MIGRAINEUX EPILEPTIQUES ET NON EPILEPTIQUES	65
TABLEAU 3 : FREQUENCE ET DUREE DES MIGRAINES	67
TABLEAU 4 : CARACTERISTIQUES DES AURAS MIGRAINEUSES	70
TABLEAU 5 : TRAITEMENTS ACTUELS DE CRISE MIGRAINEUSE	74
TABLEAU 6 : TRAITEMENTS DE FOND ANTIMIGRAINEUX ACTUELS	76
TABLEAU 7 : TRAITEMENTS DE FOND ANTIMIGRAINEUX ESSAYES DANS LE PASSE.....	77
TABLEAU 8 : LIEN TEMPOREL ENTRE CRISES DE MIGRAINE ET D'EPILEPSIE CHEZ LES SME.....	85
TABLEAU 9 : TRAITEMENTS ANTIEPILEPTIQUES CHEZ LES SME.....	86

Index des figures

FIGURE 1 : ÉVOLUTION DU SCOTOME VISUEL EN FONCTION DU TEMPS (EN MINUTES). K LASHLEY. "PATTERNS OF CEREBRAL INTEGRATION INDICATED BY SCOTOMAS OF MIGRAINE" ARCHIVE OF NEUROLOGY AND PSYCHIATRY, 1941	6
FIGURE 2 : CLASSIFICATION 2017 DE L'ÉPILEPSIE PAR L'ILAE	9
FIGURE 3 : TYPES DE CRISES : MODIFIÉ À PARTIR DE LA CLASSIFICATION 2017 DE L'ILAE	11
FIGURE 4 : PRÉVALENCE ET DISTRIBUTION TEMPORELLE DES CÉPHALÉES ET MIGRAINES AU SEIN DES SUJETS ÉPILEPTIQUES	18
FIGURE 5 : NOMBRES D'ANNÉES VECUES AVEC UN HANDICAP (YLD) LIÉ À LA MIGRAINE ET LA CÉPHALÉE DE TENSION	24
FIGURE 6 : PRÉVALENCE GLOBALE DE LA MIGRAINE (A) ET DES CÉPHALÉES DE TENSION (B) EN FONCTION DE L'ÂGE ET DU SEXE	24
FIGURE 7 : PRÉVALENCE GLOBALE DE L'ÉPILEPSIE IDIOPATHIQUE EN FONCTION DE L'ÂGE ET DU SEXE	26
FIGURE 8 : NOMBRE D'ANNÉES DE VIE AVEC UN HANDICAP (YLDs) OU PERDUES (YLLs) POUR 100 000 PERSONNES DUES À UNE ÉPILEPSIE IDIOPATHIQUE EN FONCTION DE L'ÂGE, SELON « GBD » 2016.....	27
FIGURE 9 : INCIDENCE DE LA MIGRAINE ET DE L'ÉPILEPSIE	28
FIGURE 10 : RELATION ENTRE LA DÉPRESSION CORTICALE ENVAHISSANTE ET L'ACTIVATION DU SYSTÈME TRIGEMINO-VASCULAIRE	33
FIGURE 11 : DÉSÉQUILIBRE ENTRE LIBÉRATION ET RECAPTURE DU GLUTAMATE DANS LA MHF	40
FIGURE 12 : SPECTRE GÉNÉTIQUE DE LA MIGRAINE.....	41
FIGURE 13 : STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DU TRAITEMENT DE CRISE MIGRAINEUSE	47
FIGURE 14 : MODE D'ACTION PRINCIPAL DES ATE.....	50
FIGURE 15 : MÉCANISMES D'ACTION DES ANTIEPILEPTIQUES	53
FIGURE 16 : ILLUSTRATION TEMPORELLE DES MIGRAINES INTER-ICTALES (EN GRIS) ET PERI-ICTALES (EN ROUGE)	59
FIGURE 17 : DURÉE D'UNE MIGRAINE SANS TRAITEMENT DE CRISE	66
FIGURE 18 : CARACTÉRISTIQUES SEMIOLOGIQUES DES MIGRAINES	68
FIGURE 19 : AURAS MIGRAINEUSES	69
FIGURE 20 : FACTEURS DÉCLENCHANTS DES MIGRAINES	72
FIGURE 21 : UTILISATION DES TRAITEMENTS DE CRISE MIGRAINEUSE	74
FIGURE 22 : TRAITEMENTS DE FOND ANTIMIGRAINEUX.....	75
FIGURE 23 : ÂGES D'APPARITION DE LA MIGRAINE ET DE L'ÉPILEPSIE AU SEIN DE NOS 2 GROUPES	79
FIGURE 24 : ÂGE D'APPARITION DE LA MIGRAINE ET DE L'ÉPILEPSIE CHEZ LES SME.....	80
FIGURE 25 : TYPE (A) ET ÉTIOLOGIE (B) DE L'ÉPILEPSIE CHEZ LES SME.....	82
FIGURE 26 : FRÉQUENCE DES CRISES D'ÉPILEPSIE CHEZ LES SME	82
FIGURE 27 : FACTEURS DÉCLENCHANTS DES CRISES DE MIGRAINE (EN ROUGE) ET D'ÉPILEPSIE (EN VERT) CHEZ LES SME	84
FIGURE 28 : EFFET DE LA LAMOTRIGINE SUR LES MIGRAINES.....	87

Introduction

Fréquentes et ubiquitaires, la migraine et l'épilepsie sont deux pathologies chroniques du système nerveux central (SNC) qui se manifestent de manière paroxystique. Un interrogatoire détaillé permet généralement à lui seul de les distinguer et d'en faire le diagnostic positif. Toutefois, il n'est pas rare que des manifestations cliniques proches voire identiques, ou associées, complexifient et interrogent cette distinction. Cette porosité, décrite dès le début du XX^{ème} siècle par Gowers, soulève encore de nombreuses questions concernant leurs liens (1).

« Some surprise may be felt that migraine is given a place in the borderland of epilepsy, but the position is justified by many relations and among them by the fact the two maladies are sometimes mistaken, and more often their distinction is difficult. » W.R. Gowers

Plusieurs points communs sont observés tant sur le plan clinique, épidémiologique, physiopathologique et génétique, que thérapeutique (2,3). Une comorbidité entre ces deux pathologies est soulignée avec, d'un côté, une incidence plus élevée de l'épilepsie chez les sujets migraineux, particulièrement avec aura (4), et de l'autre, une fréquence accrue de migraine chez les sujets épileptiques (5,6). Les deux pathologies partagent globalement un bon pronostic, cependant leurs conséquences socio-économiques et psychologiques notables en font des problématiques de santé publique.

I. Définitions & clinique

1. Migraine

La céphalée migraineuse typique est d'apparition progressive, de topographie unilatérale, prédominant dans les régions orbitaire ou temporale, souvent à bascule d'une crise à l'autre, de caractère pulsatile, d'intensité modérée à sévère et aggravée par l'effort physique. Elle est accompagnée de symptômes digestifs, d'une photophobie, phonophobie et/ou osmophobie, mais également d'une asthénie marquée, de troubles de l'humeur, et de sensations vertigineuses. La fréquence des crises est variable d'un individu à l'autre, allant d'un mode épisodique, jusqu'à la migraine chronique, définie par des céphalées chroniques quotidiennes (céphalée ≥ 15 jours par mois depuis ≥ 3 mois) dont au moins 8 jours avec des caractéristiques migraineuses (7).

Classification et diagnostic

On distingue deux types de migraines : les migraines avec aura (MAA) et sans aura (MSA). Leur diagnostic est clinique, défini par l'IHS (International Headache Society) au sein de la 3^{ème} édition de la classification internationale des céphalées (ICHD-3) publiée en 2018 (8) :

Migraine sans aura

- A. Au moins 5 crises répondant aux critères B-D
- B. Crises de céphalée durant 4 à 72 heures (sans traitement ou avec traitement inefficace)
- C. Céphalée ayant au moins deux des quatre caractéristiques suivantes :
 - 1. Topographie unilatérale
 - 2. Type pulsatile
 - 3. Intensité douloureuse modérée ou sévère
 - 4. Aggravée par ou entraînant l'évitement de l'activité physique de routine (*par ex.*, marche ou montée des escaliers)
- D. Durant la céphalée, au moins l'un des symptômes suivants :
 - 1. Nausées et/ou vomissements
 - 2. Photophobie et phonophobie
- E. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3

Migraine avec aura

- A. Au moins 2 crises répondant aux critères B et C
- B. Au moins un symptôme entièrement réversible d'aura :
 - 1. Visuel
 - 2. Sensitif
 - 3. Parole et/ou langage
 - 4. Moteur
 - 5. Tronc cérébral
 - 6. Rétinien
- C. Au moins trois des six caractéristiques suivantes :
 - 1. Au moins un symptôme d'aura se développe progressivement sur ≥ 5 minutes
 - 2. Deux ou plusieurs symptômes d'aura surviennent successivement
 - 3. Chaque symptôme d'aura dure 5 à 60 minutes
 - 4. Au moins un symptôme d'aura est unilatéral
 - 5. Au moins un symptôme d'aura est positif
 - 6. L'aura est accompagnée, ou suivie dans les 60 minutes, d'une céphalée
- D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3

Si les critères (A, B, C, D, E) décrits ci-dessus sont remplis, on parle de migraine stricte. Si les critères sont remplis sauf un, on entre dans le cadre d'une migraine probable.

Une aura correspond à un trouble neurologique focal stéréotypé d'apparition progressive et totalement réversible, témoignant d'un dysfonctionnement transitoire des neurones du cortex ou du tronc cérébral. Chaque aura, participant à une « marche migraineuse », accompagne ou est suivie dans l'heure par une céphalée migraineuse. Il en existe plusieurs types, constitués de symptômes neurologiques « positifs » plutôt que « négatifs », évoluant sur 5 à 60 minutes, et pouvant se succéder (9).

- **L'aura visuelle** - 90% des auras - se manifeste par un scotome scintillant (8 à 10 éclairs par seconde, se propageant dans le champ visuel de façon centrifuge ou centripète, à la vitesse de 2 à 3 mm par minute) ou des phosphènes, des « zig-zags » lumineux, voire une hémianopsie latérale homonyme (*Figure 1*). Plus rarement, elle peut paraître colorée, ou former une hallucination visuelle plus complexe. Sa nature dépend des zones corticales occipitales impliquées (10). L'aura visuelle concerne 20% des migraineux.
- **L'aura sensitive** - 30% des auras - est responsable de paresthésies unilatérales à prédominance chéiro-orale, et parfois de déficits sensitifs (hypoesthésie ou anesthésie). Chez l'enfant et rarement l'adulte, il peut exister un trouble de perception du schéma

corporel, avec impression de dysmorphie (membres trop longs, trop courts ou absents), nommé syndrome d'Alice au pays des merveilles.

- **L'aura aphasique** - 18% des auras - est dominée par un manque du mot, des paraphrasies isolées, ou des troubles de la lecture, et moins fréquemment des troubles de compréhension.
- **L'aura du tronc cérébral** - plus rare - se compose de symptômes variés correspondant aux fonctions de ses différentes structures : dysarthrie, vertige, acouphène, hypoacousie, diplopie, ataxie, trouble de la conscience.

Seules les auras visuelles, sensitives et aphasiques sont considérées comme des auras typiques. De plus, une aura n'est pas toujours associée à une céphalée.

Chez un même patient, MSA et MAA peuvent coexister. Par convention, dans les études épidémiologiques et cliniques, un migraineux sans aura n'a que des crises de MSA, et un migraineux avec aura a soit des MAA et MSA en alternance, soit uniquement des MAA.

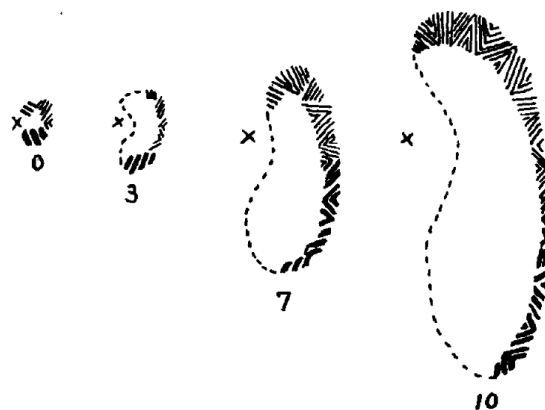


Figure 1 : Évolution du scotome visuel en fonction du temps (en minutes). K Lashley. "Patterns of cerebral integration indicated by scotomas of migraine" *Archive of Neurology and Psychiatry*, 1941

Une crise migraineuse peut être précédée dans les 48 à 72 heures de **prodromes**, dont l'origine hypothalamique a été montrée, pouvant toucher différentes sphères (11) :

- Neuropsychologique : troubles de concentration, modification de l'humeur, irritabilité, somnolence, insomnie, asthénie, bâillement, difficultés d'élocution
- Sensorielle : intolérance à la lumière, au bruit, aux odeurs
- Digestive : faim impérieuse, nausées, constipation, diarrhée
- Générale : sensation de soif, froid, polyurie, raideur cervicale

Il existe également des **post-dromes** pouvant se prolonger jusqu'à 48h après une migraine (asthénie, difficultés intellectuelles, dysthymie, vertiges, raideur cervicale).

Facteurs déclenchant

De multiples facteurs déclenchant des migraines ont été identifiés, sans qu'aucun ne soit nécessaire ou suffisant pour provoquer une crise. Ils sont dominés par les changements de rythme, ou d'états interne ou externe :

- Psychologiques : émotion, stress ou « détente post stress »
- Environnementaux : lumière vive, odeurs, aliments, climat, altitude
- Durée de sommeil : dette ou excès
- Hormonaux : taux d'œstrogènes
- Autres : traumatismes crâniens bénins, etc...

Examens complémentaires

Bien que le diagnostic soit clinique, des examens complémentaires tels qu'une imagerie cérébrale, et éventuellement une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR), peuvent être nécessaires en cas d'atypie : antécédent de pathologie neurologique, céphalée chronique quotidienne, aura atypique, anomalie de l'examen clinique ou modification des caractéristiques habituelles de la crise.

Ces éléments peuvent traduire une migraine secondaire à une lésion du SNC, aigue (accident vasculaire cérébral (AVC), dissection artérielle, thrombose veineuse cérébrale, hémorragie méningée, méningite) ou chronique (malformation artério-veineuse, tumeurs, CADASIL, MELAS...).

Complications

Les complications d'une crise de migraine comprennent l'état de mal migraineux (crise persistant > 72 heures), l'aura persistante sans infarctus cérébral, l'infarctus cérébral migraineux, mais aussi la **crise d'épilepsie** (12).

2. Épilepsie

L'épilepsie se définit par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales qu'elles engendrent. La pathologie évolue par crises, correspondant à la survenue de manifestations liées à l'activité excessive et synchrone d'un réseau de neurones corticaux et/ou cortico-sous-corticaux.

De début et fin brusque, une crise d'épilepsie survient de manière imprévisible, transitoire et stéréotypée chez un même individu. La symptomatologie dépend du siège de la décharge initiale, de la rapidité de son extension, ainsi que de sa propagation au sein du réseau neuronal. Une crise peut débuter par une aura, et est souvent suivie d'une période post-critique (altération de la conscience, déficit neurologique transitoire).

Classification et diagnostic

Le diagnostic d'épilepsie requiert la survenue de 2 crises épileptiques non provoquées à plus de 24 heures d'intervalle, ou d'une crise unique associée à un risque de récurrence d'au moins 60% à 10 ans, soit ≥ 1 élément parmi :

- La présence d'anomalies paroxystiques à l'électroencéphalogramme (EEG)
- L'existence d'une lésion cérébrale épileptogène susceptible d'expliquer les symptômes
- L'existence d'un trouble neuro-développemental préexistant

La ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) a élaboré en 2017 un nouveau système de classification de l'épilepsie (13) (*Figure 2*) :

- Premier niveau : **les crises** sont classées en 3 types selon leur manifestation initiale : focale, généralisée ou inconnue.
- Second niveau : **le type d'épilepsie** est réparti en 4 catégories : épilepsie focale, épilepsie généralisée, épilepsie focale et généralisée combinées, ou épilepsie inconnue.
- Troisième niveau : **le syndrome épileptique** est établi en fonction de l'âge de début, du type de crise, des anomalies EEG, de l'examen neurologique et des tests neuropsychologiques en inter crise.

Enfin, cette nouvelle classification met également en avant **les différentes comorbidités** associées, qu'elles soient neurologiques ou psychiatriques.

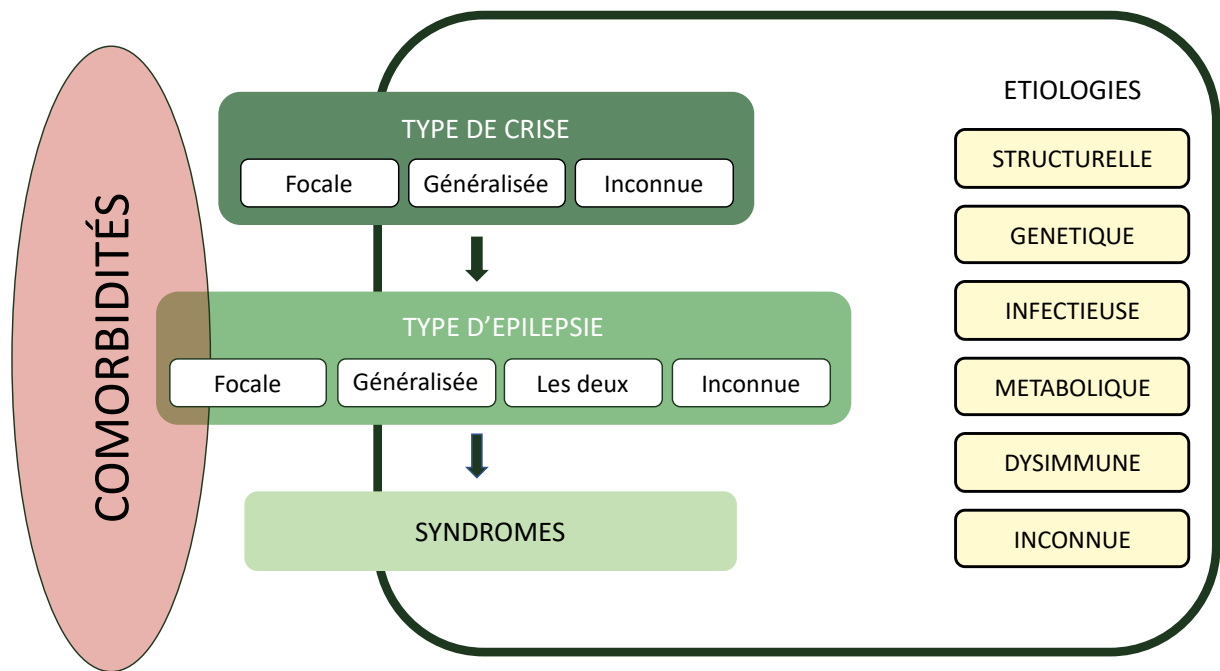


Figure 2 : Classification 2017 de l'épilepsie par l'ILAE

La crise épileptique présente un caractère protéiforme sur le plan clinique et étiologique, allant de causes **structurelles** (acquises, comme une séquelle d'AVC, un traumatisme crânien (TC), une tumeur ; ou constitutionnelles comme les malformations de développement cortical), **génétiques**, **infectieuses** (neurocysticercose, tuberculose, VIH, paludisme, toxoplasmose...), **métaboliques**, **auto-immunes** à **inconnues**.

a) Les crises focales

Une crise focale se manifeste par des signes de localisation neurologique traduisant la perturbation fonctionnelle des zones corticales impliquées dans la décharge épileptique. Elle peut être motrice ou non-motrice (sensitive, sensorielle, cognitive, émotionnelle, végétative, ou responsable d'une altération de la réponse de l'individu à son environnement), s'accompagner d'une altération de la conscience, et entraîner une bilatéralisation (généralisation secondaire). La symptomatologie varie en fonction des régions cérébrales impliquées :

- **Crise temporale** : La crise débute souvent par une aura viscéro-sensitive (sensation de chaleur épigastrique ascendante), affective (peur) en cas d'origine amygdalienne, ou par un état de rêve éveillé (sensation de déjà-vu, déjà vécu) en cas d'origine hippocampique. Ces premiers signes sont suivis de manifestations neuro-végétatives (pâleur, frissons, nausée...), d'automatismes oro-alimentaires, gestuels, puis d'une confusion post critique. En fonction de l'hémisphère atteint, une altération du langage peut être constatée.

- **Crise insulaire** : La crise insulaire se compose de manifestations végétatives et souvent douloureuses (hypersalivation, sensation génito-urinaire, respiratoire, digestive, sensation de constriction laryngée), de paresthésies.
- **Crise frontale** : Elle peut s'exprimer par des stéréotypies gestuelles, verbales, des modifications de la mimique, des manifestations émotionnelles, ou une impression de pensée forcée.
- **Crise pariétale** : Elle se constitue de signes sensitifs (paresthésies, sensations douloureuses), d'illusions visuelles (macropsie, micropsie, métamorphopsie, illusion de déplacement), d'hallucinations gustatives, et en cas de propagation au lobe frontal, de signes moteurs (gyration du corps, posture dystonique).
- **Crise occipitale** : Elle est responsable d'hallucinations visuelles élémentaires (monochromes ou colorées, flashes lumineux, formes géométriques, voire amaurose) et de manifestations oculo-cloniques. Ces hallucinations visuelles peuvent être plus complexes (objets, animaux, scènes) si la décharge s'étend vers les régions temporales. En cas d'extension pariétale, il s'agit plutôt d'illusions (métamorphopsie, palinopsie...). Ces crises sont souvent associées à des céphalées et à une photosensibilité. En post critique, une hémianopsie latérale homonyme n'est pas exceptionnelle.

b) Les crises généralisées

Une crise généralisée peut être motrice ou non motrice :

- **Motrice**
 - ⇒ **Avec trouble de la conscience** : crise généralisée tonico-clonique, composée des 3 phases : tonique, clonique, et post-critique, succédant la perte de conscience.
 - ⇒ **Sans trouble de conscience** : constituée par les crises myocloniques.
- **Non motrice**

Les absences sont responsables d'une rupture de contact avec arrêt de l'activité en cours, fixité du regard durant quelques secondes.

c) Les crises d'origine inconnue

En cas de symptômes mal définis, la crise peut être étiquetée d'origine inconnue (*figure 3*).

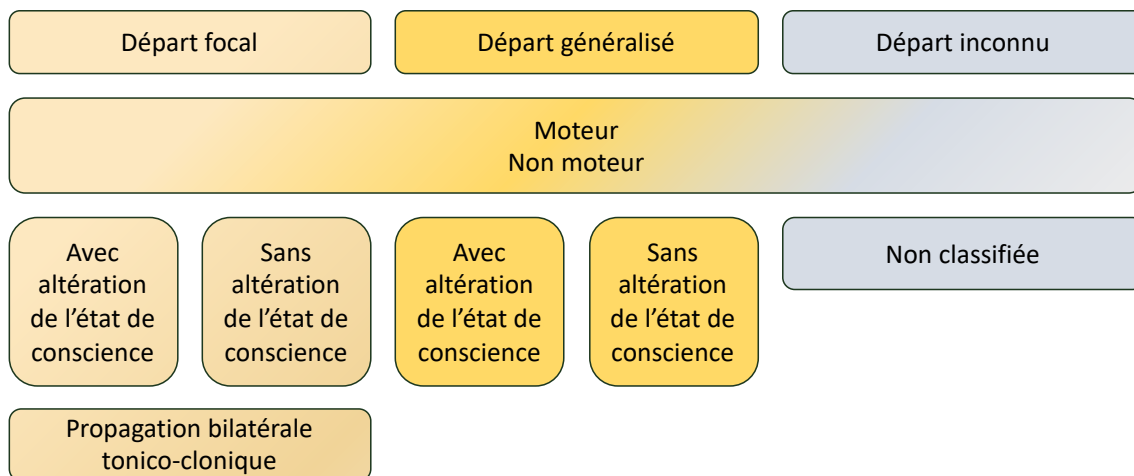


Figure 3 : Types de crises : modifié à partir de la classification 2017 de l'ILAE

Facteurs déclenchant

Indépendamment de leur étiologie, les crises d'épilepsie partagent de nombreux facteurs déclenchants abaissant le seuil épileptogène :

- Intrinsèques : fatigue, stress, hyperventilation, fièvre, troubles ioniques...
- Extrinsèques : stimuli visuels, certains médicaments (antalgiques, antidépresseurs antibiotiques...), alcool, drogues.

Il existe également des épilepsies dans lesquelles les crises sont déclenchées, ou favorisées, par un stimulus spécifique. C'est le cas des épilepsies réflexes et de l'épilepsie photosensible. Dans cette dernière, l'EEG met en évidence des pointes ou pointes-ondes généralisées lors de la stimulation lumineuse intermittente (SLI). La photosensibilité concerne 5% des épilepsies généralisées, est d'origine génétique, et prédomine chez les femmes.

Examens complémentaires

Le diagnostic d'épilepsie repose sur un faisceau d'arguments anamnestiques (antécédents, circonstances de survenue) et cliniques. Le bilan complémentaire minimal comporte une imagerie cérébrale (IRM cérébrale 3 Tesla) et un EEG. Des investigations complémentaires (analyse du LCR, imagerie fonctionnelle, bilan neuropsychologique, bilan métabolique voire génétique) peuvent être nécessaires dans certains cas.

Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels des crises généralisées sont représentés par les syncopes convulsivantes et les crises non épileptiques psychogènes (CNEP).

Ceux des crises focales sont le malaise hypoglycémique, l'accident ischémique transitoire, mais également, l'**aura migraineuse**.

Complications

Les principales complications des crises d'épilepsie sont :

- Les traumatismes : crâniens, luxations d'épaule, accidents de la voie publique
- Les troubles cardio-respiratoires : asystolies, morts subites (SUDEP).
- L'état de mal épileptique défini par la succession de crises subintrantes sans retour à la conscience, ou par une durée prolongée de la crise (≥ 30 minutes en cas de crise généralisée), mettant en jeu le pronostic vital.

La pharmaco-résistance (persistance de crises malgré l'essai d'au moins 2 antiépileptiques appropriés, bien tolérés, à un dosage et pendant une durée adéquates) concerne un tiers des épilepsies (notamment focales), et entraîne un retentissement cognitif, social, et psychologique majeur.

3. Liens cliniques entre migraine et épilepsie

La migraine et l'épilepsie reposent sur un trépied clinique associant :

- Une évolution paroxystique par crises
- Un diagnostic reposant essentiellement sur des caractéristiques sémiologiques spécifiques (définies par l'IHS et l'ILAE)
- Un retour à l'état neurologique de base entre les crises

Des facteurs déclenchant communs

Des facteurs communs, intrinsèques ou extrinsèques, sont inducteurs de crises dans ces deux pathologies.

- La dette de sommeil, la fatigue, les facteurs émotionnels, et les dysglycémies sont des éléments déclencheurs classiques, à travers une action libératrice de glutamate majorant l'excitabilité corticale.
- L'alcool, fréquemment accusé d'activer les migraines, est pourvoyeur de crises d'épilepsie en cas d'usage abusif, par l'augmentation du nombre de récepteurs au glutamate, abaissant ainsi le seuil épiléptogène. Lors d'une intoxication chronique, des crises convulsives vont également survenir en cas de sevrage, en raison de son rôle agoniste GABAergique (14).
- Les stimuli visuels présents dans la vie quotidienne (télévision, stroboscope, scintillement du soleil à travers les arbres), sont susceptibles de déclencher des crises de migraine, notamment avec aura visuelle, et d'épilepsie, dans l'épilepsie photosensible.
- Les facteurs hormonaux influencent les crises dans l'épilepsie et la migraine cataméniales.

Une pièce en trois actes

Les crises de migraine et d'épilepsie sont classiquement constituées de 3 phases, bien qu'inconstantes (15).

a) La phase pré-ictale ou prodromale

Survenant de 24 heures à 30 minutes avant une crise d'épilepsie, et estimés à une prévalence de 21%, des prodromes comprenant anxiété, troubles de l'humeur, dysphorie, asthénie, troubles du sommeil, perturbation du langage, sentiment d'étrangeté, nausées, sont superposables à ceux de la migraine (16).

b) La phase ictale

Les crises d'épilepsie et de migraine peuvent être précédées d'auras (*Tableau 1*). Dans les deux pathologies, ces troubles neurologiques transitoires sont d'apparition progressive, partagent un caractère stéréotypé, et peuvent être multiples (17).

Cependant, auras épileptiques et migraineuses se distinguent fréquemment sur certains points :

- La durée des manifestations : de quelques secondes à quelques minutes pour l'aura épileptique, contre quelques minutes à plusieurs heures pour l'aura migraineuse.
- La fréquence : plus importante dans l'épilepsie.
- La nature des manifestations : symptômes productifs et subjectifs dans l'aura épileptique contre symptômes parfois déficitaires et objectifs dans l'aura migraineuse.

• **Manifestations visuelles**

Les manifestations visuelles de la migraine et de l'épilepsie occipitale sont proches et leur distinction peut être difficile (notamment dans la population pédiatrique) (18).

Les hallucinations visuelles retrouvées dans l'épilepsie occipitale sont plus souvent constituées de phosphènes colorés et circulaires. Elles peuvent être associées à un déficit visuel controlatéral à la zone épileptogène, et être suivies de clonies oculaires.

→ En cas de propagation supra sylvienne de la décharge, la crise d'épilepsie peut se traduire par des illusions visuelles avec transformation de la perception visuelle de l'environnement (macropsie, micropsie, téléopsie). Ces dernières sont également décrites dans l'aura migraineuse, et appelées « syndrome d'Alice au pays des merveilles » (15,19).

→ En cas de propagation infra sylvienne de la décharge, ces manifestations peuvent être plus complexes avec des hallucinations sous la forme d'objets, de personnages ou de scènes. Elles peuvent ne constituer qu'un des symptômes d'une crise plus riche comportant un trouble de conscience, ou être vécues comme un rêve (sémiologie temporelle). Les crises palinopsiques avec re-duplication hallucinatoire d'une perception visuelle antérieure sont rares. Dans la migraine, il peut exister des palinopsies, mais elles sont plutôt illusionnelles (images fantômes).

Dans la migraine et l'épilepsie, les illusions visuelles sont toujours perçues comme anormales par le sujet et critiquées comme telles. Dans l'épilepsie, l'aura est souvent suivie d'autres symptômes sensoriels ; alors que nausées, vomissements, photo-phonophobie font suite à l'aura migraineuse.

Afin de différencier épilepsie occipitale et aura visuelle migraineuse, il est important de recueillir les antécédents, la prédominance nocturne, d'éventuels prodromes et leur nature, le mode d'installation, l'évolution des symptômes, la sémiologie précise, les symptômes associés, et la **durée** du phénomène. Cette dernière apparaît comme l'élément discriminant le plus puissant, avec une médiane de 56 secondes dans l'épilepsie, contre 20 minutes dans la migraine. Ainsi, un cut-off à 5 minutes permet de différencier aura visuelle épileptique et migraineuse avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 92% (20).

- **Manifestations sensitives**

Crises d'épilepsie somato-sensitives et auras sensitives migraineuses partagent des symptômes communs (paresthésies, hypoesthésie), de survenue progressive, stéréotypée et transitoire.

Dans la migraine, l'aura sensitive se présente sous la forme de paresthésies débutant typiquement à la main et s'étendant progressivement le long du membre supérieur jusqu'à l'épaule puis à l'hémiface voire à l'hémilangue durant 10 à 15 minutes.

Dans l'épilepsie, le phénomène est plutôt décrit comme une brûlure, une crampe, une douleur électrique ou lancinante et se caractérise par une durée brève (quelques secondes).

Là encore, la durée des manifestations apparaît comme un élément discriminant fort.

- **Manifestations aphasiques**

L'aphasie fait partie des aura migraineuses typiques, et constitue également un symptôme classique des crises temporales.

- **Manifestations sensorielles**

L'audition est impliquée dans les deux pathologies, sous forme d'hallucinations auditives élémentaires ou complexes dans l'épilepsie ; et plus fréquemment d'une phonophobie associée, ou comme facteur déclenchant dans la migraine.

L'olfaction et le goût peuvent également être perturbés au cours d'une aura migraineuse ou d'une crise épileptique insulaire ou temporale avec notamment une cacosmie (21).

- **Manifestations digestives**

La sphère digestive est elle aussi souvent impliquée, avec notamment les vomissements, accompagnant fréquemment l'épilepsie et la migraine chez l'enfant. Dans l'épilepsie temporale, les manifestations viscéro-sensitives intéressent la zone épigastrique sous forme d'une pesanteur ou de douleurs comparables à celles décrites au cours d'une migraine (22,23).

- **Autres manifestations**

Des phénomènes **moteurs** déficitaires sont retrouvés au cours de la migraine hémiplegique (MH) et dans les phases critique ou post-critique de l'épilepsie focale (paralysie de Todd).

Un syndrome **vestibulaire** peut survenir dans les auras du tronc cérébral d'origine migraineuse comme dans les épilepsies temporo-pariétales.

Des troubles **psychiatriques** tels qu'une confusion, des symptômes psychotiques, ou anxio-dépressifs, peuvent exceptionnellement précéder ou accompagner une migraine (24). Dans l'épilepsie, ces signes se retrouvent sous forme d'aura (souvent associées à des sensations de déjà-vu, déjà-vécu, sensation étrange, état de rêve...) ou dans la phase post-critique. La migraine confusionnelle, rare, peut elle aussi, faire évoquer la phase post-critique d'une épilepsie.

Enfin, l'aura épileptique se manifeste parfois sous forme d'une **céphalée** pouvant présenter les critères de migraine.

- **Altération de la conscience**

Habituellement préservée au cours d'une migraine, la conscience est souvent altérée à des degrés variables dans l'épilepsie. Cependant, l'aura du tronc cérébral peut se traduire par des troubles de vigilance, la rendant peu différenciable d'une crise focale avec altération de la conscience ou d'un état post-critique.

	Migraine	Épilepsie
Durée	15 – 60 minutes	< 1 minute
Manifestations visuelles		
Couleur	Noires et blanches	Blanches ou colorées
Forme	Zig-zag	Circulaires ou complexes
Localisation	Centripète ou centrifuge	Périphérique
Manifestations sensitives	Paresthésies ou hypoesthésie	Paresthésies ou dysesthésies
Manifestations aphasiques	Rares	Communes
Manifestations sensorielles		
Olfactives	Rares	Fréquentes
Auditives	Phonophobie	Hallucinations
Autres		
Déjà vu	Rare	Fréquente
Altération de conscience	Rare	Fréquente
Symptômes digestifs	Nausées, vomissements	Gêne épigastrique ascendante

Tableau 1 : Caractéristiques différentielles entre aura migraineuse et épileptique

Inspiré de « *Epilepsy and migraine* » Bigal et al, 2003 et « *Visual auras in Epilepsy and Migraine – An analysis of clinical characteristics* » Hartl et al, 2017

- **Les formes cliniques frontières**

L'épilepsie réflexe du lobe occipital, chez l'enfant, est à la frontière entre épilepsie bénigne à pointes occipitales et épilepsie idiopathique photosensible. Déclenchée par un stimulus visuel, elle débute par des hallucinations élémentaires, est suivie de vomissements, céphalées prolongées, et peut se généraliser secondairement. Son diagnostic différentiel est la migraine.

Le syndrome de Panayiotopoulos ou épilepsie bénigne de l'enfant avec paroxysmes occipitaux, caractérisé par des crises focales plutôt nocturnes comportant de nombreux signes autonomiques (nausée, vomissement, pâleur, tachycardie, troubles gastro-intestinaux), et des hallucinations visuelles, est suivi de céphalées d'allure migraineuse post critiques. Ce tableau peut donc être confondu avec une migraine. L'EEG met en évidence des décharges épileptiques, souvent à type d'activité thêta rythmique surchargée de pointes et rythmes rapides dans les régions occipitales (25).

Les syndromes épisodiques rattachés à la migraine de l'enfant (aussi possibles chez l'adulte) se présentent sous la forme de phénomènes paroxystiques, d'occurrence périodique. Parmi eux, les vomissements cycliques, la migraine abdominale, le vertige paroxystique bénin, le torticolis paroxystique bénin, ont été validés dans l'ICHD-3 comme une expression précoce de la migraine (21). Ils peuvent en effet évoluer vers une maladie migraineuse, ou vers un autre syndrome épisodique, une **épilepsie**, ou disparaître sans autre expression clinique.

c) La phase post-ictale ou post-dromale

Ces deux troubles neurologiques paroxystiques sont classiquement suivis d'une période dysphorique, de fatigue ou de lassitude, de troubles de l'attention, voire d'une céphalée de tension. D'autre part, toutes deux peuvent se compliquer d'états de mal caractérisés par la répétition des crises.

Le lien temporel

Un lien temporel entre céphalée (notamment migraineuse) et épilepsie est décrit (26) (figure 4):

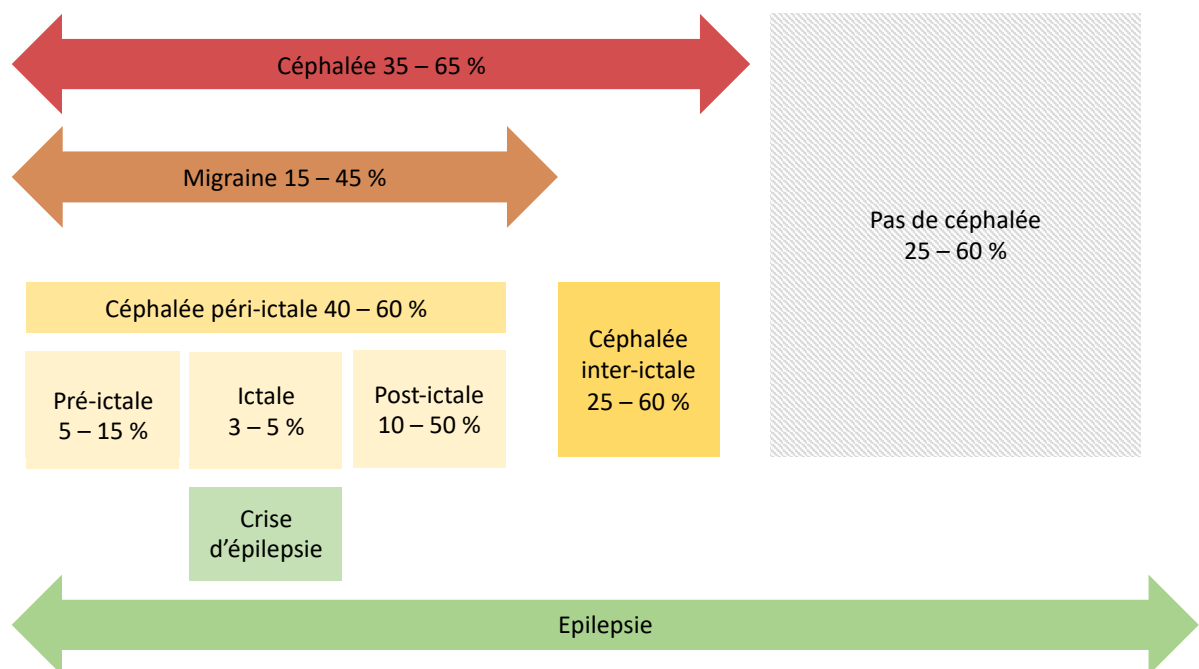


Figure 4 : Prévalence et distribution temporelle des céphalées et migraines au sein des sujets épileptiques

Modifié à partir de "Migraine and Epilepsy : A Focus on Overlapping Clinical Pathophysiological, Molecular, and Therapeutics Aspects" Bianchin et al, 2010

a) Céphalée pré-ictale

Décrite comme une céphalée survenant dans l'heure précédant une crise d'épilepsie, la présence d'un intervalle libre entre la céphalée et la crise d'épilepsie confirme sa nature pré-ictale. Dans le cas inverse, seule l'absence ou la présence d'une décharge épileptique débutant en même temps que la migraine permet de classer la céphalée comme pré-ictale ou ictale.

Le terme de « migrালেpsie » définissant une crise d'épilepsie survenant pendant ou après une crise migraineuse, moins utilisé aujourd'hui, est peut-être abusivement employé, notamment dans des tableaux d'épilepsie occipitale (27).

L'ICHD-3 propose une définition de la crise épileptique déclenchée par une aura migraineuse, dont les critères sont les suivants :

- A. Crise épileptique répondant aux critères diagnostiques de l'un des types de crise épileptique.
- B. Survenant chez un patient atteint de MAA, pendant ou dans l'heure qui suit une crise de MAA.
- C. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic.

Les caractéristiques et la durée de l'aura migraineuse sont importantes à préciser afin de la différencier d'une aura épileptique. L'association de l'épilepsie avec la MSA n'a toujours pas été démontrée mais plusieurs cas ont été décrits (28).

b) Céphalée ictale

La céphalée ictale, anciennement nommée « hemicrania epileptica », correspond à l'aura épileptique et fait partie intégrante de la crise d'épilepsie. Le début et la fin de la céphalée ictale coïncident avec les limites des figures épileptiques (diffuses ou focales) à l'EEG. Elle dure de quelques secondes à quelques minutes, et cède immédiatement après administration intraveineuse d'antiépileptiques (benzodiazépines) (28).

Décrite par Young and Blume (29), la céphalée ictale est d'allure migraineuse, ipsilatérale ou controlatérale à la décharge épileptique.

Elle fait l'objet de critères ICHD-3 :

- A. Toute céphalée répondant au critère C
- B. Le patient a une crise d'épilepsie focale
- C. Lien de causalité démontré par les deux éléments suivants :
 - 1. La céphalée s'est développée simultanément avec le début de la crise focale
 - 2. L'un des éléments suivants ou les deux :
 - a) Ipsilatérale à la décharge per-critique
 - b) Amélioration significative ou disparition immédiate après la fin de la crise focale
- D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

La céphalée ictale, comme la céphalée migraineuse, peut être précédée d'une aura visuelle et être précipitée par des stimulations lumineuses. D'autres manifestations épileptiques (notamment dysautonomiques) peuvent cependant s'ajouter au tableau clinique. En cas de céphalée épileptique isolée ou pure, seul l'EEG permet de donner le diagnostic.

Ces céphalées ictales sont probablement sous diagnostiquées. Toutefois, l'enregistrement EEG ne doit pas être utilisé en routine dans le cadre d'une migraine, mais peut être discuté en cas de céphalée prolongée ne répondant pas aux traitements antimigraineux habituels, particulièrement chez l'enfant chez qui l'épilepsie occipitale peut être démasquée (30,31).

c) Céphalée post-ictale

La céphalée post-ictale est définie par son apparition dans les 3 heures après une crise d'épilepsie et peut persister jusqu'à 72 heures. Elle peut remplir les critères de migraine et est fréquente après une crise généralisée tonico-clonique ou une crise focale temporale avec altération de la conscience (26).

d) Céphalée inter-ictale

Si la céphalée inter-ictale n'a pas de rapport temporel avec la crise d'épilepsie, elle témoigne d'une comorbidité entre les deux pathologies.

Les deux faces d'une même pièce

Crise migraineuse et épileptique peuvent être symptomatiques d'une même pathologie (32) :

- **La migraine hémiplégique**

La migraine hémiplégique (MH) se caractérise par une aura sévère et prolongée avec déficit moteur unilatéral transitoire, généralement associé à d'autres auras typiques (visuelle, sensitive, aphasique), durant au moins 1 à 2 heures (jusqu'à 72 heures), précédant une céphalée migraineuse. Le tableau clinique peut être très sévère sur le plan moteur avec des troubles de vigilance allant jusqu'au coma. La MH peut être familiale lorsqu'elle est causée par une mutation monogénique (33). Ces mutations sont fréquemment responsables d'épilepsie associée, dont les crises sont souvent indépendantes des migraines (31). L'épilepsie s'associe aussi aux tableaux de MH sporadiques (7% des cas). Les crises de MH sont habituellement précipitées par un stress physique ou émotionnel, une infection virale ou un TC bénin, rappelant les facteurs déclenchants des crises d'épilepsie.

- **Les mitochondriopathies**

Le syndrome de MELAS associe Myopathie mitochondriale, Encéphalopathie, Acidose Lactique et des tableaux neurologiques aigus mimant des AVC ischémiques. Ces épisodes neurologiques, peuvent être déclenchés par une infection ou un effort physique et s'associent à l'existence de crises de MSA ou MAA chez l'individu. Le MELAS est lié à des mutations de l'ADN mitochondrial. La biopsie musculaire permet de montrer l'existence d'une myopathie mitochondriale avec fibres rouges déchiquetées (ragged-red fibers).

Un syndrome de MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers), une encéphalomyopathie mitochondriale caractérisée par des crises myocloniques, peut s'y associer.

- **Les pathologies vasculaires**

→ Le CADASIL est une maladie génétique de transmission autosomique dominante liée à une mutation du gène *NOTCH 3*, localisée sur le chromosome 19. Elle débute vers l'âge de 30 ans avec des MSA ou MAA, le plus souvent prolongées. Après 40 ans, des AVC ischémiques de type lacunaire surviennent chez ces patients sans facteur de risque vasculaire. L'évolution est

ponctuée de récurrences d'AVC ischémiques, d'une atteinte cognitive (démence vasculaire et/ou atteinte psychiatrique), et de crises d'épilepsies.

→ Les MAV, peuvent être révélées par un AVC ischémique ou hémorragique, des signes d'hypertension intracrânienne, mais également par des crises d'épilepsie ou des céphalées souvent d'allure migraineuse.

→ Le syndrome de Sturge-Weber est une angiomatose encéphalo-trigémينية liée à une anomalie au cours de l'embryogenèse. L'angiome cutané déborde souvent sur le territoire du nerf trijumeau (V) et s'associe à un angiome lepto-méningé. Les céphalées, fréquentes, ont souvent les critères de MSA ou MAA. Des crises d'épilepsie focales prenant leur origine au contact de l'angiome, le plus souvent dans les régions occipitales, sont habituelles.

- **Autres**

Les TC, les cavernomes, les tumeurs ou autres lésions cérébrales associent fréquemment céphalées migraineuses et crises d'épilepsie.

II. Épidémiologie

1. Migraine

Données démographiques

La migraine est la 2^{ème} céphalée primaire la plus fréquente après la céphalée de tension. Elle touche de 12% (migraine stricte) à 21% (migraine stricte et migraine probable) de la population adulte, dont 80% de MSA et 15 à 30% de MAA (35).

L'incidence est plus élevée dans la population caucasienne puis africaine, et plus rare en Asie (36). Une large prédominance féminine est classique (sex-ratio = 3F:1H). L'âge d'apparition moyen des MSA est de 17 ans, et celui des MAA est de 21 ans. La maladie migraineuse débute dans 90% des cas avant l'âge de 40 ans. Au-delà de cet âge, il n'est pas rare de présenter des auras sans céphalée associée. Dans la population pédiatrique, la migraine touche 5 à 10% des enfants avec un sex-ratio égal à 1. Une bascule est donc observée à la puberté puis disparaît après 50 ans pour des raisons probablement hormonales. Une tendance naturelle à la disparition progressive des migraines avec la ménopause est fréquente, et semble plus tardive chez les migraineux avec aura.

La qualité de vie des sujets est inversement proportionnelle au nombre mensuel de migraines et aux pathologies associées. Dans l'étude *Global Burden of Disease Study (GBD) 2010*, elle a été classée comme la 3^{ème} maladie la plus répandue au monde (37), et dans l'étude GBD 2016, comme la 2^{ème} cause d'invalidité dans le monde (38) (*figures 5 et 6*).

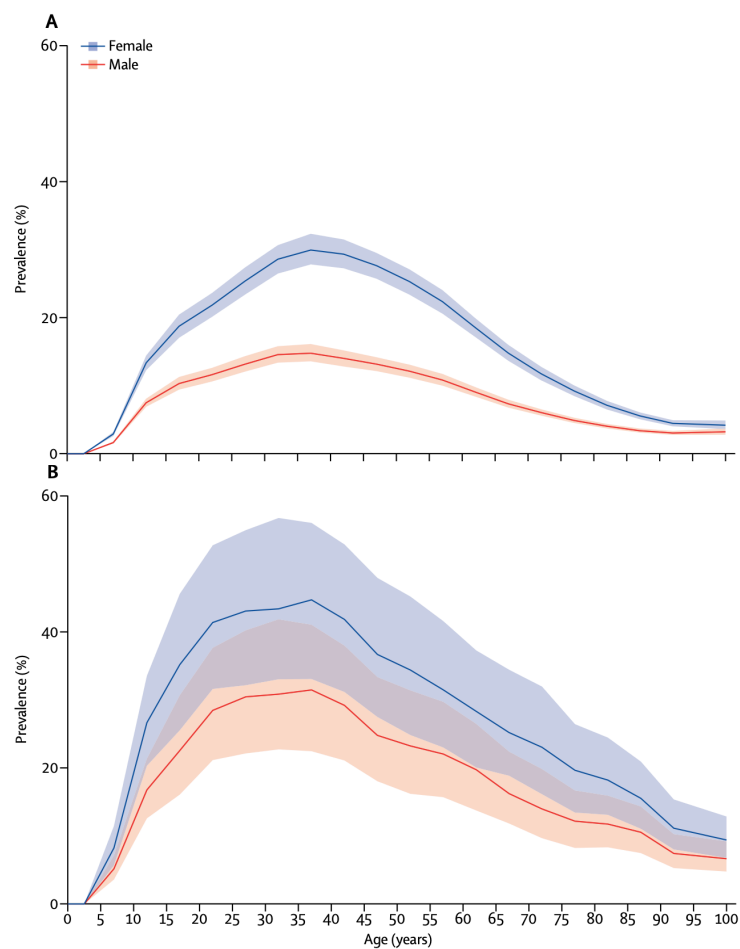


Figure 6 : Prévalence globale de la migraine (A) et des céphalées de tension (B) en fonction de l'âge et du sexe

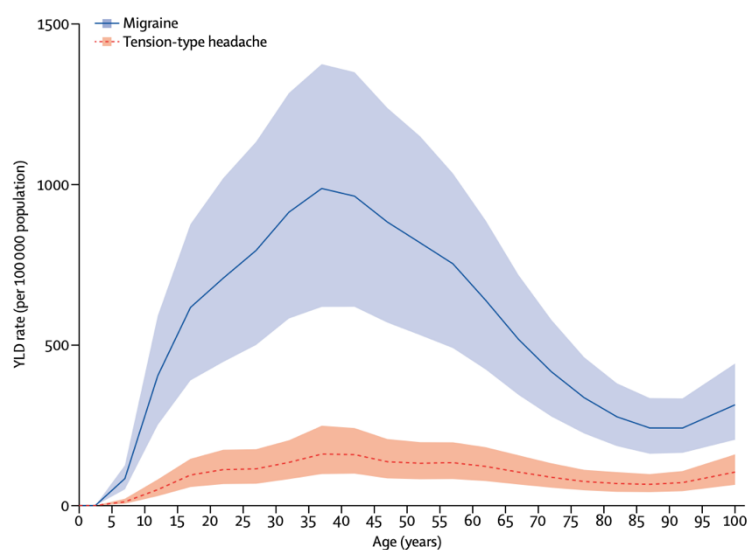


Figure 5 : Nombres d'années vécues avec un handicap (YLD) lié à la migraine et la céphalée de tension
 Courbes issues du "Global Burden of Diseases study" 2016 (29)

Conséquences socio-économiques

Cette maladie bénigne mais handicapante est susceptible d'altérer la qualité de vie de manière significative, perturber les relations affectives, et retentir sur l'activité professionnelle.

Concernant la fréquence, 50% des migraineux ont ≥ 2 crises par mois et, 15% > 1 par semaine. Plus de 50% des migraineux présentent des céphalées d'intensité forte ou très forte, 39% des crises durent plus de 24h, et 1/3 des patients manque au moins un jour de travail dans l'année à cause de leurs céphalées (39). Par ailleurs, en cas de migraine chronique, le patient entre dans le cadre du syndrome douloureux chronique, à l'origine d'une importante stigmatisation (40). L'échelle HIT-6 (Headache Impact Test), permet de coter le handicap lié à la migraine. Allant de 36 à 78, un score supérieur à 55 témoigne d'un impact important sur la vie du patient.

La migraine demeure sous diagnostiquée. Il a en effet été estimé que 40% des migraineux ne consultaient pas pour ce motif. Cela engendre une automédication importante qui conduit notamment à la problématique de la céphalée chronique quotidienne par abus médicamenteux (définie par une consommation ≥ 15 jours par mois de Paracétamol, ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ; ou ≥ 10 jours par mois d'opiacés ou de triptans).

Au-delà du handicap personnel, la maladie constitue un poids pour la collectivité. Le retentissement économique, est lié, d'une part, aux coûts directs des dépenses médicales (41), mais surtout aux coûts indirects (absences au travail, perte de productivité, pertes d'emploi, personnes non employées et opportunités de carrières manquées). Le coût total est évalué à 500 euros par patient par an en France (42,43), ce qui en fait une dépense majeure de santé publique en raison de la prévalence élevée de la pathologie en population générale, et notamment active.

Les comorbidités de la migraine telles que les pathologies vasculaires, l'anxiété, la dépression, et l'**épilepsie** s'additionnent à ces conséquences néfastes.

2. Épilepsie

Données démographiques

L'épilepsie constitue la 2^{ème} pathologie neurologique la plus fréquente après la migraine avec une prévalence entre 0,5 à 0,8% de la population mondiale (44). Il existe une légère prédominance masculine. L'incidence est bimodale, maximale pendant la 1^{ère} année de vie, elle décroît progressivement après l'âge de 10 ans pour se stabiliser à des taux faibles entre 30 et 50 ans. Puis les taux remontent de manière accrue à partir de 75 ans (*figure 7*).

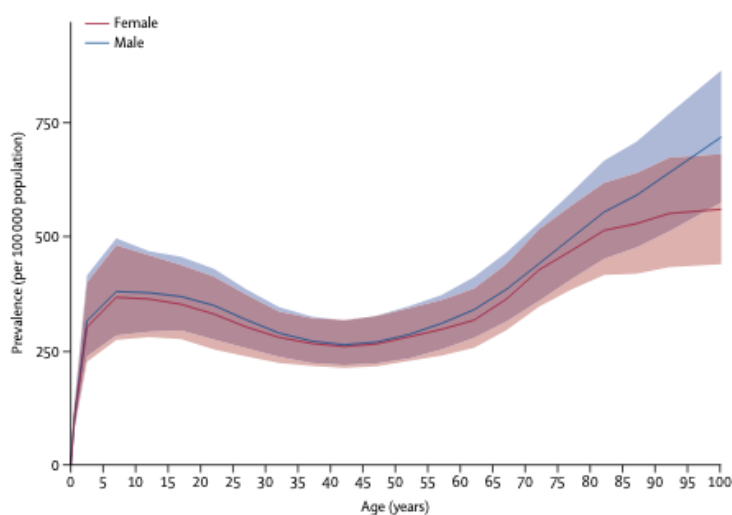


Figure 7 : Prévalence globale de l'épilepsie idiopathique en fonction de l'âge et du sexe

Courbe issue de « Global Burden of Disease Study » 2016 (29)

L'incidence de 30 à 50 pour 100 000 personnes/an dans les pays développés, est multipliée par 2 dans les pays en voie de développement, où vivent environ 80% des sujets épileptiques, notamment en Afrique (45). Cela peut être expliqué par la présence de facteurs étiologiques plus nombreux, notamment infectieux (malaria, neurocysticercose, onchocercose, certains virus à l'origine d'encéphalites...) et génétique, mais aussi par un système de soins précaire et des difficultés d'accès aux traitements (46).

La cause infectieuse est la plus fréquente dans le monde et les crises focales représentent 60 à 70% des crises d'épilepsie.

Conséquences socio-économiques

L'épilepsie a des conséquences économiques importantes en termes de soins de santé, d'accès au travail (souvent limité par la problématique du permis de conduire) et de perte de productivité. Elle est également source de handicap, avec notamment une limitation pour les activités sportives et sociales, de stress en raison de son caractère imprévisible, mais aussi de discriminations (46). L'épilepsie est classée comme la 2nde pathologie d'origine neurologique la plus handicapante après la migraine (47). Ce retentissement sur la vie quotidienne dépend notamment de l'âge, du type d'épilepsie et de la fréquence des crises (48) (*figure 8*).

Une surmortalité précoce des patients épileptiques est observée à travers le Monde (49,50). Elle est plus marquée dans la première année suivant le début de l'épilepsie, et si la cause est structurelle ou métabolique plutôt que génétique. Elle peut être liée à l'épilepsie : directement (état de mal, SUDEP (48)) ou indirectement (accident, noyade, TC, étiologie sous-jacente...) ; ou à ses comorbidités.

La classification 2017 de l'ILAE intègre ces comorbidités, qui affectent les sphères cognitivo-comportementale, psychiatrique (trouble anxieux, de l'humeur, dissociatif, trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, psychoses), le sommeil (syndrome d'apnée du sommeil, somnambulisme), et sont associées à une moins bonne réponse thérapeutique (51). D'autres pathologies, telles que la **migraine**, appartenant au spectre des canalopathies cérébrales sont également comorbides de l'épilepsie. La qualité de vie des patients épileptiques est souvent plus altérée par ces comorbidités que par les crises d'épilepsie en elles-mêmes.

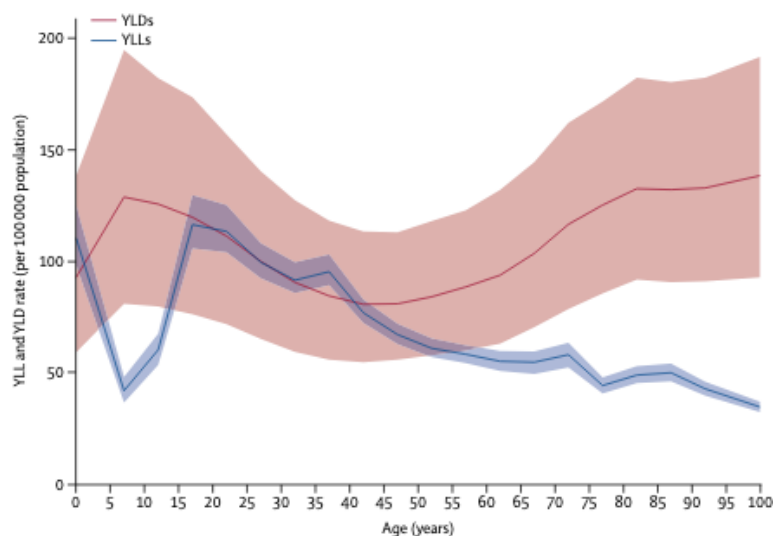


Figure 8 : Nombre d'années de vie avec un handicap (YLDs) ou perdues (YLLs) pour 100 000 personnes dues à une épilepsie idiopathique en fonction de l'âge, selon « GBD » 2016

3. Liens épidémiologiques entre migraine et épilepsie

Des différences démographiques

Au premier abord, épilepsie et migraine diffèrent sur de nombreux aspects :

- La prévalence : > 12% de la population pour la migraine contre < 1% pour l'épilepsie.
- Le genre : une prédominance féminine pour la migraine à partir de l'adolescence, à l'inverse de l'épilepsie où elle semble prédominer chez l'homme.
- L'âge d'apparition : à l'adolescence pour la migraine contre une incidence bimodale de l'épilepsie (*figure 9*).

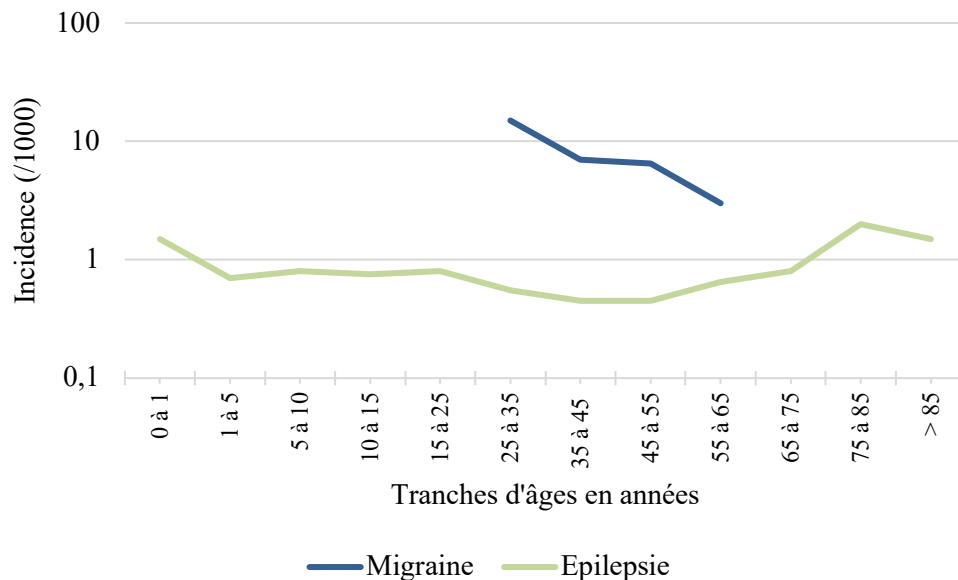


Figure 9 : Incidence de la migraine et de l'épilepsie

Courbes reproduites à partir de "Migraine and Epilepsy" Parain et al, 2007

Une comorbidité

La prévalence de l'épilepsie est plus élevée chez les sujets migraineux puisque 6% d'entre eux seraient épileptiques (22,52,53), de même que l'incidence de la migraine est 2,4 fois plus élevée chez les sujets épileptiques (54,55). Cette association bidirectionnelle semble encore plus marquée dans la MAA avec 1,6 fois plus de risque de développer une épilepsie par rapport aux MSA (4). Une méta-analyse de 2015 confirme cette comorbidité, en retrouvant 52% plus de migraines chez le sujet épileptique, et 79% plus d'épilepsies chez le sujet migraineux (5).

Duchaczek *et al.* en 2013 retrouvaient un risque de migraine plus marqué en cas d'épilepsie généralisée (56). La même année, Bauer *et al.*, mettaient en avant le lien entre migraine et épilepsie bénigne occipitale, épilepsie à paroxysme rolandique, et épilepsie myoclonique juvénile (3). Cependant, en 2018, une autre équipe rapportait une majorité d'épilepsie temporale chez les sujets comorbides (57), et la plupart des études sur le sujet ne note pas de type préférentiel d'épilepsie associé aux migraines.

Chez les sujets comorbides, il existe une prédominance féminine, mais pas de différence en fonction de l'âge ni de la durée d'évolution de l'épilepsie (4,58). Cette co-occurrence des deux pathologies semble plus fréquente en cas d'antécédent personnel de TC et d'antécédent familial d'épilepsie (54).

Bien que les migraines soient le plus souvent inter-ictales, suggérant une certaine indépendance (59–62), les migraines post-ictales surviennent fréquemment après une crise généralisée ou occipitale, région où se développe la dépression corticale envahissante (63).

Des conséquences plus importantes

Les difficultés psychologiques semblent plus marquées chez les sujets migraineux que chez les sujets épileptiques (40,64). En cas de comorbidité, les céphalées apparaissent plus sévères, plus fréquentes, et plus résistantes aux traitements anti-migraineux, sans pour autant présenter de caractéristiques sémiologiques différentes (4,59,62,65). De même, le pronostic de l'épilepsie semble moins bon chez les sujets migraineux (27).

Chez les sujets épileptiques, les migraines (27% des épileptiques) sont moins fréquentes lorsque les crises d'épilepsie sont rares (<1/an), et inversement. Elles semblent plus fréquentes en cas de monothérapie antiépileptique qu'en cas de polythérapie, suggérant l'influence des antiépileptiques sur la migraine (66). Cependant, dans d'autres études, les migraines péri-ictales sont plus fréquentes en cas de polythérapie antiépileptique, soutenant ainsi l'idée d'une sévérité proportionnelle des deux pathologies, d'autant plus que les crises sont généralisées et que l'âge de début de l'épilepsie est précoce (56).

Les comorbidités psychiatriques sont au cœur de ces deux entités, et chez les patients migraineux et épileptiques, le risque d'épisode dépressif majeur et de suicide est important. Une boucle vicieuse est susceptible de s'installer puisque l'association d'épisodes dépressifs majeurs et de MAA, augmente le risque de crises d'épilepsie (67).

Le retentissement des céphalées sur la vie quotidienne est qualifié de modéré à sévère chez la moitié des épileptiques (68). L'auto-médication des céphalées chez les sujets migraineux et épileptiques est évaluée à 30 à 70% selon les publications, indiquant la sous-estimation des céphalées par les patients comme par les neurologues (56,69).

Cette comorbidité est mieux établie dans les études épidémiologiques que dans la pratique clinique où les symptômes migraineux peuvent être négligés ou attribués au trouble épileptique. De plus, certains patients épileptiques sont susceptibles de ne pas signaler leurs céphalées, les considérant comme secondaires, ou peut-être efficacement traitées par les antiépileptiques.

III. Physiopathologie

1. Migraine

La physiopathologie de la migraine reste à l'heure actuelle au cœur de la recherche. Plusieurs mécanismes semblent entrer en jeu, parmi lesquels l'hyperexcitabilité corticale, la dépression corticale envahissante, des phénomènes vasculaires mais également un dysfonctionnement du tronc cérébral et de l'hypothalamus.

Hyperexcitabilité du cortex cérébral

Une hyper sensorialité (sensibilité exacerbée, parfois permanente, à la lumière, aux bruits ou aux odeurs, liée à un seuil d'inconfort sensoriel abaissé) est constatée chez le sujet migraineux ; et divers stimuli sensoriels, notamment visuels, sont clairement reconnus comme déclencheurs de crises migraineuses. Ces anomalies impliquent donc probablement un dysfonctionnement du cortex cérébral compatible avec une hyperexcitabilité corticale.

Cette hyperexcitabilité neuronale pourrait naître d'une perturbation de certains canaux ioniques entraînant un déficit de neurotransmission inhibitrice (faible densité de récepteurs GABA), une augmentation de la neurotransmission excitatrice (densité élevée de NMDA, récepteurs du glutamate), et une synchronisation fonctionnelle élevée.

Plusieurs arguments paracliniques (fondés sur l'EEG, les potentiels évoqués (PE), la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), la magnétoencéphalographie, la tomographie par émission de positons (TEP)) soutiennent cette hypothèse, avec (70):

- Une réactivité amplifiée (notamment au cours d'une crise mais aussi en inter-crise)
- Une altération des mécanismes d'inhibition du cortex occipital avec mise en évidence de zones d'hyperexcitabilité (tendant à disparaître sous Valproate ou Topiramate)
- Un déficit d'habituation lors de stimulations répétitives corticales.

Les facteurs déclenchant ne seraient alors que des modulateurs d'un seuil d'hyperexcitabilité. D'autres éléments auraient un rôle régulateur comme les facteurs hormonaux (sevrage en œstrogène) et chimiques (antiépileptiques).

Cette hyperexcitabilité corticale rend possible l'apparition d'une vague d'hyperpolarisation neuronale prolongée, appelée dépression corticale envahissante (DCE).

Dépression corticale envahissante

La DCE correspond à une hyperactivité neuronale initiale intense avec hyperperfusion locale, qui va entraîner une libération importante d'ions potassium (K^+) et de neurotransmetteurs excitateurs (glutamate) dans le milieu extracellulaire. Ce phénomène est secondairement responsable d'une vague d'hyperpolarisation qui se propage lentement (2 à 6 mm par minute) à la surface du cortex selon un gradient postéro-antérieur, inactivant les neurones et entraînant une hypoperfusion cérébrale, susceptible d'expliquer les manifestations de l'aura (10).

Cependant, une hypoperfusion occipitale bilatérale a également été observée chez des patients ayant une MSA en cours, questionnant le lien causal entre DCE et aura. L'hypothèse actuellement privilégiée est celle d'une DCE cliniquement silencieuse dans la MSA et d'un continuum de sévérité d'une même entité physiopathologique (24).

Activation du système trigémino-vasculaire

La DCE va activer le noyau du nerf trijumeau (V) dans le tronc cérébral, qui envoie des projections vers la vascularisation méningée et le complexe trigémino-cervical (racines cervicales C1 et C2).

Cette activation du système trigémino-vasculaire induit la libération d'une soupe inflammatoire algogène (CGRP (calcitonin gene-related peptide), substance P, neurokinine, PACAP) dans l'espace péri vasculaire méningé, responsable de la douleur. Cela va provoquer une vasodilatation réflexe et un potentiel d'action qui va atteindre de manière rétrograde, via le nerf V, le tronc cérébral, structure centrale dans l'intégration nociceptive (*Figure 10*). C'est de cette manière que l'area postrema, une zone située à la partie postérieure du bulbe rachidien dans le tronc cérébral, responsable des sensations nauséuses et des manifestations émétiques, est susceptible d'être activée, expliquant potentiellement les symptômes digestifs de la migraine.

De plus, le largage d'une métalloprotéase (MPP9), générant une rupture de la barrière hémato-encéphalique, pourrait être responsable de l'apparition de lésions de nature ischémique que l'on observe sous forme d'hypersignaux de la substance blanche chez les migraineux.

Dysfonctionnement de l'hypothalamus et du tronc cérébral

Le tronc cérébral joue un rôle central dans le contrôle du tonus des vaisseaux et dans la régulation de la douleur. Il a notamment été montré qu'une lésion de la substance grise péri-aqueducule mésentencéphalique était capable de provoquer une céphalée migraineuse (70).

L'hypothalamus régule les grandes fonctions homéostatiques de l'organisme telles que la faim, la soif, la température corporelle, la vigilance, l'humeur. Le fait qu'une perturbation de ces différentes fonctions soit fréquemment retrouvée dans les prodromes migraineux, que les crises aient un caractère rythmique, et que migraine et cycle hormonal soient liés, suggèrent un rôle clé de cette structure. L'intuition d'une genèse hypothalamique de la migraine est renforcée par des études en PET-scanner qui ont montré l'existence d'une hypoperfusion hypothalamique et du tronc cérébral au moment de la migraine (71). Dans la MAA, une activation de ces régions avant celle du cortex occipital a été montrée en IRM fonctionnelle.

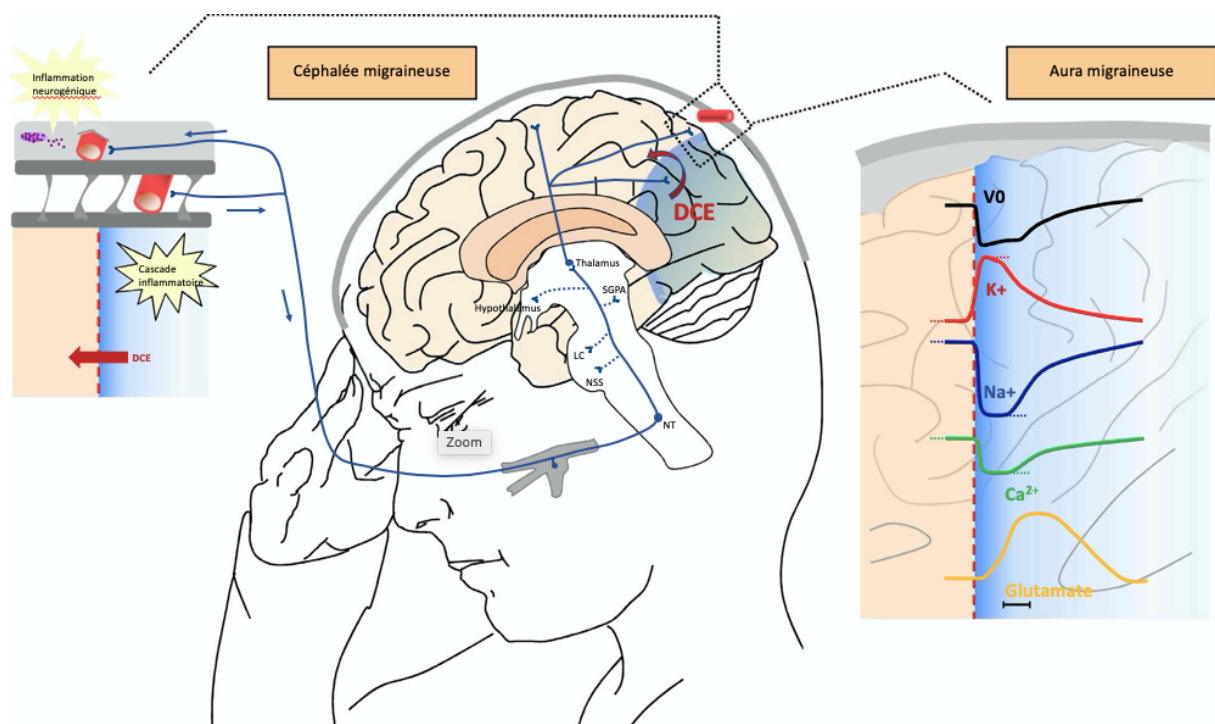


Figure 10 : Relation entre la dépression corticale envahissante et l'activation du système trigémino-vasculaire

Schéma représentant la dépolarisation membranaire associée aux variations des concentrations extracellulaires des ions K^+ , Na^+ et Ca^{2+} , et du glutamate lors de la DCE. La DCE induit aussi une inflammation neurogénique qui va activer et sensibiliser les afférences trigémino-vasculaires des méninges. Le système trigémino-vasculaire, au sein du tronc cérébral, orchestre l'ensemble de ces mécanismes, en connexion avec le thalamus, l'hypothalamus et différentes structures du tronc cérébral (noyau salivaire supérieur, locus coeruleus, substance grise péri-aqueducule) (72).

2. Épilepsie

Initiation et propagation de la décharge épileptique

Le SNC est constitué de neurones dont les prolongements forment les synapses permettant la communication des informations entre eux, au moyen de signaux chimiques. Les synapses peuvent être excitatrices ou inhibitrices en fonction du neurotransmetteur libéré (*figure 9*).

→ L'acide gaba-amino-butyrique (GABA) est le principal transmetteur inhibiteur, qui facilite l'entrée de chlore (Cl^-) et la sortie de K^+ de la cellule, en jouant sur des récepteurs ionotropes (GABA_A) et métabotropes (GABA_B).

→ Le glutamate, constitue à l'inverse le principal neurotransmetteur excitateur du SNC. Il induit une entrée de sodium (Na^+) et une sortie de calcium (Ca^{2+}), et joue sur des récepteurs ionotropes (AMPA-kainate et NMDA) et métabotropes.

A l'état normal, les concentrations électrolytiques, de part et d'autre de la membrane cellulaire du neurone, définissent un potentiel de repos, et les influences excitatrices ou inhibitrices qui agissent sur chaque neurone se somment pour maintenir un état d'équilibre global. Si les afférences excitatrices l'emportent, une dépolarisation de la membrane se produit avec apparition d'un potentiel d'action lorsqu'un certain seuil critique est dépassé (variable selon les sujets et les structures cérébrales).

L'épilepsie résulte d'une hyperexcitabilité neuronale engendrée par un déséquilibre entre processus excitateurs et inhibiteurs. Lors de l'ictogénèse, une synchronisation transitoire anormale d'un groupe de neurones provoque une dépolarisation massive et paroxystique de tout, ou une partie, de réseaux neuronaux corticaux ou sous-corticaux, induisant des décharges de potentiels d'action et responsable de la survenue des manifestations cliniques de la crise. Cette activité hyper-synchrone forme la décharge épileptique paroxystique qui peut être objectivée à l'EEG sous forme de pointes (51).

La crise est focale si l'hyperactivité du réseau neuronal cortical demeure localisée et unilatérale, et généralisée si l'hyperactivité du réseau neuronal cortico-sous-cortical est d'emblée, ou se propage rapidement, de manière bilatérale et étendue. La décharge impliquerait alors l'hypothalamus, le mésencéphale et leurs systèmes de connexion vers les deux hémisphères, ainsi que les boucles thalamo-corticales.

L'hyperexcitabilité d'un groupe neuronal est le fruit de plusieurs facteurs (45) :

- Une hyperactivité des afférences excitatrices glutamatergiques
- Une déficience des afférences inhibitrices GABAergiques
- Une altération de la membrane neuronale, ou de systèmes enzymatiques membranaires qui régulent l'équilibre ionique transmembranaire (Na-K-ATPase membranaire)
- Un rôle modulateur de substances telles que l'acétylcholine, les catécholamines, la sérotonine, des neuropeptides (BDNF), des voies de signalisation (mTOR) et des hormones

Mécanismes protecteurs

Chez le sujet épileptique, des manifestations électriques peuvent apparaître sans qu'il n'y ait de symptôme associé (anomalies inter critiques), grâce à des mécanismes protecteurs.

Après la phase de dépolarisation massive au sein du foyer épileptique, apparaît une forte hyperpolarisation des cellules impliquées. Ce phénomène inhibiteur, encore plus marqué dans les cellules avoisinantes, permet d'encercler la décharge et ainsi, de limiter sa propagation et d'éviter qu'elle ne se répète immédiatement. Cette inhibition serait liée à l'accumulation de déchets cellulaires secondaires à la crise, au rôle des astrocytes dans la recapture du K^+ , et enfin à celui des neurotransmetteurs inhibiteurs.

Des études ont, par ailleurs, montré l'existence de circuits de contrôle, impliquant notamment les ganglions de la base, qui permettent de réguler l'activité des réseaux ictogènes ainsi que des voies impliquées dans la propagation de la décharge, et dont le dysfonctionnement pourrait conduire à la persistance des crises (73).

3. Liens physiopathologiques entre migraine et épilepsie

Une hyperexcitabilité corticale commune

L'hyperexcitabilité corticale est le mécanisme physiopathologique central sous-tendant migraine et épilepsie. La dysfonction de canaux ioniques et de certaines protéines membranaires (pompes Na/K ATPase), commune aux deux pathologies, est susceptible de modifier les charges ioniques transmembranaires et d'altérer l'excitabilité corticale (74).

Cette hyperexcitabilité corticale est plus marquée chez le sujet migraineux que chez le sujet sain, et encore davantage chez les sujets épileptiques en comparaison aux sujets sains et migraineux (75). De plus, les amplitudes de réponses corticales aux PE sont plus élevées chez les sujets migraineux avec aura que sans aura.

Plusieurs hypothèses pour expliquer cette gradation de l'hyperexcitabilité ont été proposées :

- La notion de seuil critique : qui serait plus élevé pour entraîner une crise d'épilepsie que pour induire une DCE.
- L'idée d'une sensibilité variable des neurones hyperexcitables aux facteurs environnementaux : provoquant chez un patient une épilepsie, et chez un autre une migraine (3).

Retentissement sur l'EEG

Bien que la migraine s'accompagne exceptionnellement d'anomalies EEG (anomalies aspécifiques ou focales, symétriques ou asymétriques, lentes ou pointues, réactives aux stimulations et amplifiées par l'hyperpnée), il a été noté chez les sujets migraineux :

- Une **synchronisation** plus marquée des rythmes de fond à la SLI, qui serait due à l'hypoactivation des régions postérieures qui, étant inhibées, facilitent la synchronisation corticale par un stimulus extérieur (76,77).
- Des **anomalies lentes**, delta ou thêta, controlatérales et concomitantes à l'hémi-parésie ou à l'aura visuelle parfois retrouvées lors de crises de MH ou de MAA.
- Des **PLEDs** (décharges épileptiques périodiques latéralisées) observées de manière transitoire dans certains cas de MH, d'auras prolongées ou d'infarctus migraineux (15).
- Des céphalées souvent latéralisées du côté des anomalies EEG interictales chez les migraineux ayant une épilepsie focale associée (62).

Toutefois, l'EEG est le plus souvent normal et peu rentable dans l'évaluation de routine des céphalées, hormis en cas d'atypies ou de symptômes associés pouvant faire évoquer une épilepsie (aura atypique, trouble de conscience...).

Les différents scénarios envisagés

a) Deux pathologies déclenchées par les mêmes stimuli

La DCE peut être déclenchée expérimentalement par des stimulations électriques, une ischémie, des micro-embolies, des agonistes du glutamate, l'application de K^+ extracellulaire, la rapprochant du mécanisme de l'ictogénèse (24).

De plus, le plasma du migraineux affiche un titre élevé de neurotransmetteurs excitateurs, tels que le glutamate et l'aspartate, renforçant les similitudes physiopathologiques de la migraine et de l'épilepsie.

b) Instabilité de l'activité du réseau neuronal cortical

La survenue de crises d'épilepsie comme de crises migraineuses dépend de facteurs extrinsèques et intrinsèques. Ainsi les modifications d'activité corticale induites par la migraine pourraient déclencher une crise d'épilepsie, et inversement, une crise d'épilepsie pourrait favoriser la survenue d'une crise migraineuse, à travers le déclenchement d'une DCE (52).

Chez les sujets épileptiques, les modifications de l'activité cérébrale liées au réseau épileptique et l'hyperexcitabilité neuronale pourraient induire une activation des fibres nociceptives trigéminales, et possiblement une augmentation de la fréquence et de la sévérité des crises migraineuses.

c) Une origine ischémique ?

La migraine pourrait être responsable d'infarctus silencieux induisant le développement de réseaux épileptogènes, dont les hypersignaux de substance blanche retrouvés en IRM en seraient la signature (78). Le foramen ovale perméable, présent chez 1 patient épileptique-migraineux sur 3 selon une étude chinoise, pourrait en être la cause sous-jacente (79).

d) Des mécanismes conservant des différences

Dans la migraine, la DCE s'étend lentement de proche en proche à la surface du cortex, conduisant à la libération de substances inflammatoires responsables de la céphalée (80).

Dans l'épilepsie, un petit groupe de neurones entraîne un embrasement cortical qui provoque une décharge brutale, hypersynchrone et à haute fréquence, responsable de la crise (21).

Au total, la migraine et l'épilepsie sont deux pathologies partageant un déséquilibre entre excitation et inhibition neuronale. Des mutations codant pour certains canaux ioniques et récepteurs des neurotransmetteurs induisent une susceptibilité génétique mais des facteurs individuels et environnementaux entrent également en jeu.

IV. Génétique

1. Migraine

Le caractère familial de la migraine semble évident en pratique clinique. De multiples études génétiques ont été menées afin de mettre en évidence des gènes en cause.

Le modèle de la migraine hémiplégique familiale

La MH familiale (MHF), dont la transmission selon un mode autosomique dominant était précédemment connue, a été utilisée comme modèle d'étude afin d'identifier les premières mutations monogéniques responsables de migraines. Trois gènes, codant pour la régulation de canaux ioniques qui conditionnent la stabilité de la membrane cellulaire du neurone, et dont la mutation va conduire à une hyperexcitabilité neuronale, ont été identifiés (*Figure 11*). L'étude des effets fonctionnels de ces mutations, correspondant à 3 types de MHF, a permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette pathologie (81).

- **MHF 1 - *CACNA1A*** : localisé sur le chromosome 19 et codant pour la sous-unité α des canaux calciques Ca_v 2.1. Les mutations de ce gène sont responsables de la MHF1 par un gain de fonction du canal Ca^{2+} et donc d'une libération accrue de glutamate.
- **MHF 2 - *ATP1A2*** : localisé sur le chromosome 1 et codant pour la sous-unité α de la pompe Na^+/K^+ ATPase. La MHF2 est liée une perte de fonction et donc à une diminution de la recapture de K^+ et de glutamate du milieu extracellulaire.
- **MHF 3 - *SCN1A*** : localisé sur le chromosome 2 et codant pour la sous-unité α Na_v 1.1 des canaux Na^+ potentiel-dépendants. Cette mutation induit un gain de fonction qui favorise un relargage de GABA et une augmentation de K^+ extracellulaire déclenchant la DCE.
- **MHF4 - ?** : de cause encore non certaine, elle semble liée, entre autres, à la mutation de la protéine synaptique *PRRT2* sur le chromosome 1, encodant la protéine synaptique transmembranaire régulant les canaux Ca^{2+} voltage-dépendants dans les neurones glutamatergiques.

En dehors de la MHF, de rares mutations monogéniques ont été décrites dans des familles migraineuses (gènes *TRESK*, *CSNK1D*) (82).

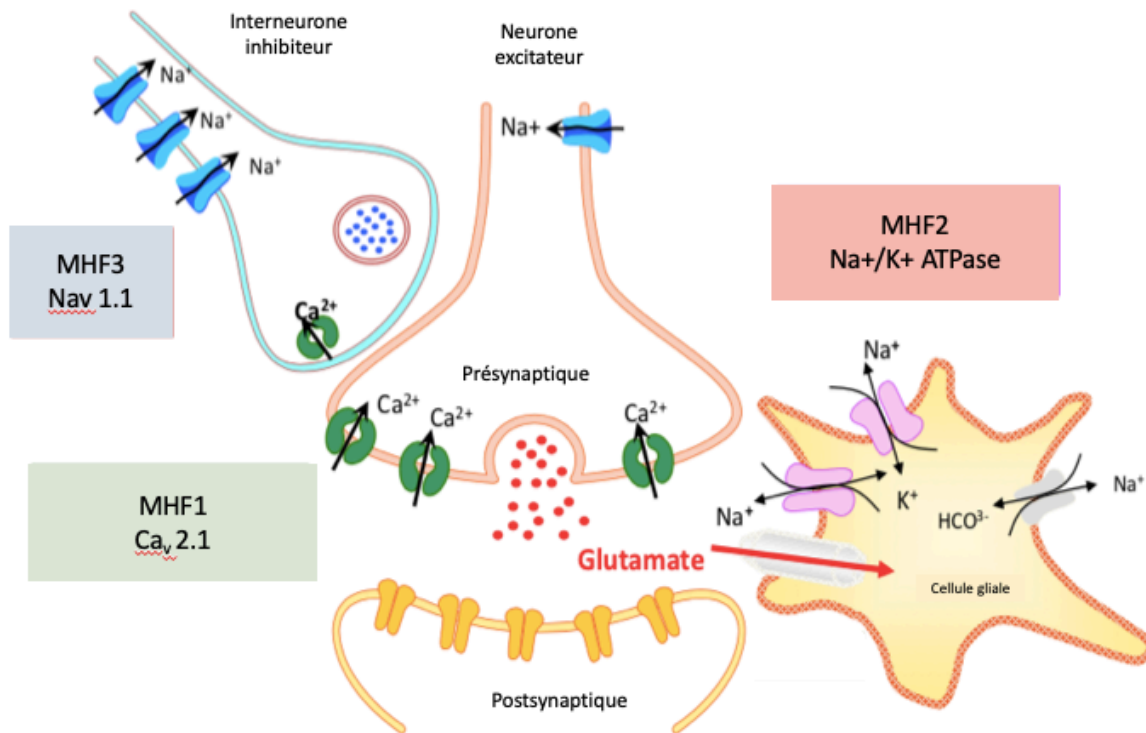


Figure 11 : Déséquilibre entre libération et recapture du glutamate dans la MHF

Place de la génétique dans la migraine commune

Le rôle de la génétique dans la migraine est reconnu puisque le risque d'être migraineux est multiplié par 4 si un apparenté au 1^{er} degré est migraineux avec aura, et par 2 si l'apparenté est migraineux sans aura (9,83). De plus, des études chez les jumeaux montrent une héritabilité de 65% chez les patients migraineux avec aura et 52% chez les migraineux sans aura. Le taux de concordance entre jumeau monozygotes versus dizygotes, est encore plus marqué pour les MAA (84,85).

Les études génomiques ont permis d'identifier environ 40 loci de susceptibilité associés à la migraine. Ces variations polygéniques sont plus fréquemment retrouvées s'il s'agit de MAA, notamment avec déficit moteur (Figure 12). Par ailleurs, une histoire migraineuse familiale riche est associée à certains éléments de sévérité (âge de début de la maladie précoce, fréquence élevée de crises, nombre de jours de traitement par mois plus important, davantage d'auras). D'autre part, la MH sporadique semble impliquer des interactions polygéniques complexes et des facteurs environnementaux, comme dans la migraine commune (86).

Des recoupements ont été trouvés dans la portion de gènes associée aux MAA et MSA, faisant conclure que les 2 types sont génétiquement similaires (86).

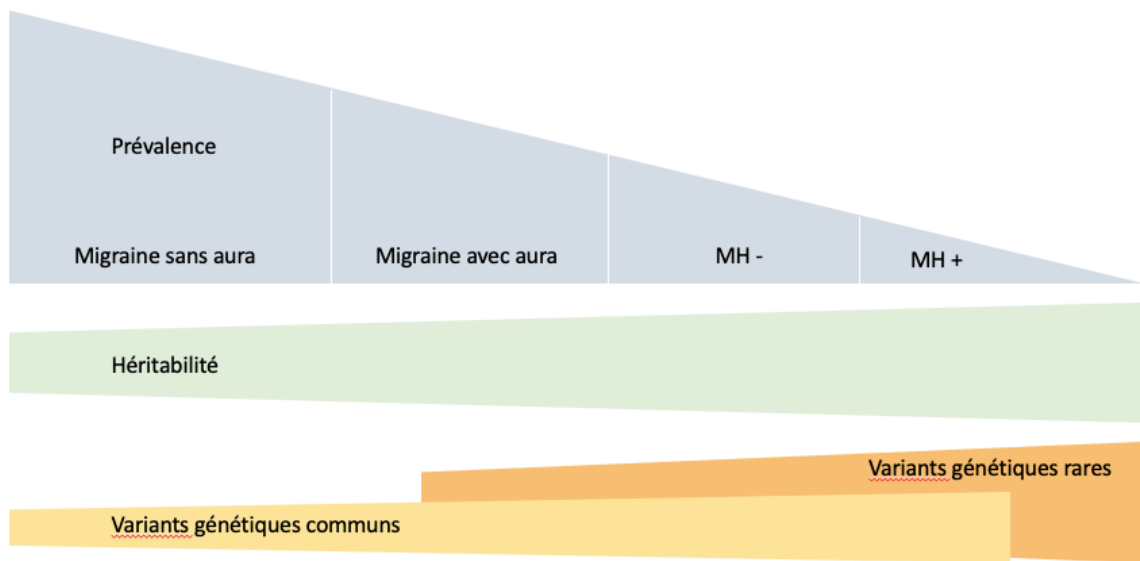


Figure 12 : Spectre génétique de la migraine

Quand la prévalence du type de migraine diminue, des variants génétiques apparaissent.

HM - : MH sans mutation retrouvée. HM + : MHF.

2. Épilepsie

Avancée des connaissances

De nombreux travaux épidémiologiques portant sur des jumeaux et sur de grandes familles d'épileptiques, mettent en évidence un risque de 2 à 4 fois supérieur d'être atteint si un membre de la famille, au 1^{er} degré, est épileptique (87). Le risque de développer une épilepsie est jusqu'à 6 fois supérieur en cas d'épilepsie chez un apparenté au 1^{er} degré, surtout en cas d'épilepsie généralisée (88,89).

Beaucoup de gènes impliqués dans les épilepsies génétiques codent pour des canaux ioniques jouant un rôle dans la régulation de l'excitabilité neuronale, notamment certaines protéines incluant des canaux K^+ ou Na^+ voltage-dépendants. Les mutations responsables d'une perte ou d'un gain de fonction, vont entraîner soit trop d'excitation, soit un défaut d'inhibition neuronale. Considérant les liens entre mutations des gènes des canaux ioniques et épilepsies, ces dernières peuvent être considérées comme des canalopathies (45).

L'ILAE a identifié 76 gènes, et 16 loci, significativement impliqués dans différents types de syndromes épileptiques. Ces mutations interviennent sur 6 éléments clés : les canaux Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , les récepteurs de l'acétylcholine et du GABA.

Épilepsie mendélienne

L'épilepsie de transmission autosomique dominante, représentant 10 à 15% des épilepsies, est liée à la présence de mutations monogéniques. Plus de 30 gènes ont été identifiés dans des familles atteintes d'épilepsie autosomique dominante monogénique avec haute pénétrance (48).

Les premiers gènes ont été découverts dans les années 90 avec le gène *CHRNA4* encodant une sous-unité du récepteur nicotinique de l'acétylcholine entraînant l'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante. D'autres variants dans les gènes *KCNQ2* et *KCNQ3* encodant les canaux K^+ dans les épilepsies familiales néonatales bénignes ont ensuite été découverts (90).

Le gène *SCN1A*, pour lequel plusieurs centaines de mutations ont été identifiées, est à l'origine de différents types d'épilepsies. *SCN1A* code pour la sous-unité α des canaux Na^+ voltage-dépendants qui jouent un rôle régulateur déterminant dans l'excitabilité neuronale et sont présents au niveau des interneurons GABAergiques. Le syndrome épileptique le plus sévère lié aux mutations du gène *SCN1A* est le syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson avec crises convulsives déclenchées par la fièvre avant l'âge de 1 an, retard de

développement, troubles cognitifs et du comportement) (91). Une perte de fonction du canal induit une diminution de l'inhibition du circuit neuronal, une hyperexcitabilité et des crises. Le syndrome GEFS+ (épilepsie généralisée avec crises fébriles plus) est fréquemment lié à des variants de ce même gène.

La mutation génique du complexe *mTOR* peut être responsable de dysplasies corticales focales, et les gènes codant pour les sous-unités du complexe *GATOR1* (un modulateur négatif de la voie de signalisation *mTOR*), induisent une épilepsie familiale focale à foyer variable.

Épilepsie non mendélienne

L'épilepsie non mendélienne, qui représente la majorité des épilepsies d'origine génétique (épilepsie absence, épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie à pointes centro-temporales...), met en jeu des facteurs de prédisposition multiples et complexes de nature mitochondriale ou épigénétique associés à des facteurs environnementaux. Plusieurs gènes peuvent être associés à un même type d'épilepsie et inversement un même gène peut être impliqué dans des phénotypes épileptiques différents.

L'épilepsie généralisée d'origine génétique, anciennement appelée idiopathique, représentant 15 à 20% des épilepsies, est découverte typiquement dans l'enfance ou l'adolescence et non associée à une dysfonction cognitive (45).

Les épilepsies génétiques les plus courantes ont une cause oligo- ou poly-génique probable, résultant de l'association de variants rares et de variants plus communs. Il a été montré que même dans les épilepsies acquises lésionnelles, des facteurs génétiques jouaient un rôle (89).

Anomalies chromosomiques

Des anomalies chromosomiques (numériques ou structurelles), sont responsables d'épilepsies syndromiques. Le chromosome 20 en anneau, le syndrome d'Angelman (mutation sur le chromosome 15), ou le syndrome de Down en sont des exemples (92).

3. Liens génétiques entre migraine et épilepsie

Modèles monogéniques communs

Le lien génétique entre migraine et épilepsie a été mis en évidence dans certaines pathologies telles que la MHF causées par des mutations monogéniques autosomiques dominantes à haute pénétrance, altérant un réseau fonctionnel commun, et majorant l'excitabilité corticale (93) :

- **CACNA1A** : Différentes mutations sur le gène *CACNA1* peuvent causer une MH seule ou associée à des crises d'épilepsie focales ou généralisées. D'autres pathologies autosomiques dominantes sont liées à des mutations du gène *CACNA1* : certaines épilepsies absences, l'ataxie épisodique, ou encore l'ataxie spinocérébelleuse de type 6.
- **ATP1A2** : La perte de la fonction Na/K ATPase abaisse le seuil de dépolarisation des neurones, facilitant les crises d'épilepsie (notamment les convulsions infantiles bénignes).
- **SCN1A** : Une mutation sur ce gène est commune dans de nombreux types d'épilepsies d'origine génétique et notamment dans le syndrome de Dravet et les syndrome GEFS+.
- **PPRT2** : Dans l'épilepsie infantile bénigne liée à des variants hétérozygotes de *PPRT2* codant pour une protéine synaptique, les patients peuvent présenter d'autres manifestations paroxystiques telles que les migraines (90).

Cependant, le phénotype clinique est variable et l'existence d'une épilepsie est inconstante chez les patients avec mutation responsable d'une MHF. Cela suggère que d'autres facteurs génétiques et environnementaux déterminent la co-occurrence d'une épilepsie (94).

Facteurs génétiques communs dans la migraine et l'épilepsie

L'épilepsie, en particulier les formes génétiques, et la migraine, notamment avec aura, possèdent très probablement de nombreuses interactions et des facteurs génétiques communs. Des études montrent bien que le risque de migraine est plus de 2 fois plus élevé si un apparenté a un antécédent d'épilepsie, et la prévalence des MAA augmente si ≥ 2 apparentés au 1^{er} degré sont épileptiques (95,96). Cela est en faveur d'une héritabilité commune des deux pathologies. D'autres études ont montré que migraine et épilepsie partagent des variabilités génétiques sur les mêmes régions chromosomiques (55). Des mutations affectant le métabolisme du glutamate, de la sérotonine, et de la dopamine ont été également évoquées (30).

Par ailleurs, certaines maladies génétiques à part entière comportent dans l'éventail de leurs manifestations, des épisodes migraineux et des crises d'épilepsie. C'est le cas du CADASIL, et du MELAS précédemment décrits.

V. Thérapeutique

1. Migraine

L'automédication est majeure chez les sujets migraineux, grands consommateurs d'antalgiques, les exposant au risque de céphalée par abus médicamenteux. L'éducation du patient est donc primordiale et la prescription d'un traitement de crise adapté, efficace et bien toléré, essentielle.

Traitements de crises

L'objectif des traitements de crise est de bloquer l'inflammation et soulager le patient en moins de 2 heures. Deux types de traitements sont recommandés : *aspécifiques* et *spécifiques* (97).

- *Les traitements aspécifiques*

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** sont utilisés en 1^{ère} ligne. Seuls l'Ibuprofène, le Kétoprofène et l'Aspirine associé au Métopropramide ont l'AMM en France. Leurs principaux effets indésirables sont digestifs, rénaux et cardio-vasculaires. Ils sont contre-indiqués pendant la grossesse dès 24 SA.

- *Les traitements spécifiques*

Utilisés en 2nde ligne, les **triptans** sont spécifiques à la migraine. Ces agonistes sérotoninergiques vont permettre une vasoconstriction (via les récepteurs 5HT_{1B}), une réduction de libération de neuropeptides tels que le CGRP (via les récepteurs 5HT_{1D}) et une atténuation du message douloureux (via les récepteurs 5HT_{1B/D/F}). Sept molécules sont disponibles (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan). La prise est limitée à 2 comprimés par 24 heures. Leur risque potentiel est cardio-vasculaire lié à leur effet vasoconstricteur, les contre-indiquant en cas d'insuffisance coronarienne, d'AVC ischémique, d'artérite ou d'hypertension artérielle non contrôlée. Ils sont contre-indiqués durant la grossesse et chez l'enfant (sauf le Sumatriptan par voie intra-nasale dès l'âge de 12 ans) et nécessitent une précaution d'emploi chez le sujet de plus de 65 ans. Les effets indésirables sont la sensation de chaleur ou d'oppression prédominant au cou et à la poitrine (fréquentes à l'initiation du traitement), la sédation, les difficultés de concentration.

- *Les traitements non recommandés*

Le Paracétamol, très utilisé en automédication bien que peu efficace, peut être dangereux à fortes doses et dans l'utilisation chronique. Il est en tête des médicaments inducteurs de céphalée chronique quotidienne par abus médicamenteux. Il est cependant possible de l'utiliser en cas d'efficacité ou de contre-indication ou intolérance aux AINS et triptans.

La codéine présente un haut risque addictif et d'abus médicamenteux chez les patients céphalalgiques et est donc à proscrire.

⇒ *Stratégie thérapeutique :*

La stratégie d'un traitement de crise commence par une prise médicamenteuse la plus précoce possible, en 1^{ère} intention les **AINS**. En cas d'inefficacité, les **triptans** seront à privilégiés ultérieurement, seuls ou en association aux AINS (*figure 13*). Il est important de limiter le nombre de prises à 8 par mois afin d'éviter l'abus médicamenteux (41).

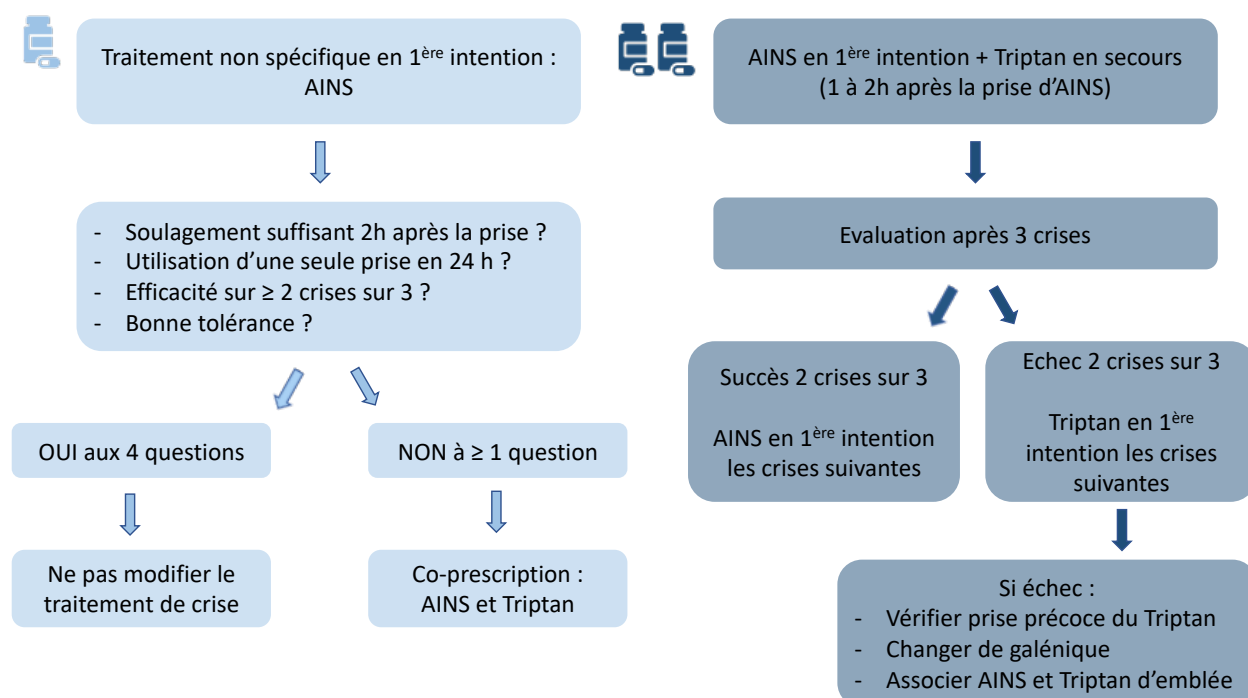


Figure 13 : Stratégie thérapeutique du traitement de crise migraineuse

Traitements de fond

Lorsque le seuil mensuel de 8 jours de prises médicamenteuses depuis 3 mois est atteint et/ou que le retentissement sur la vie quotidienne est marqué, un traitement de fond est indiqué. L'objectif est de permettre un espacement des crises migraineuses en inhibant la DCE.

Une efficacité a été démontrée pour différentes classes de médicaments :

- Les **bétabloquants** : avec le Propranolol et le Métoprolol
- Les **antidépresseurs** : avec l'Amitriptyline
- Les **antiépileptiques** : avec le Valproate de Sodium et le Topiramate

Une efficacité probable est notée pour : la Nocertone, la Flunarizine, la Venlafaxine, le Candesartan, la Lamotrigine dans la MAA.

Le traitement est jugé efficace si, après 3 mois de traitement, une diminution de 50% des crises est obtenue. Le choix du traitement doit bien sûr être adapté à chaque patient en fonction de ses comorbidités et une bithérapie est possible en 2nde intention.

De nouvelles thérapeutiques arrivent sur le marché : les anticorps monoclonaux anti-CGRP. Le CGRP est un peptide vasodilatateur, principal messenger du système trigémino-vasculaire et de la céphalée migraineuse. Ces traitements trouveront leur place dans le cas de migraines résistantes aux traitements de fond actuels, avec une qualité de vie altérée et un risque d'abus médicamenteux.

Techniques non médicamenteuses

Une éviction des facteurs déclenchants (irrégularité de sommeil, excitants) est nécessaire et des approches non pharmacologiques (sophrologie, acupuncture, hypnose, thérapie cognitivo-comportementale...) ont montré leur efficacité.

2. Épilepsie

L'hygiène de vie et l'évitement des facteurs déclenchants sont primordiaux, mais la mise en place d'un traitement antiépileptique (ATE) reste en général nécessaire pour prévenir les crises.

Traitements antiépileptiques

a) Modes d'actions

Le but des ATE est de prévenir la récurrence des crises en inhibant l'hyperexcitabilité neuronale, en renforçant l'activité inhibitrice GABAergique, ou en inhibant l'activité excitatrice glutamatergique (98). Les molécules peuvent intervenir en présynaptique ou en postsynaptique selon différents mécanismes (*Figure 14*) :

→ **Réduction de l'excitabilité neuronale :**

- Stabilisation de la membrane neuronale : en modifiant les flux ioniques des canaux Na^+ et Ca^{2+} voltage-dépendants
- Action sur la protéine SV2A qui a un rôle dans la fusion membranaire de la vésicule présynaptique contenant des neurotransmetteurs excitateurs
- Effet anti-glutamatergique direct en bloquant ses récepteurs (AMPA, NMDA, kaïnate)

→ **Renforcement de l'inhibition neuronale :**

- Augmentation de l'activité GABAergique en inhibant sa recapture ou sa dégradation
- Activation des récepteurs GABAergiques ionotropes

b) Choix du traitement médicamenteux

L'objectif des ATE est de réduire la fréquence des crises afin d'améliorer la qualité de vie du sujet, de réduire la morbidité et la mortalité précoce. Une monothérapie avec augmentation progressive de la posologie jusqu'à la dose minimale efficace est indiquée en 1^{ère} intention. Elle peut ensuite être majorée progressivement en fonction de la tolérance ou être associée à d'autres traitements visant des cibles complémentaires. Le choix du traitement se fera en fonction :

- Du **syndrome épileptique** et de l'**étiologie** :

→ Devant une épilepsie généralisée seront privilégiés la Lamotrigine (LTG), le Levetiracetam (LVT), l'Acide Valproïque (VPA) et le Topiramate (TPM).

→ Devant une épilepsie focale seront privilégiés la LTG, le LVT, l'Oxcarbamazepine (OXC) et la Lacosamide (LCS).

- De l'**âge**, avec pour objectifs d'obtenir une bonne tolérance et de limiter les troubles cognitifs et les interactions médicamenteuses chez les personnes âgées (LTG, LCS...).
- Du **sexe**, en évitant les médicaments inducteurs enzymatiques (CBZ, OXC, TPM, Phénytoïne, Phénobarbital) qui diminuent l'efficacité d'une contraception orale, et les médicaments tératogènes chez la femme en âge de procréer.
- Des **comorbidités**, en prêtant attention aux autres traitements du patient pouvant être inhibés par un ATE inducteur enzymatique, et aux autres pathologies pouvant être aggravées ou au contraire améliorées par certains ATE (troubles psychiatriques, troubles cognitifs, migraine...).

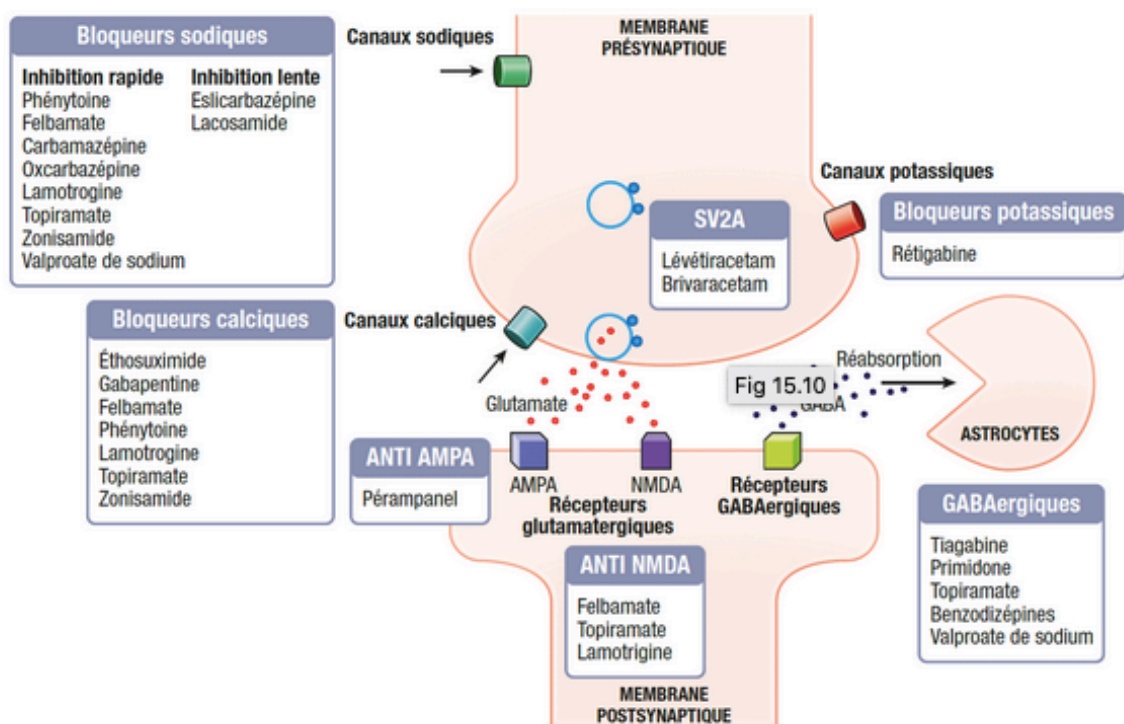


Figure 14 : Mode d'action principal des ATE

Issu du collège des enseignants de neurologie

Traitements non médicamenteux

En cas de persistance de crises fréquentes malgré l'essai à dose efficace d'au moins 2 ATE chez un patient dont l'observance est adéquate, définissant la **pharmaco-résistance**, des traitements de 2nde ligne peuvent être proposés comme des traitements chirurgicaux ou une stimulation chronique du nerf vague.

3. Liens thérapeutiques entre migraine et épilepsie

Mesures non pharmacologiques

Les règles d'hygiène de vie (sommeil, caféine, alimentation, exercice physique, évitement de toxiques) sont fondamentales dans la prévention des crises de migraine comme d'épilepsie. La réassurance, le biofeedback, la sophrologie, l'hypnose, l'acupuncture peuvent permettre d'améliorer la qualité de vie des deux types de patients.

Mesures pharmacologiques

Lors de l'élaboration d'une stratégie thérapeutique, les comorbidités doivent être considérées et une monothérapie doit être privilégiée pour traiter l'état comorbide. Certains traitements doivent être utilisés avec prudence car ils pourraient abaisser le seuil épileptogène (antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques).

Dans ces deux pathologies, il existe une perturbation du métabolisme du glutamate, de la sérotonine, de la dopamine et du fonctionnement des canaux ioniques. Ce n'est donc pas surprenant que migraine et épilepsie partagent de mêmes traitements préventifs.

a) Rationnel des cibles thérapeutiques

Certains ATE ont montré leur efficacité dans la prévention des migraines, en diminuant la fréquence et l'intensité des crises migraineuses. Le choix de ces molécules repose sur leur mécanisme d'action et des mécanismes physiopathologiques communs entre migraine et épilepsie (99) (*figure 15*) :

- **Action sur les canaux sodiques voltage-dépendants**

Les modifications des canaux Na^+ jouent un rôle dans l'hyperexcitabilité neuronale (dans la MHF mais probablement aussi dans la migraine sporadique, et dans certains types d'épilepsies). La modulation sélective des canaux Na^+ permet de bloquer certaines formes de douleurs neuropathiques mais semble insuffisante pour inhiber le mécanisme complexe de la migraine, qui associe processus vasculaires et inflammatoires. Néanmoins, la plupart des ATE (VPA, TPM, GBP, LTG) ont des mécanismes d'action multiples ciblant divers canaux membranaires et influençant l'action des neurotransmetteurs. De plus, certains ATE (VPA et TPM) pourraient être plus efficaces en inhibant le courant Na^+ persistant à des concentrations plus basses.

- **Action sur les canaux calciques voltages-dépendants**

Une activité anormale des canaux Ca^{2+} a également un rôle dans la physiopathologie de la migraine comme de l'épilepsie. Les canaux Ca^{2+} modulent la vasodilatation et le CGRP dans la migraine. Ainsi, le blocage pré-synaptique de ces canaux sur les neurones du système trigémino-vasculaires préviendrait la libération de CGRP et la vasodilatation impliquées dans la migraine. L'effet thérapeutique de la LTG sur les MAA est possiblement lié à la réduction du Ca^{2+} intracellulaire durant la DCE. D'autre part, la GBP, le TPM et la LTG en agissant sur certains types de canaux Ca^{2+} réduisent les taux de glutamate et limitent ainsi l'hyperexcitabilité corticale.

- **Action sur la transmission glutamatergique**

Un taux élevé de glutamate, neurotransmetteur susceptible de favoriser l'hyperexcitabilité corticale, est retrouvé dans le LCR et le plasma des sujets migraineux. Le TPM, la LTG et la GBP inhibent la transmission synaptique excitatrice médiée par les récepteurs AMPA. Le VPA et la GBP, à travers une action modulatrice astrocytaire sur la transmission glutamatergique, vont diminuer l'excitabilité synaptique neuronale.

- **Action sur la transmission GABAergique**

Il existe une possible relation entre dysfonction des récepteurs GABA_A et migraine. Les agonistes de GABA ont un rôle sur la transmission du message nociceptif en inhibant certains neurones du complexe trigémino-vasculaire.

Le TPM est supposé réduire l'emballement du complexe trigémino-vasculaire à travers de multiples mécanismes médiés par le GABA. Le VPA, en renforçant l'inhibition GABA, réduit l'inflammation neurogène et diminue l'extravasation des médiateurs inflammatoires plasmatique induite par la stimulation trigéminal.

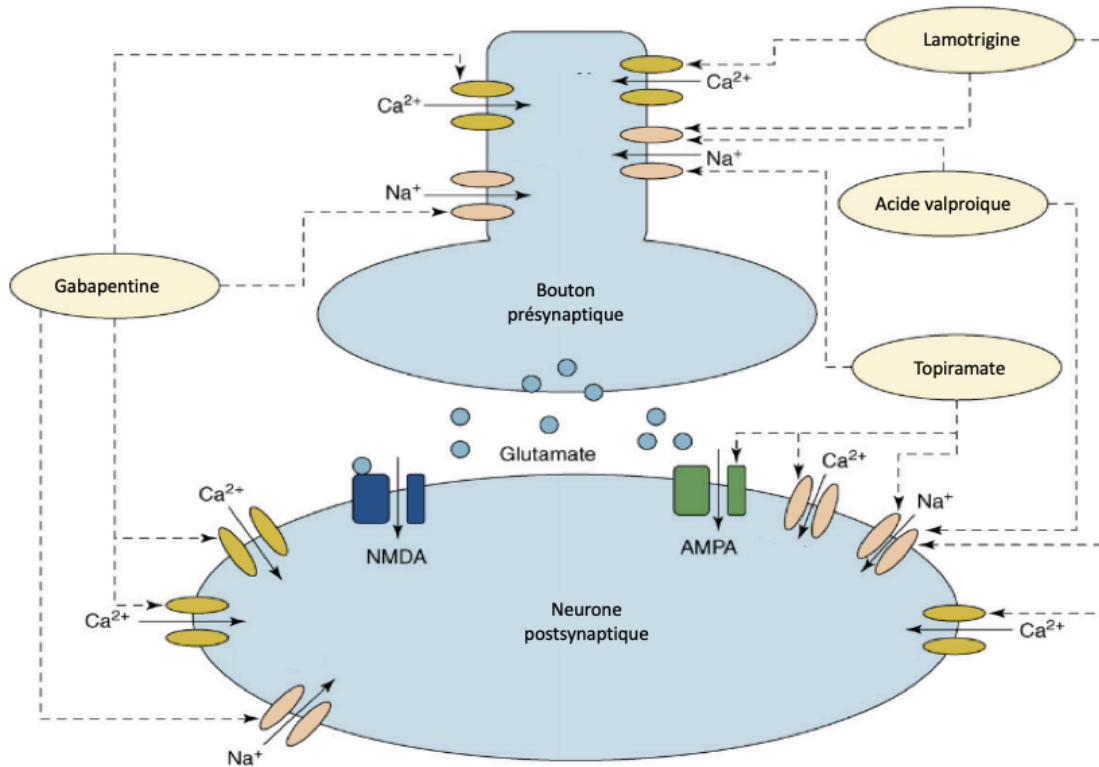


Figure 15 : Mécanismes d'action des antiépileptiques

Schéma issu de: "Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms"
P.Calabresi, 2007

a) Les antiépileptiques dans la migraine

Dans l'épilepsie, les traitements reposent sur des mécanismes physiopathologiques clairs. Dans la migraine, une physiopathologie complexe et encore imparfaitement comprise, entraîne plus d'incertitudes, et l'usage de molécules dont l'efficacité a souvent été constatée de manière fortuite. Les β -bloquants et les antidépresseurs sont efficaces sans que leur mécanisme d'action soit précisé. Au sein des ATE, seuls le VPA et le TPM bénéficient d'un fort niveau de preuve en tant que traitement de fond des migraines (94).

- **Le VPA** est l'un des premiers ATE à avoir montré une réduction de la fréquence, de la sévérité et de la durée des crises migraineuses. Plusieurs études randomisées contre placebo ont confirmé son efficacité avec environ 43% de répondeurs (contre 14-21% dans le groupe placebo) (100). Une réduction mensuelle de 50% des migraines apparaît dans la moitié des cas (101). La dose utilisée est de 800-1500mg/jour et les résultats sont identiques sur la MSA et la MAA. Cependant, ce traitement comporte des effets indésirables notables avec une prise de

poids, des tremblements, des chutes de cheveux, et surtout une tératogénicité en limitant l'usage chez les femmes en âge de procréer.

- Le **TPM** est l'ATE le plus fréquemment prescrit dans la migraine. Son efficacité a été démontrée dans de nombreuses études randomisées (102). Comparé au placebo, il réduit la fréquence des migraines d'environ 1,2 par mois. La moitié des patients notent même une réduction d'au moins 50% des crises de migraine. Les meilleurs résultats sont obtenus pour un dosage entre 100 et 200mg par jour (dosage inférieur à celui utilisé dans l'épilepsie). Ce traitement comporte des effets indésirables fréquents tels que les paresthésies, tremblements, nausées, perte d'appétit, anxiété, fatigue, lithiases rénales (103–105).

- La **LTG**, dont l'usage reste débattue dans cette indication, semble efficace uniquement dans la MAA, probablement grâce à son action anti-glutamatergique via le blocage des canaux Na^+ , Ca^{2+} et K^+ qui permettrait de contrecarrer la DCE (106). Utilisée dans les études à une posologie de 50 à 300 mg/j (médiane 100mg/j), la LTG a l'avantage de ne pas être tératogène mais conserve des effets indésirables, notamment cutanés.

- La **GBP** a été étudiée dans des études randomisées contre placebo (107). Une efficacité a pu être décrite avec des doses de 1800 à 2400mg/j avec 36% de répondeurs contre 14% dans le groupe placebo. Des effets indésirables à type de vertige et somnolence ont été rapportés. Cependant, les résultats d'une méta-analyse remettent en cause son efficacité dans le traitement de fond de la migraine (108).

- Le **LVT** a été rapporté efficace dans plusieurs études (109), mais non confirmé par une méta-analyse (110).

- De récentes publications portant sur le **ZNS** suggèrent une efficacité similaire au TPM en tant que traitement de fond de la migraine mais de nouvelles études restent nécessaires (111).

- Des études portant sur l'**OXC**, le **Clonazepam**, la **Vigabatrin**, la **Pregabaline**, et la **LCS** sont négatives ou peu claires. Le **Perampanel** et son action inhibitrice du CGRP nécessitent encore d'être explorés (112).

- Quelques cas cliniques publiés rapportent l'efficacité de la **CBZ** (114) dans la MHF, méritant également des études complémentaires.

Les ATE sont donc très intéressants comme traitement de fond de la migraine, et à privilégier en cas de comorbidité épileptique, tout en considérant la balance bénéfices-effets indésirables,

d'autant plus fréquents chez les patients migraineux, et que la réponse thérapeutique est plus faible chez les sujets épileptiques et migraineux (27,115).

b) Autres traitements potentiels en commun

- Le **Verapamil**, utilisé parfois dans la MH pourrait avoir des vertus antimigraineuses ainsi qu'antiépileptiques grâce à son action bloquant les canaux Ca^{2+} .

- Le rôle du **Magnésium** est également investigué, sachant que des carences sévères en Mg^{2+} peuvent provoquer des crises d'épilepsie, et que l'administration orale de Mg^{2+} est associée à une diminution des crises et des anomalies EEG. Des taux faibles de Mg^{2+} ont été retrouvés dans le plasma et le LCR des sujets migraineux comparés aux non migraineux. Le Mg^{2+} bloque la DCE *in vitro*, permet d'inhiber l'agrégation plaquettaire et de diminuer le tonus vasculaire. Toutefois, les résultats sont contradictoires *in vivo* (116,117).

c) Un traitement non pharmacologique : la stimulation du nerf vague

Le nerf vague exerce une action sur les régions limbiques, le thalamus et la jonction thalamo-corticale. Il augmente l'activité du locus cœruleus et des noyaux du raphé, modérant les taux de norépinephrine et de sérotonine, pro-épileptogènes, justifiant sa stimulation dans le traitement de l'épilepsie (118).

La stimulation du nerf vague est également utilisée dans la migraine à travers son action anti-inflammatoire.

VII. Objectifs de l'étude

L'hypothèse d'un continuum clinique entre migraine et épilepsie résulte de la constatation de mécanismes physiopathologiques communs et d'une base génétique partagée. Cependant, l'épilepsie est perçue au premier abord comme une pathologie du neurone rendu hyperexcitable alors que la migraine reste un syndrome douloureux chronique dans lequel sont intriqués des phénomènes plus divers, notamment vasculaires. Ces différentes conceptions font que les deux entités relèvent aujourd'hui de domaines distincts de la neurologie, faisant l'objet d'études et de prises en charge cliniques par des sur-spécialistes différents. Toutefois, un nombre notable de sujets présentent l'association des deux pathologies, questionnant donc leur indépendance.

En se focalisant sur les données physiopathologiques et épidémiologiques communes, plusieurs questions peuvent être soulevées :

- Les sujets migraineux et épileptiques auraient-ils une maladie migraineuse différente des sujets migraineux non épileptiques en termes de fréquence et d'intensité des crises ?
- Les sujets migraineux et épileptiques auraient-ils plus d'auras migraineuses ?
- Les sujets migraineux et épileptiques auraient-ils une moins bonne réponse aux traitements pharmacologiques ?
- Le retentissement sur la qualité de vie diffère-t-il entre les deux groupes ?
- La prise en charge de la migraine est-elle, et doit-elle être, identique à celle des sujets migraineux non épileptiques ?

Afin de répondre à ces questions, et pour mieux définir les stratégies thérapeutiques prioritaires, nous avons mené une étude dont l'objectif principal était de : **comparer les caractéristiques cliniques et thérapeutiques ainsi que le retentissement psycho-social de la migraine entre des sujets migraineux épileptiques et des sujets migraineux non épileptiques.**

Les objectifs secondaires portaient sur les caractéristiques cliniques de l'épilepsie des sujets migraineux épileptiques, le lien temporel entre les deux pathologies et le rôle de la Lamotrigine dans la migraine.

Matériels et méthodes

I. Recueil de données

1. Population

Nous avons réalisé une étude observationnelle, multicentrique, comparant une cohorte de sujets migraineux et épileptiques (SME) à des sujets migraineux non épileptiques (SMNE).

Les informations ont été recueillies de façon prospective via un questionnaire de soins courants complété par le patient avec l'aide d'un neurologue, en présentiel ou par téléphone. Une analyse rétrospective des dossiers médicaux a été réalisée en parallèle pour préciser certaines informations médicales. Les participants étaient divisés en deux groupes selon qu'ils étaient épileptiques ou non : SME ou SMNE. Le recrutement des patients a été effectué sur une période s'étendant de novembre 2019 à mai 2020.

En accord avec la législation française, tous les patients ont donné leur consentement oral éclairé au préalable et la collecte des données a été approuvée par le CERDE (Comité d'Éthique pour la Recherche sur Données Existantes et/ou hors loi Jardé) du CHU de Rouen.

Sujets migraineux et épileptiques

Plusieurs neurologues ont été sollicités en amont pour le recrutement des SME parmi différents centres hospitaliers normands (CHU de Rouen, Centres hospitaliers d'Evreux, du Havre et d'Elbeuf).

Les sujets épileptiques qui présentaient des céphalées compatibles avec des migraines complétaient notre questionnaire au décours de consultations spécialisées d'épileptologie, de consultations de neurologie générale ou lors de leur passage en neurophysiologie pour la réalisation d'examen complémentaires (EEG standard ou de longue durée).

Sujets migraineux non épileptiques

Les données des SMNE ont été recueillies grâce à la réalisation du même questionnaire complété à l'aide d'un neurologue, en présentiel ou par téléphone, au décours de consultations « céphalées » spécialisées en centre tertiaire (CHU de Rouen).

L'inclusion des SMNE était réalisée consécutivement jusqu'à l'obtention d'un nombre de sujets deux fois supérieur à celui des SME.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour les SME, les critères d'inclusion étaient :

- Migraine avec ou sans aura remplissant de manière stricte les critères ICHD-3
- Épilepsie (tout type) selon les critères 2017 de l'ILAE

Pour les SMNE, les critères d'inclusion étaient :

- Migraine avec ou sans aura remplissant de manière stricte les critères ICHD-3
- Consultation « céphalées » en centre tertiaire entre novembre 2019 et mai 2020

Les critères d'exclusion étaient :

- Age < 16 ans
- Barrière de la langue rendant peu fiable le recueil des informations
- Déficit intellectuel empêchant la passation du questionnaire

2. Questionnaire

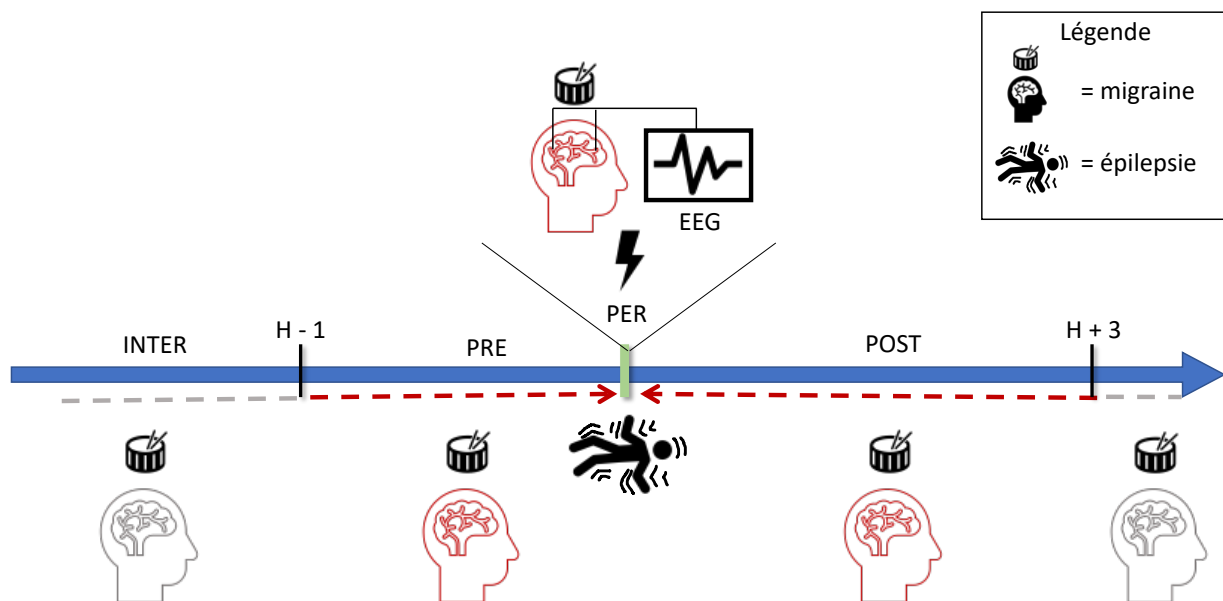
Pour ce travail, nous avons conçu un questionnaire de soins courants standardisé, sur le modèle de celui des consultations « céphalées », afin de recueillir de manière homogène la totalité des données nécessaires à l'étude (*cf annexe*). Celui-ci était constitué de cinq parties :

- **Première partie : Renseignements généraux** (pour SME & SMNE)
 - Age, sexe, niveau d'étude, latéralité
 - Facteurs de risque vasculaire
 - Antécédents familiaux de migraine et d'épilepsie (apparentés au 1^{er} ou 2nd degré)
 - Traitements habituels (autres que antimigraineux ou antiépileptiques)
 - Hypersensibilité à la lumière
- **Seconde partie : Migraine** (pour SME & SMNE)
 - Age d'apparition, caractéristiques de la migraine selon les critères IHS, intensité, fréquence mensuelle, facteurs déclenchant des migraines
 - Aura et ses caractéristiques cliniques (type, durée)
 - Traitements des migraines : traitements de crise et de fond actuels et essayés dans le passé, et leur efficacité estimée, l'essai de techniques non médicamenteuses (acupuncture, TCC, méditation...)
 - Retentissement psycho-social des migraines (questionnaire HIT-6)

- **Troisième partie : Épilepsie** (pour SME)
 - Age d'apparition, caractéristiques de l'épilepsie selon la classification 2017 de l'ILAE, fréquence des crises, facteurs déclenchant des crises d'épilepsie
 - Traitements de l'épilepsie : traitements de fond actuels et essayés dans le passé et leur efficacité estimée
- **Quatrième partie : Retentissement sur la qualité de vie** (pour SME & SMNE)
 - Création d'une échelle visuelle de retentissement sur la vie quotidienne : cotation du retentissement des migraines puis de l'épilepsie pour les SME, sur une échelle graduée de 0 à 4 (aucun/léger/modéré/important/majeur)
- **Cinquième partie : Lien temporel entre migraine et épilepsie** (pour SME) (figure 16)
 - Migraines inter-ictales (sans lien temporel avec les crises d'épilepsie)
 - Migraines péri-ictales, en précisant s'il s'agit de migraines :
 - Pré-ictale (se terminant moins d'une heure avant la crise d'épilepsie)
 - Per-ictale (débutant de manière synchrone à la crise d'épilepsie)
 - Post-ictale (débutant dans les 3 heures après la crise d'épilepsie).
 - Céphalées non migraineuses péri-ictales (pré, per ou post-ictales)

Les définitions de céphalées pré, per et post-ictales ont été définies selon l'étude de Cianchetti *et al* (26).

La présence ou l'absence d'aura migraineuse étaient notifiées en cas de lien temporel vraisemblable.



II. Critères d'évaluation

1. Critère d'évaluation principal

Nous avons évalué les caractéristiques cliniques, thérapeutiques et le retentissement psychosocial des migraines dans les deux populations (SME et SMNE).

Précisément :

- Les caractéristiques démographiques des sujets : âge, sexe, latéralité, antécédents familiaux de migraine et d'épilepsie, comorbidités (facteurs de risque vasculaire, traitement antidépresseur, hypersensibilité à la lumière)
- Les caractéristiques cliniques des migraines : intensité (0 à 3), fréquence (< 8 ou > 8 par mois), durée (< 24h, 24h à 72h, > 72h), nausées, vomissements, photo-phonophobie, majoration à l'effort
- Les caractéristiques des auras migraineuses : type (visuelle, sensitive, aphasique, autre), durée (< 5 min, 5 à 60min, > 1h)
- Les facteurs déclenchant des migraines
- Les traitements de crise utilisés (AINS ou triptan) et leur efficacité estimée (sur une échelle de 0 (nulle) à 4 (complète), efficacité en moins de 2h et efficacité complète)
- Les traitements de fond utilisés* et leur efficacité estimée (échelle allant de 0 à 4 ; et diminution > 50% des crises)
- Le retentissement des migraines sur la vie quotidienne (questionnaire HIT-6 et échelle visuelle de qualité de vie de 0 à 4)

* Chez les SME, le TPM et le VPA étaient systématiquement considérés comme traitement de fond antimigraineux. La LTG l'était uniquement si elle était clairement prescrite à visée antimigraineuse.

2. Critères d'évaluation secondaires

Caractéristiques de l'épilepsie

Chez les SME, nous avons analysé :

- Le type d'épilepsie (focale, généralisée, inconnue) et son étiologie (génétique, structurelle ou inconnue)
- La fréquence des crises d'épilepsie : répartie en 4 groupes (< 1 par an ; ≥ 1 par an et < 1 par mois ; ≥ 1 par mois et < 1 semaine ; et ≥ 1 par semaine)
- Le traitement de fond de l'épilepsie (nombre moyen de traitements, polythérapie, type) et son efficacité estimée (échelle allant de 0 : nulle, à 4 : complète)
- Les facteurs déclenchant des crises d'épilepsie
- Le retentissement sur la vie quotidienne de l'épilepsie (échelle visuelle de qualité de vie allant de 0 : aucun, à 4 : majeur)
- La pharmaco résistance de l'épilepsie
- L'existence de crises non épileptiques psychogènes associées
- Le lien temporel entre migraine et épilepsie

Rôle de la Lamotrigine

Une étude en sous-groupe a également été effectuée au sein de la population de patients traités par LTG (actuellement ou dans le passé) afin d'étudier l'effet subjectif de cet ATE sur les migraines en fonction de leur type (avec ou sans aura)

III. Analyses statistiques

1. Analyses descriptives

Les analyses descriptives et les différents graphiques ont été réalisés avec Excel.

Les caractéristiques démographiques des SME et des SMNE ont été comparées à l'aide de tests de Student et de Chi².

2. Évaluation clinique

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R version 3.6.3.

Les caractéristiques cliniques des migraines étaient comparées par des tests de Student et de Fisher selon 6 variables :

- Intensité des migraines (comparaison de moyennes)
- Nombre de jours de migraines par mois ($<$ ou ≥ 8)
- Présence d'une aura
- Durée d'une crise migraineuse sans traitement (\leq ou $> 24h$)
- Retentissement des migraines (comparaison de moyennes du questionnaire HIT-6)
- Présence d'un antidépresseur

Le risque alpha retenu était 0,05. Cependant, ce seuil de significativité statistique a été ajusté après correction de Bonferroni pour comparaisons multiples.

Un test de McNemar a également été réalisé pour comparer les facteurs déclenchant des migraines et de l'épilepsie avec pour objectif de :

- Rechercher une différence dans les facteurs déclenchant de migraine entre les deux groupes
- Étudier l'homogénéité des facteurs déclenchant de migraine et d'épilepsie
- Calculer le risque qu'un facteur déclenchant de migraine donné déclenche aussi une crise d'épilepsie et inversement au sein des SME

3. Évaluation thérapeutique

Les pratiques thérapeutiques concernant les migraines entre les groupes de SME et de SMNE étaient comparées selon 5 variables par des tests de Student et de Fisher :

- Traitement par AINS / Traitement par triptan
- Nombre de traitements de fond antimigraineux essayés
- Efficacité du traitement de crise migraineuse en moins de 2 heures

- Existence d'un abus médicamenteux
- Présence d'un ATE en traitement de fond des migraines

Enfin, une étude en sous-groupe a été effectuée chez les SME afin de déterminer l'effet subjectif de la LTG sur les migraines.

Résultats

I. Caractéristiques démographiques

Nous avons inclus un total de 135 patients : 45 dans le groupe SME et 90 dans le groupe SMNE.

Les SMNE étaient suivis en consultation de neurologie par différents médecins spécialisés dans le domaine des céphalées en centre tertiaire au CHU de Rouen. Les SME étaient suivis pour la plupart par un épiléptologue, également en centre tertiaire. Deux SME ont été recrutés en consultation de neurologie générale au centre hospitalier du Havre, et un au centre hospitalier d'Évreux.

Les caractéristiques démographiques des deux groupes sont présentées dans le *Tableau 2*.

Une nette prédominance féminine était retrouvée dans les deux groupes. L'âge moyen des SMNE était légèrement supérieur aux SME, et une discrète prédominance de gauchers est notée dans le groupe des SME.

L'indice de masse corporelle (IMC) et la présence d'une contraception oestro-progestative (COP) étaient équilibrés entre les deux groupes. Une tendance à un tabagisme plus fréquent dans le groupe des SME était retrouvée.

Cependant, les deux groupes ne présentaient **pas de différence significative** concernant l'ensemble des caractéristiques démographiques ci-dessus.

Les antécédents familiaux de migraine étaient fréquents dans les deux groupes et prédominaient significativement chez les SMNE ($p = 0,04$). Les antécédents familiaux d'épilepsie étaient communs chez les SME, et significativement plus fréquents que chez les SMNE (33,3% contre 8,9% ; $p = 0,001$).

	SMNE (n = 90)	SME (n = 45)	p-value
Sexe, n (%)			1
Femme	75 (83,3%)	38 (84,4%)	///
Homme	15 (15,5%)	7 (15,2%)	///
Rapport F/H	5,0	5,4	///
Age, moyenne [min-max]	37 [16 - 70]	31 [16 - 74]	0,59
Age d'apparition, n [min-max]			
Migraine	17,4 [4 - 50]	14,7 [0,25 - 52]	0,13
Épilepsie	///	16,5 [0,25 - 53]	///
Latéralité, n (%)			0,33
Droitier	77 (86,5%)	35 (77,8%)	///
Gaucher	12 (13,5%)	10 (22,2%)	///
IMC, moyenne	24,8	24,2	0,58
Tabac, n (%)	19 (21,1%)	14 (31,1%)	0,21
COP, n (%)	14 (15,6%)	5 (11,1%)	0,60
Antécédents familiaux, n (%)			
Migraine	61 (68,5%)	22 (48,9%)	0,04*
Épilepsie	8 (8,9%)	15 (33,3%)	0,001**

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des sujets migraineux épileptiques et non épileptiques

* OR : 0,45 - IC 95% [0,20 ; 1,01]

** OR : 5,05 - IC 95% [1,80 ; 15,27]

II. Caractéristiques des migraines

1. Age d'apparition

L'âge d'apparition de la maladie migraineuse était en moyenne de 17,4 ans [4 – 50 ans] chez les SMNE et 14,7 ans [0,25 – 42 ans] chez les SME (*Tableau 2*).

2. Caractéristiques cliniques

Intensité, fréquence et durée des crises migraineuses

Il n'existait pas de différence significative concernant l'**intensité** de la douleur, évaluée sur une échelle de 0 à 3 (nulle à sévère). Celle-ci était en moyenne à 2,7 chez les SMNE contre 2,6 chez les SME ($p = 0,13$).

Les résultats concernant la fréquence et la durée des crises sont représentés dans le *Tableau 3*. Avec un nombre mensuel moyen de crises migraineuses superposables (6,41 par mois chez les SMNE contre 6,36 par mois chez les SME), la **fréquence** des migraines n'était pas significativement différente dans les deux groupes puisque 64,4% des SMNE et 72,7% des SME avaient moins de 8 jours de migraine par mois ($p = 0,83$). Chez les SMNE, 43,3% avaient moins de 4 migraines mensuelles contre 52,5% des SME.

La **durée** d'une crise migraineuse non traitée différait entre les deux groupes, avec une moyenne de 60,6 heures chez les SMNE contre 48,6 heures chez les SME. Cette durée était significativement plus courte ($< 24h$) chez les SME ($p = 0,002$), même après correction de Bonferroni portant le seuil de significativité à 0,0083 (*Figure 17*). Avec un traitement de crise, cette différence s'estompeait.

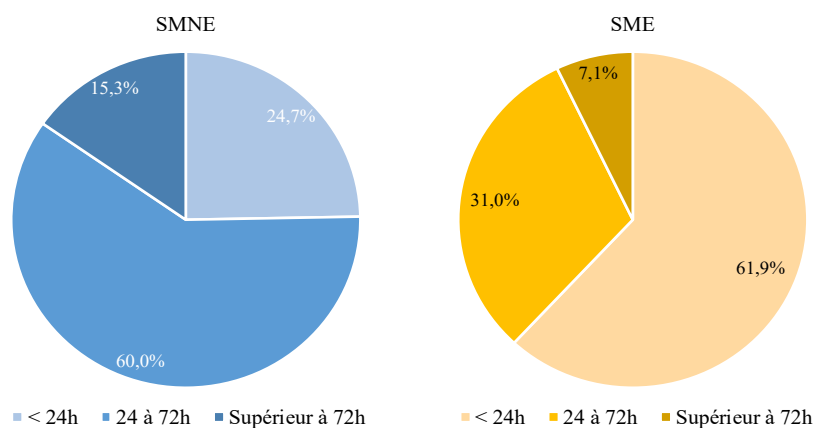


Figure 17 : Durée d'une migraine sans traitement de crise

	SMNE	SME	p-value
Fréquence par mois, <i>n (%)</i>			
< 8	58 (64,4 %)	32 (72,7 %)	0,83
≥ 8	32 (35,6 %)	12 (27,3 %)	///
Moyenne (<i>par mois</i>)	6,41	6,36	///
Écart type	6,26	7,85	///
Durée sans traitement, <i>n (%)</i>			
Moins de 24h	21 (24,7 %)	26 (61,9 %)	< 0,002*
Entre 24 et 72h	51 (60,0 %)	13 (31,0 %)	///
Supérieure à 72h	13 (15,3 %)	3 (7,1 %)	///
Moyenne (écart type), <i>en heures</i>	60,6 (34,1)	48,6 (81,3)	///
Durée avec traitement, <i>n (%)</i>			
Moins de 2h	36 (42,4 %)	13 (35,1 %)	///
Entre 2 et 24h	33 (38,8 %)	17 (45,9 %)	///
Supérieure à 24h	16 (18,8 %)	7 (18,9 %)	///
Moyenne (écart-type), <i>en heures</i>	18,4 (28,2)	17,9 (23,7)	///

Tableau 3 : Fréquence et durée des migraines

*OR : 4,92 - IC 95% [1,64 ; 16,12]

Sémiologie des migraines

Les critères IHS étaient remplis de manière stricte pour tous les patients.

Chez les SMNE, il existait une tendance à davantage de pulsatilité, de topographie hémicrânienne et de symptômes digestifs associés par rapport aux SME (*figure 18*).

Le caractère **hémicrânien non alternant** de la céphalée semblait plus souvent ressortir chez les SME. Dans cette sous-population, sur les 9 sujets ayant un foyer épileptique identifié sur l'imagerie, 67% avaient une céphalée migraineuse systématiquement ipsilatérale au foyer épileptique.

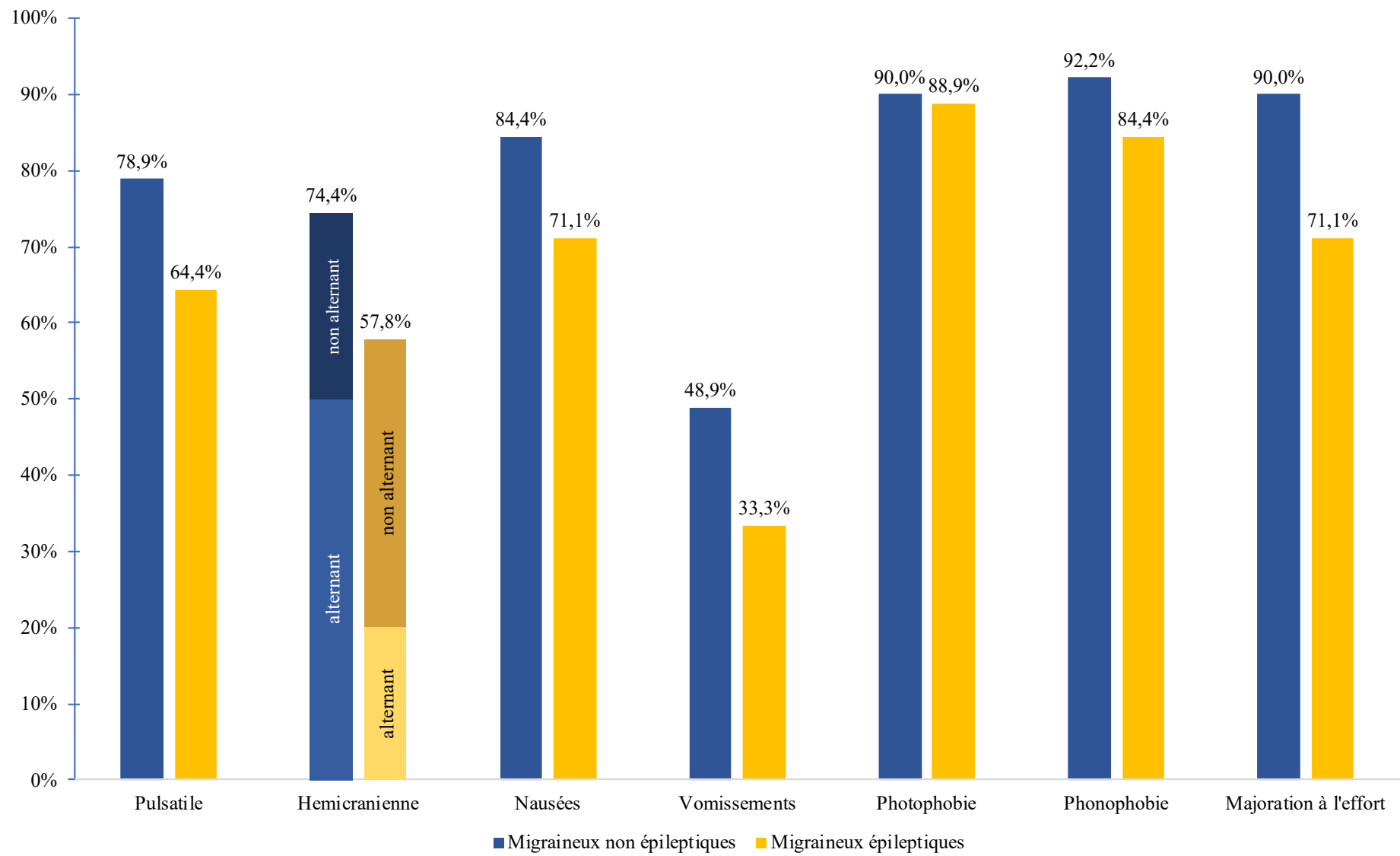


Figure 18 : Caractéristiques sémiologiques des migraines

Auras migraineuses

Les auras étaient significativement plus fréquentes chez les SMNE ($p = 0,043$). Cependant, après correction de Bonferroni, il n'existait plus de différence significative (*figure 19*).

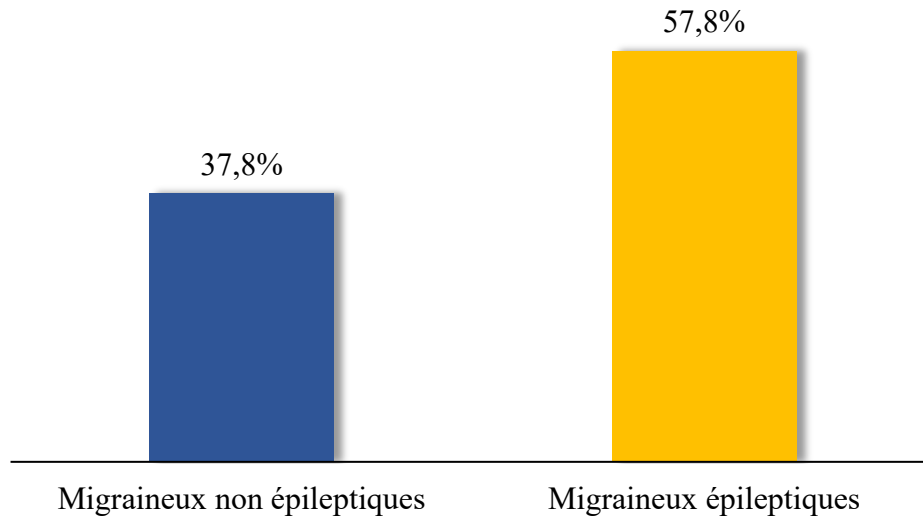


Figure 19 : Auras migraineuses

Les auras visuelles étaient les plus fréquentes, suivies par les auras sensibles, de manière proportionnelle dans les deux groupes (*Tableau 4*). Les auras aphasiques survenaient chez 38,5% des SME contre 23,5% des SMNE.

Les auras atypiques (déficit moteur, vertige) semblaient plus souvent décrites par les SME que par les SMNE (50% contre 17,6%). De même, des auras de durées atypiques (< 5 minutes ou prolongées > 1 heure) étaient rapportées chez 42,3% des SME contre 26,4% des SMNE.

	SMNE, <i>n</i> (%)	SME, <i>n</i> (%)	<i>p</i> -value
Aura, <i>n</i> (%)	34 (37,8%)	26 (57,8%)	0,043*
Visuelle	34 (100,0%)	23 (88,5%)	///
Sensitive	15 (44,1%)	12 (46,2%)	///
Aphasique	8 (23,5%)	10 (38,5%)	///
Autre (déficit moteur, vertige)	6 (17,6%)	13 (50,0%)	///
Durée, <i>n</i> (%)			///
< 5min	1 (2,9%)	4 (15,4%)	///
5 à 60 min	26 (76,5%)	18 (69,2%)	///
> 1h	8 (23,5%)	7 (26,9%)	///

Tableau 4 : Caractéristiques des auras migraineuses

*OR : 2,23 - IC 95% [1.02 ; 4.99]

Facteurs déclenchant des migraines

- Fatigue, stress et week-end

Les facteurs déclenchant de migraine les plus souvent retrouvés étaient la fatigue et le stress, pour respectivement 67% et 59% de la population totale de notre étude (*Figure 20*).

La **fatigue** était significativement plus fréquemment identifiée comme facteur déclenchant de migraine par les SME que par les SMNE. Le risque que la fatigue soit un facteur déclenchant de migraine était 2,64 fois plus élevé chez les SME que chez les SMNE (IC 95% [1,08 - 7,02], $p = 0,02$).

Le stress semblait également déclencher plus facilement une migraine chez les SME que chez les SMNE, toutefois la différence n'était pas significative ($p = 0,06$).

En revanche, le week-end ne ressortait pas comme un facteur déclenchant de migraines distinctif dans un des deux groupes ($p=0,79$).

- Crise d'épilepsie

Chez les SME, la crise d'épilepsie était jugée comme le 3^{ème} élément pouvant provoquer une migraine (53% des SME).

- Les éléments sensoriels

Un **facteur déclenchant sensoriel** tel que la luminosité, les bruits ou les odeurs, était significativement moins retrouvé chez les SME que chez les SMNE (18% contre 49% respectivement, OR = 0,28, IC 95% [0,09-0,77], $p = 0,008$).

- Autres

Les menstruations n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes ($p = 0,67$), tout comme les facteurs alimentaires, le jeun, l'alcool, le climat, le sport, les TC bénins, décrits par très peu de patients.

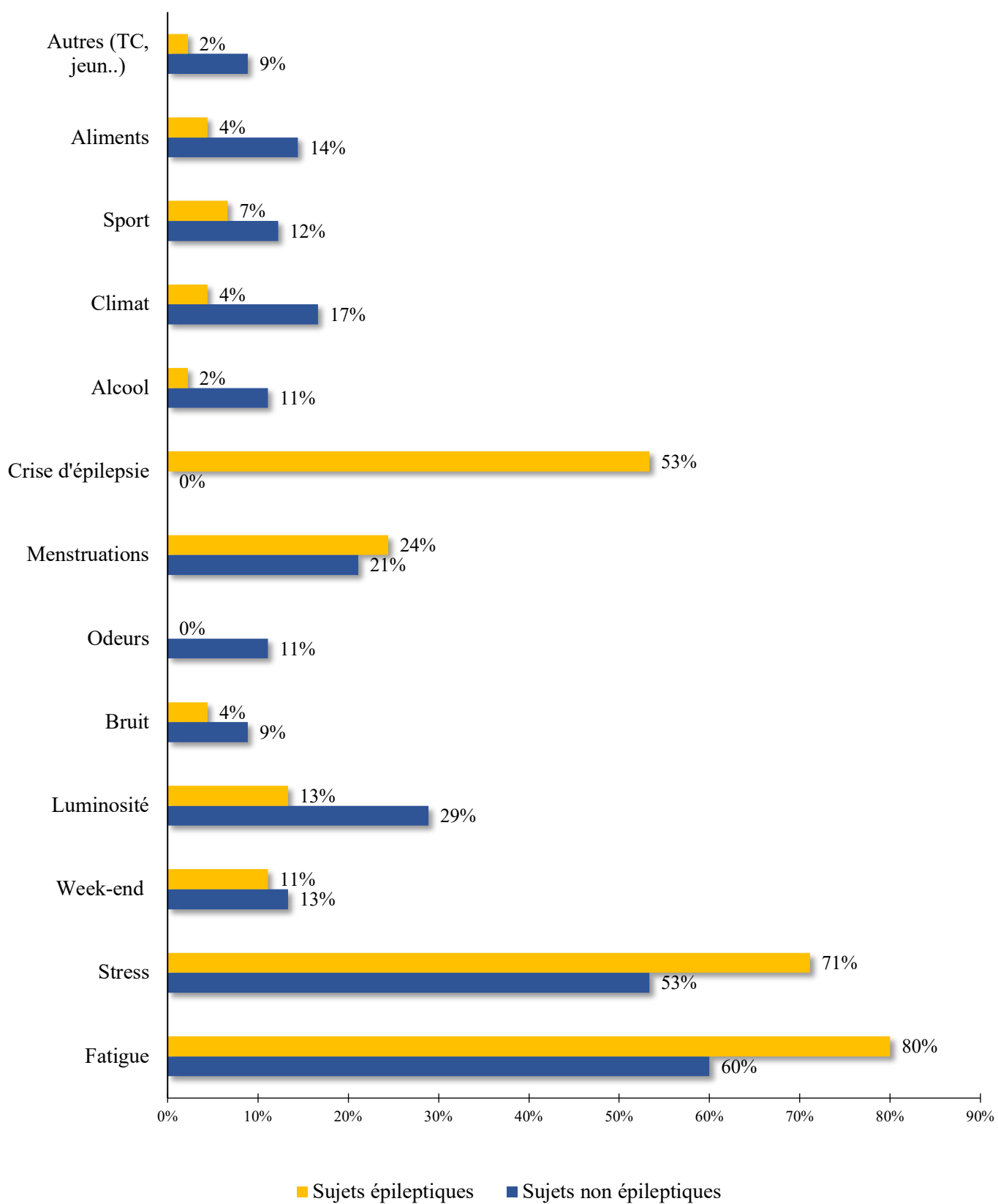


Figure 20 : Facteurs déclenchant des migraines

3. Prise en charge thérapeutique

Traitement de la crise migraineuse

Par convention, nous avons considéré dans notre étude les AINS comme traitement non spécifique, et les triptans comme traitement spécifique des crises migraineuses.

a) Traitements de crise actuels

L'utilisation d'un traitement de crise **non spécifique** était plus fréquente dans le groupe des SMNE que dans le groupe des SME (OR 0,41 ; IC 95% [0,17-0,93] ; $p = 0,03$). De même, un traitement de crise **spécifique** était plus fréquemment utilisé chez les SMNE que chez les SME (OR 0,06 ; IC 95% [0,02-0,15] ; $p = 1,36^{-11}$) (*Tableau 5*). Au moment de la réalisation du questionnaire, les SMNE étaient traités 1,7 fois plus par un traitement non spécifique, et 2,9 fois plus par un traitement spécifique, que les SME.

Dans le groupe des SMNE, 98,9% utilisaient un traitement de crise **spécifique ou non spécifique** contre 48,9% des SME. L'association des deux lignes de traitement était décrite chez 42,2% des SMNE contre 13,3% des SME (*Figure 21*).

Les SMNE étaient significativement plus nombreux que les SME à juger leur traitement de crise efficace en moins de 2 heures ($p = 0,02$). L'efficacité de ce traitement était complète chez 42,2% des SMNE contre 25% des SME.

Parmi les SME n'ayant ni AINS ni triptan en traitement de crise (23 sujets) :

- Le Paracétamol était utilisé chez 52,2% des sujets. Parmi les SME traités par Paracétamol seul ($n = 12$), 3 patients jugeaient son efficacité bonne, 3 patients légère, et 6 patients nulle.
- Quatre patients recevaient un antalgique d'une autre classe (Lamaline, Tramadol, Acupan, Laroxy).
- Sept patients ne prenaient aucun traitement de crise.

Parmi les SMNE, seul un patient traitait ses crises de migraine avec du Paracétamol seul.

Les dérivés codéinés étaient utilisés en traitement de crise chez 2 SME (4,4 %) et chez 3 SMNE (3,3 %).

Concernant l'abus médicamenteux, on ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes ($p = 0,83$).

	SMNE, n (%)	SME, n (%)	p-value
Traitement non spécifique (AINS)	47 (52,2%)	14 (31,1%)	0,03
Traitement spécifique (triptan)	80 (88,9%)	14 (31,1%)	1,36.10⁻¹¹
Spécifique ou non spécifique	89 (98,9%)	22 (48,9%)	///
Abus médicamenteux	23 (25,8%)	10 (22,2%)	0,83
Efficacité moyenne estimée (0 à 4)	2,76	1,98	///
Efficacité en <2h	56 (67,5%)	21 (46,7%)	0,02
Efficacité complète	35 (42,2%)	11 (25,0%)	///

Tableau 5 : Traitements actuels de crise migraineuse

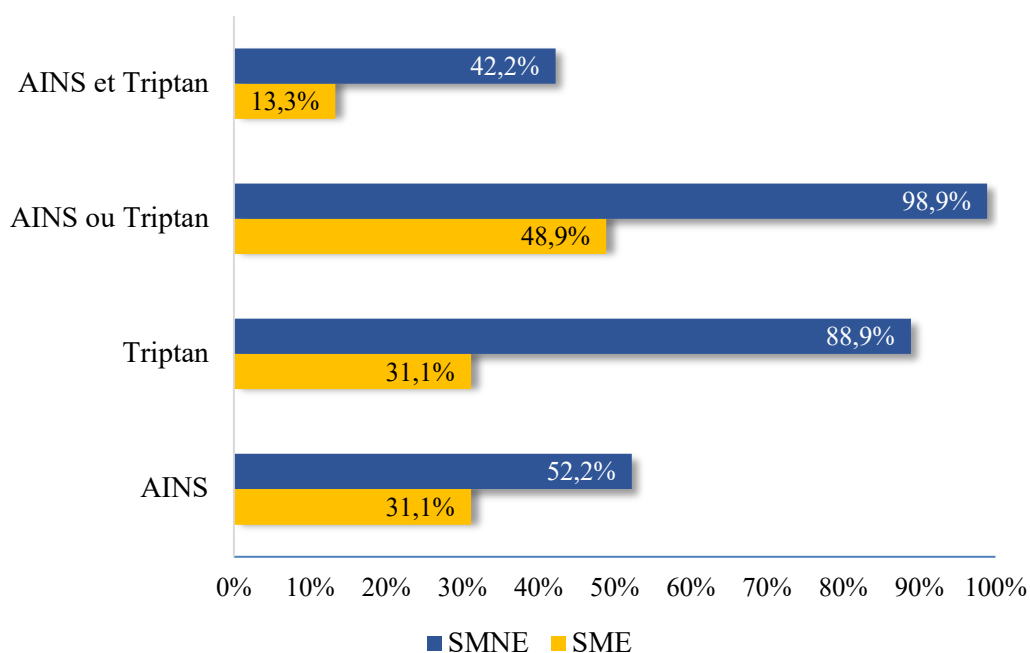


Figure 21 : Utilisation des traitements de crise migraineuse

b) Traitements de crise passés

Dans le groupe des SMNE, 75% avaient essayé un ou plusieurs AINS et 65,9% un ou plusieurs triptans dans le passé, contre respectivement 36,4% et 22,7% dans le groupe des SME.

Traitement de fond de la migraine

a) Traitements de fond actuels

Au moment du questionnaire, 77,8% des SMNE avaient un traitement de fond antimigraineux contre 53,3% des SME. Le nombre moyen de traitements de fond était significativement différent entre les SMNE et les SME (respectivement 0,91 contre 0,67 ; $p = 0,04$).

La répartition des types de traitements de fond actuels est représentée dans la *Figure 22*. Les migraines des SME étaient 3,6 fois plus fréquemment traitées par un ATE que les SMNE (IC 95% [1,28 à 10,62] ; $p = 0,01$).

Leur efficacité estimée ne montrait pas de différence entre les 2 groupes (*Tableau 6*).

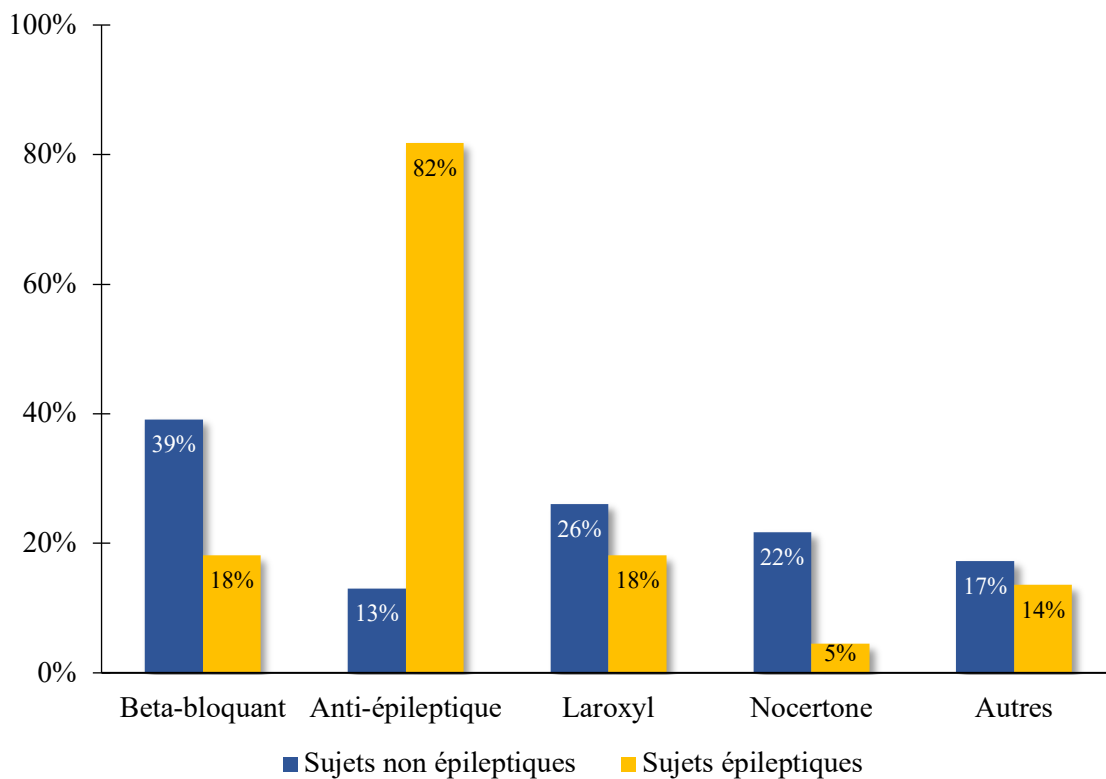


Figure 22 : Traitements de fond antimigraineux

Variables	SMNE	SME	P-value
Traitement de fond, <i>n</i> (%)	70 (77,8%)	24 (53,3%)	///
Nombre de traitements de fond, <i>moyenne</i>	0,91	0,67	0,04
Type actuels, <i>n</i> (%)			
Propranolol	14 (20,3 %)	3 (13,6 %)	
Métoprolol	13 (18,8 %)	1 (4,5 %)	
Laroxyl	18 (26,1 %)	4 (18,2 %)	
Nocertone	15 (21,7 %)	1 (4,5 %)	
Venlafaxine	7 (10,1 %)	1 (4,5 %)	
Topiramate	9 (13,0 %)	9 (40,9 %)	
Lamotrigine	0 (0,0 %)	2 (9,1 %)	
Valproate	0 (0,0 %)	7 (31,8 %)	
Sanmigran	1 (1,4 %)	1 (4,5 %)	
Candesartan	2 (2,9 %)	1 (4,5 %)	
Gabapentine	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)	
Duloxétine	1 (1,4%)	0 (0,0%)	
Efficacité estimée (0 à 4), <i>moyenne</i>	2,15	2,10	///
Diminution > 50% des migraine, <i>n</i> (%)	29 (54,7%)	11 (55,0%)	> 0,05

Tableau 6 : Traitements de fond antimigraineux actuels

b) Traitements de fond passés

Le nombre moyen de traitement de fond essayés dans le passé était de 2,1 chez les SMNE contre 0,56 chez les SME. Parmi ces traitements, les β -bloquants étaient en tête des médicaments essayés, suivis par la Nocertone puis le Laroxyl et enfin le TPM de façon similaire dans les deux groupes (*Tableau 7*).

D'autre part, les techniques non médicamenteuses étaient utilisées par 42,6% des SMNE contre 11,8% des SME.

	SMNE	SME
Nombre de traitements de fond essayés, <i>moyenne</i>	2,1	0,56
Au moins 1 traitement de fond essayé, <i>n (%)</i>	68 (76%)	12 (27%)
Types de traitement de fond essayés, <i>n (%)</i>		
<i>B-Bloquants</i>	53	8
Propranolol	39 (57,4%)	8 (66,7%)
Metoprolol	12 (17,6%)	0 (0,0%)
Atenolol	2 (2,9%)	0 (0,0%)
<i>Antidépresseurs</i>	33	5
Laroxyl	29 (42,6%)	5 (41,7%)
Venlafaxine	2 (2,9%)	0 (0,0%)
Duloxétine	2 (2,9%)	0 (0,0%)
<i>Antiépileptiques</i>	25	4
Topiramate	21 (30,9%)	3 (25%)
Lamotrigine	2 (2,9%)	0 (0,0%)
Valproate	2 (2,9%)	1 (8,3%)
<i>Autres</i>		
Nocertone	33 (48,5%)	5 (41,7%)
Sanmigran	11 (16,2%)	1 (8,3%)
Dihydroergotamine	6 (8,8%)	1 (8,3%)
Candesartan	2 (2,9%)	0 (0,0%)

Tableau 7 : Traitements de fond antimigraineux essayés dans le passé

4. Comorbidités et altération de la qualité de vie

Hypersensibilité à la lumière

La prévalence de l'hypersensibilité à la lumière subjective était similaire dans les deux groupes (65,6% chez les SMNE contre 68,9% chez les SME).

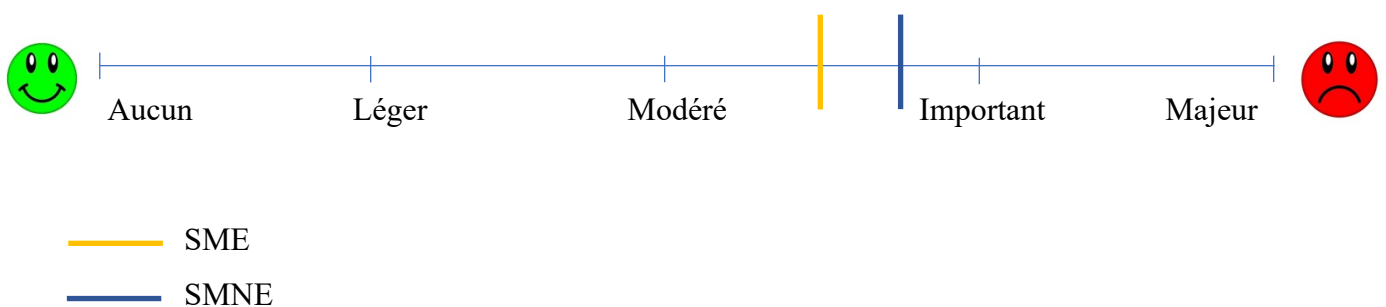
Syndrome dépressif

Une comorbidité anxio-dépressive était certaine chez 17,8% des SMNE traités par un antidépresseur (à visée thymique) et chez 24,4% des SME ($p = 0,37$).

Retentissement psycho-social

Les scores de l'échelle HIT-6, évaluant le retentissement psycho-social de la migraine, ne montraient pas de différence significative entre les deux groupes (score moyen de $62,54 \pm 7,02$ chez les SMNE contre $62,02 \pm 7,68$ chez les SME ; $p = 0,69$).

Sur l'échelle visuelle évaluant le retentissement de la migraine sur la vie quotidienne de 0 à 4, la moyenne des deux groupes était comparable : à 2,74 chez les SMNE et 2,49 chez les SME.



III. Caractéristiques de la population épileptique

1. Âge d'apparition

L'âge d'apparition de l'épilepsie était en moyenne de 16,5 ans [0,25 – 53 ans] chez les SME (Tableau 2).

L'âge d'apparition de la migraine comme de l'épilepsie se disposait globalement entre 8 et 20 ans (écart interquartile) dans les 2 groupes (Figure 23).

Au sein de la population épileptique, la majorité des patients (44,4%) ont développé leur épilepsie en aval de leur maladie migraineuse. Dans 22,2% des cas, les deux maladies sont apparues de manière synchrone au cours de la vie (Figure 24).

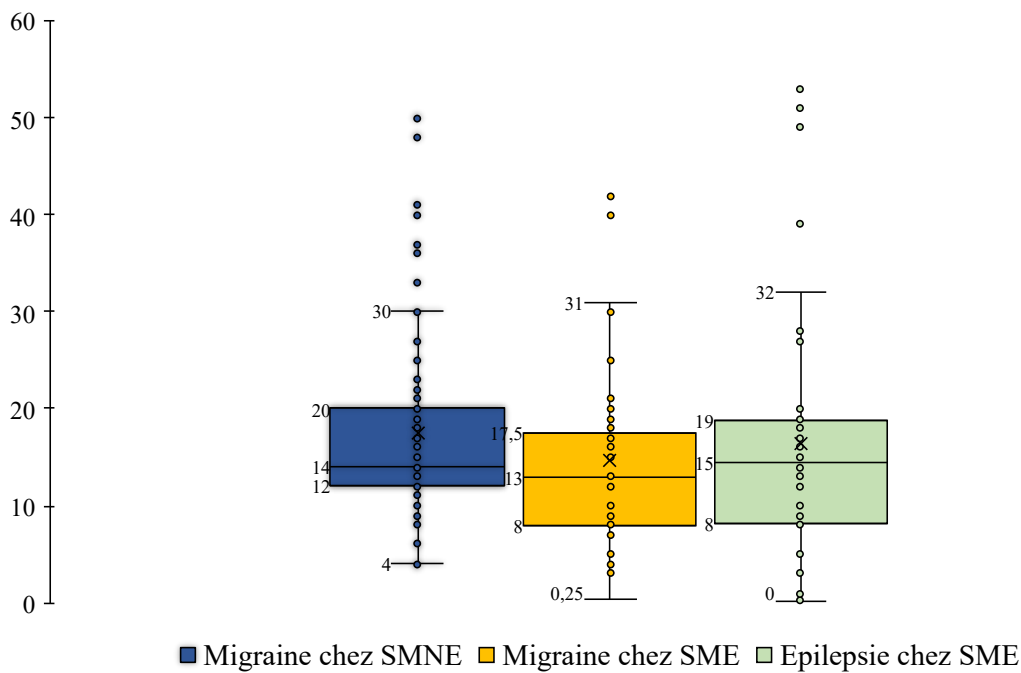


Figure 23 : Âges d'apparition de la migraine et de l'épilepsie au sein de nos 2 groupes

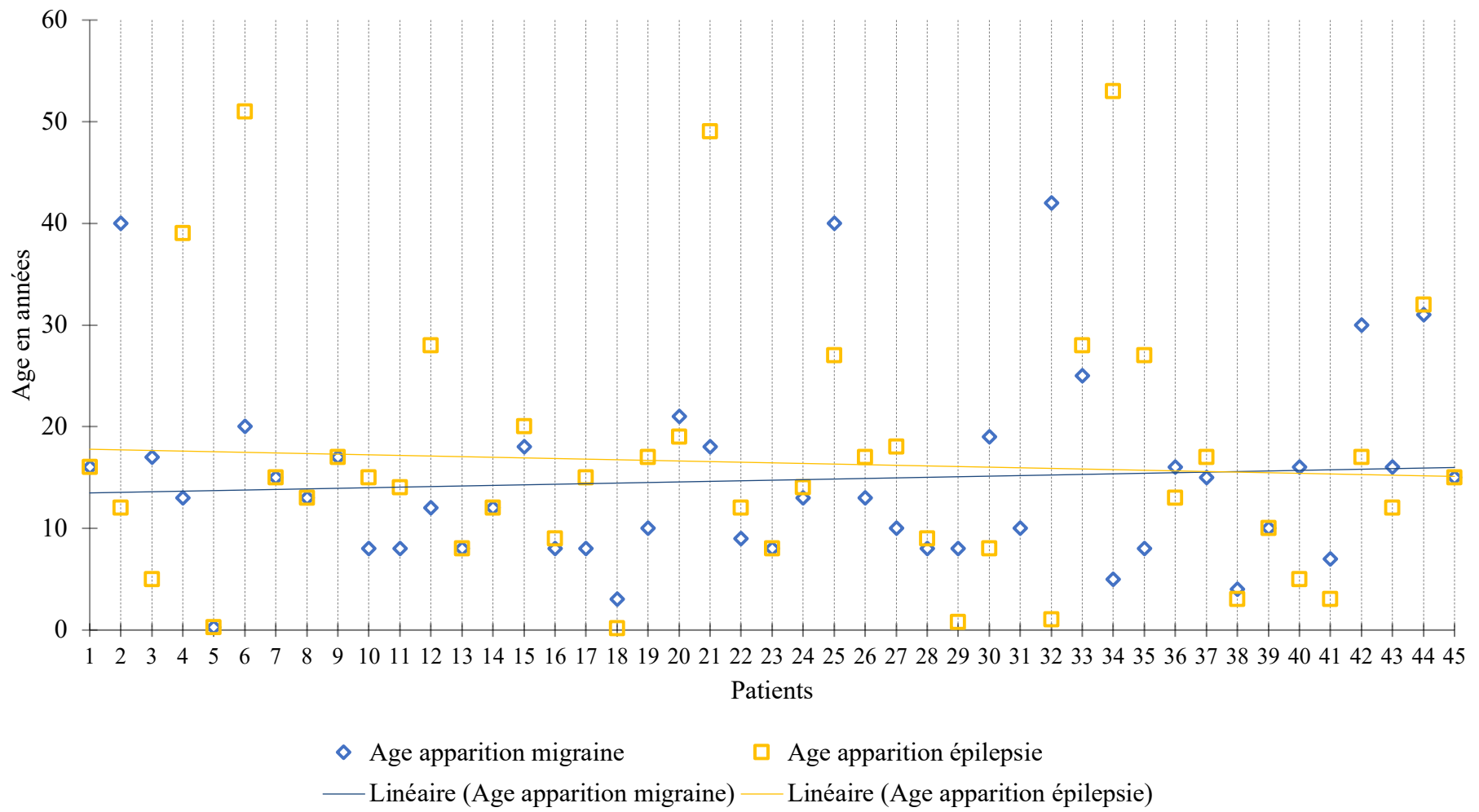


Figure 24 : Age d'apparition de la migraine et de l'épilepsie chez les SME

2. Caractéristiques cliniques de l'épilepsie

Épilepsie

Concernant le **type de crises** d'épilepsie des SME, 53% présentaient des crises d'épilepsie à départ généralisé, contre 47% à départ focal (*figure 25A*).

→ Au sein des 21 patients présentant des crises d'épilepsie focales, 17 (81%) décrivaient une altération de la conscience et 4 (19%) des crises motrices. Une bilatéralisation des crises pouvait survenir chez 11 patients (soit 52%). Dix sujets (48%) pouvaient présenter une aura (sensitive, visuelle, gustative, olfactive, céphalée, trouble végétatif, sensation étrange ou déjà-vu).

→ Au sein des 24 patients présentant des crises à début généralisé, toutes étaient des crises motrices et 9 sujets (37,5%) décrivaient également des absences actuelles ou dans le passé.

Concernant l'**étiologie** de l'épilepsie des SME, l'origine structurelle et l'origine génétique dominaient (18 et 17 sujets respectivement), alors que 22% étaient d'origine inconnue (épilepsie focale sans lésion retrouvée ou 1^{ère} crise généralisée sans anomalie du bilan complémentaire), (*figure 25B*). Quand la cause pouvait entrer dans un cadre génétique comme structurel, l'origine structurelle primait.

Certaines pathologies sous-jacentes étaient responsables de migraine et d'épilepsie à la fois, telles que des cavernomes (4 sujets), une MAV, une maladie de Sturge Weber, ou encore une sclérose tubéreuse de Bourneville.

La plupart des épilepsies étaient équilibrées avec 34% des sujets ayant moins d'une crise d'épilepsie par an, et 31% moins d'une crise par mois (*figure 26*).

Chez les SME, la sévérité de la maladie migraineuse (> 8 migraines par mois chez 12 patients), ne semblait pas corrélée à la fréquence des crises d'épilepsie (16,7% > 1 crise par semaine ; 16,7% > 1 crise par mois ; 33% > 1 crise par an ; et 33% < 1 crise par an), ni avec la pharmacorésistance de l'épilepsie (estimée à 41,7% au sein de cette sous-population, ce qui n'est pas supérieur à l'ensemble de notre population de SME).

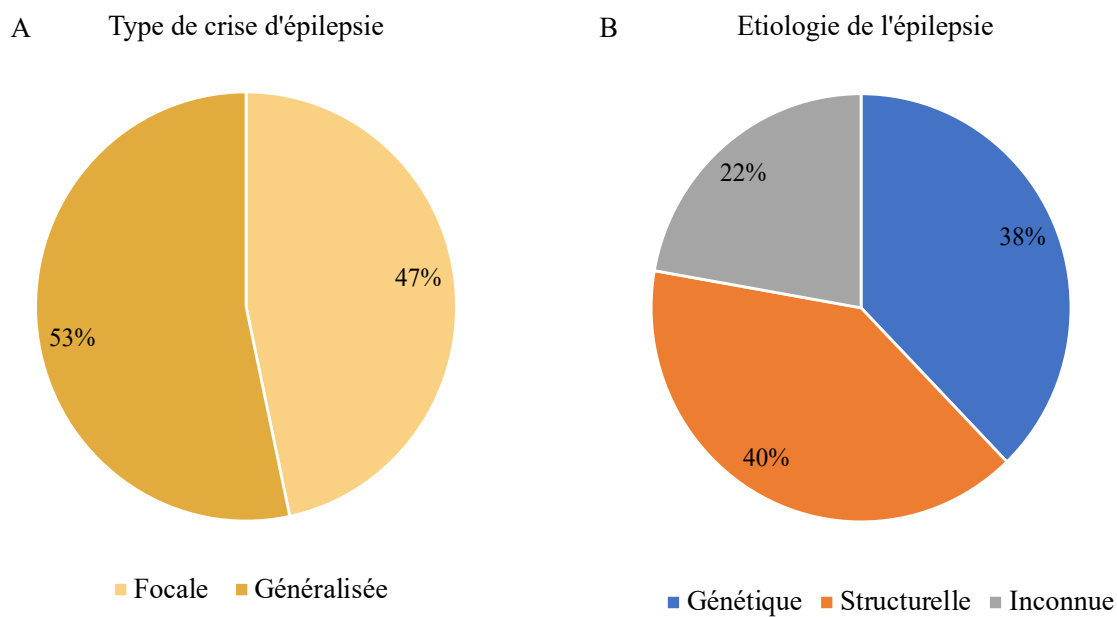


Figure 25 : Type (A) et étiologie (B) de l'épilepsie chez les SME

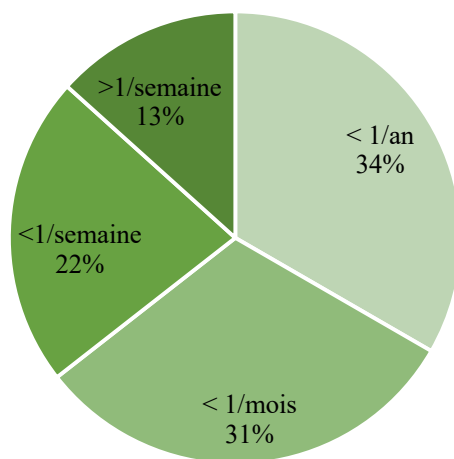


Figure 26 : Fréquence des crises d'épilepsie chez les SME

Facteurs déclenchant

Les facteurs déclenchant de crises d'épilepsie et ceux de la migraine se recoupaient, avec en tête, la fatigue et le stress (*Figure 27*).

Nous avons pu montrer que le risque que la fatigue déclenche une crise d'épilepsie était 7,25 fois plus élevé chez les sujets pour lesquels la fatigue déclenche une migraine (IC95% [1,13-82,52], $p = 0,03$).

De même le stress a une tendance, non significative, à favoriser la survenue d'une crise d'épilepsie chez les sujets pour lesquels le stress favorise une migraine ($p=0,27$).

Les migraines sont jugées comme le 3^{ème} élément pouvant déclencher une crise d'épilepsie.

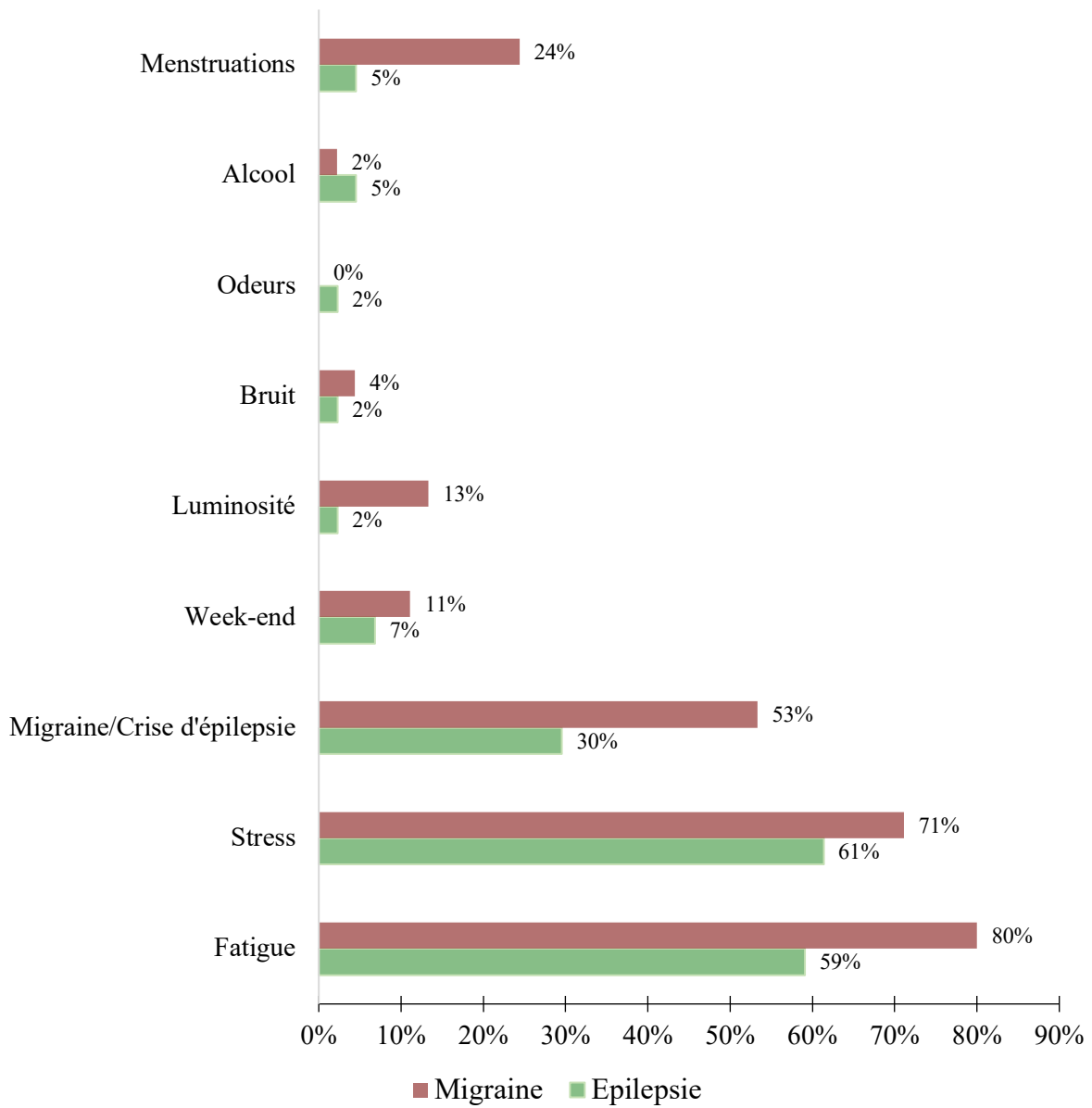


Figure 27 : Facteurs déclenchant des crises de migraine (en rouge) et d'épilepsie (en vert) chez les SME

3. Lien temporel

Un lien temporel entre crises de migraine et crises d'épilepsie était décrit chez 70% des sujets (Tableau 8).

Tous les patients présentaient également des crises de migraine inter-ictales, indépendamment d'une crise d'épilepsie.

En cas de lien temporel, il n'y avait pas de différence entre MAA ou MSA.

En dehors des migraines, des céphalées post-ictales compatibles avec des céphalées de tension étaient décrites dans un tiers des cas.

	<i>n</i>	%
Migraine pré-ictale	15	34 %
Migraine per ictale	3	7 %
Migraine post-ictale	21	48 %
Migraine inter-ictale	44	100 %
Migraine avec aura péri-ictale	17	39 %
Migraine sans aura péri-ictale	17	39 %
Céphalées autres pré-ictales	4	9 %
Céphalées autres per-ictale	4	9 %
Céphalées autres post-ictales	13	30 %

Tableau 8 : Lien temporel entre crises de migraine et d'épilepsie chez les SME

4. Prise en charge thérapeutique

Traitements de fond de l'épilepsie

Les SME étaient traités en moyenne par 1,53 ATE (*Tableau 9*). Une polythérapie ATE était prescrite chez 42,2% des SME.

Le VPA et le TPM, recommandés dans le traitement de fond des migraines, étaient souvent utilisés (20% et 18% respectivement) mais surplombés par la LTG (58%). Le LVT était également fréquemment prescrit (22,2%).

Leur efficacité estimée par les patients était bonne puisqu'en moyenne à 3,15 sur une échelle allant de 0 à 4.

La pharmaco-résistance concernait 44,4% de notre population épileptique.

<i>ATE, n (%)</i>	
Nombre moyen	1,53
Aucun ATE	2 (4,4%)
Monothérapie	24 (53,3%)
Polythérapie	19 (42,2%)
<i>Type, n (%)</i>	
Valproate de sodium	9 (20%)
Topiramate	8 (18%)
Lamotrigine	26 (58%)
Levetiracépan	10 (22,2%)
Eslicarbazépine	2 (4,4%)
Zonisamide	3 (6,7%)
Perampanel	4 (8,9%)
Dihydan	1 (2,2%)
Gardenal	1 (2,2%)
Trileptal	1 (2,2%)
Efficacité estimée moyenne (0 à 4)	3,15
Pharmacorésistance, n (%)	20 (44,4 %)

Tableau 9 : Traitements antiépileptiques chez les SME

Lamotrigine et migraine

Nous avons réalisé une analyse en sous-groupe portant sur l'effet subjectif de la LTG sur la migraine puis individuellement sur la MSA et la MAA.

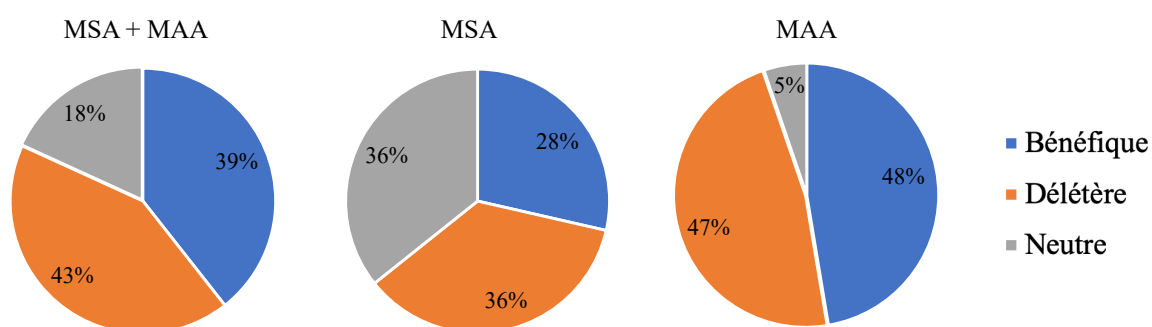


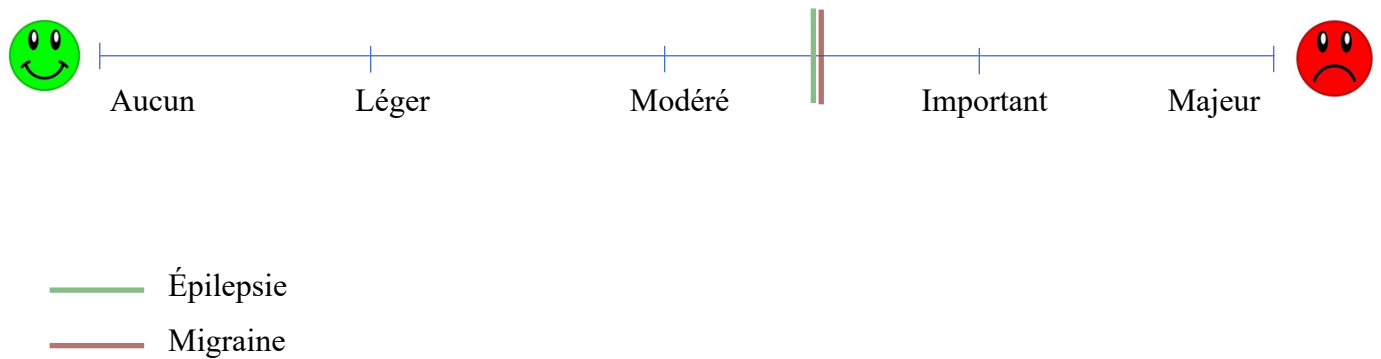
Figure 28 : Effet de la Lamotrigine sur les migraines

Une tendance à un effet bénéfique de la LTG était plus souvent retrouvée en cas de MAA, qu'en cas de MSA ($p=0,057$). En revanche, en cas d'absence d'effet bénéfique, un effet au contraire délétère sur les céphalées était majoritairement décrit.

En cas de MSA, un effet neutre ou délétère de la LTG sur les migraines était retrouvé chez 3/4 des sujets (Figure 28).

5. Comorbidités et altération de la qualité de vie de l'épilepsie

Chez les SME, sur l'échelle visuelle évaluant le retentissement sur la vie quotidienne de 0 à 4, la moyenne était de 2,49 pour la migraine contre 2,44 pour l'épilepsie.



Le pourcentage de CNEP notifiées dans les dossiers médicaux était de 11,9%.

Discussion

De multiples liens sont manifestement tissés entre migraine et épilepsie. Dans ce travail à valeur rétrospective, nous avons évalué, d'une manière observationnelle et multicentrique, une cohorte de 90 SMNE et de 45 SME sur les plans cliniques et thérapeutiques, ainsi que les conséquences psycho-sociales engendrées par leur(s) pathologie(s).

La littérature sur le sujet, portant généralement sur les céphalées dans leur globalité chez les sujets épileptiques, a évalué leur lien temporel avec les crises d'épilepsie. Cependant, et bien que la comorbidité migraineuse ait été soulignée, ces études ne se sont pas intéressées aux caractéristiques propres des migraines chez les sujets épileptiques.

L'étude de Leniger *et al* (4), publiée en 2003, est la seule étude se rapprochant de notre travail. Ses auteurs ont comparé les caractéristiques cliniques de la migraine au sein de 3 groupes : migraineux, épileptiques et migraineux-épileptiques, recrutés consécutivement lors de consultation de céphalée ou d'épilepsie, au sein d'un centre hospitalier universitaire allemand.

Par ailleurs, peu d'études ont évalué les conséquences psycho-sociales et les pratiques thérapeutiques de la migraine chez les sujets comorbides.

I. Un héritage parallèle

• Une démographie similaire

Notre population se composait très majoritairement de femmes (84%). L'âge d'apparition de la migraine était proche dans les deux groupes. Que ce soit pour l'épilepsie ou la migraine, les âges de début concordaient avec les données épidémiologiques actuelles.

Chez la plupart des sujets, la migraine apparaissait en amont de l'épilepsie au cours de la vie. Cela pourrait être expliqué par les mécanismes physiopathologiques communs entre les deux pathologies, dont l'hyperexcitabilité corticale, qui est susceptible de s'accroître avec le temps, ou de connaître des modifications de réponses aux facteurs environnementaux ; ou plus simplement, par une incidence différente des deux pathologies au cours de la vie. Deux équipes, Toldo *et al.* et Hofstra *et al.*, retrouvaient une tendance inverse. Cependant, la

validité de leurs études était limitée par l'importance des données manquantes dans l'une et par l'inclusion de sujets pédiatriques dans l'autre (6,60).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant les facteurs de risque vasculaire entre les deux groupes. Dans notre population, la proportion de patientes sous COP allait de 10 à 20%, et le tabagisme concernait 20 à 30% des sujets, reflétant la démarche de prévention des facteurs de risque vasculaire chez ces patient(e)s migraineux(es) notamment avec aura.

- **Un caractère héréditaire**

Le caractère héréditaire de la migraine comme de l'épilepsie a été mis en évidence au sein de chacun des groupes avec une prévalence de migraine et d'épilepsie plus élevée qu'en population générale chez les apparentés des SMNE comme des SME.

Un antécédent de migraine chez un apparenté au 1^{er} ou 2nd degré était retrouvé plus fréquemment chez les SMNE (68,5%) que chez les SME (48,9%) ($p = 0,04$). A l'inverse, un antécédent familial d'épilepsie était plus souvent retrouvé chez les SME (33,3%) par rapport aux SMNE (8,9%) ($p = 0,001$).

Nos résultats sont comparables à ceux de Toldo *et al* (6), qui trouvaient chez des SME, une histoire familiale de migraine chez 66%, et d'épilepsie chez 39%. Gameleira *et al* (59) et Hofstra *et al* (60) trouvaient également un net caractère familial des céphalées chez les sujets épileptiques céphalalgiques. Dans une autre étude, un âge de début précoce de l'épilepsie semblait associé à un risque augmenté de développer une maladie migraineuse (119).

Même s'ils sont inférieurs aux SME, les antécédents familiaux d'épilepsie chez les SMNE étaient tout de même plus fréquents (8,9%) que dans la population générale.

Ces données s'accordent donc avec l'idée d'un terrain génétique partagé entre migraine et épilepsie. Ce terrain serait propice à une hyperexcitabilité corticale, démontrée dans les deux pathologies par Badawy et Jackson dans leurs travaux en TMS (75). L'hyperexcitabilité corticale exacerbée chez les sujets comorbides pourrait être responsable d'une facilitation de la DCE et de son intensité.

II. Évaluation clinique

a) Caractéristiques des migraines

- **Sévérité des crises migraineuses**

Notre population migraineuse était sévère tant en termes de fréquence que de durée puisque :

- 56,7% des SMNE et 47,8% des SME avaient plus d'une crise par semaine, ce qui est bien plus élevé qu'en population migraineuse générale où cette fréquence atteint 15%.
- 75,3% des SMNE et 48,1% des SME avaient des crises durant > 24h contre 39% en population migraineuse générale.

Cela peut néanmoins être expliqué par un important biais de sélection avec un recrutement des SMNE et de la plupart des SME en centre tertiaire.

Par ailleurs, afin d'évaluer la fréquence des migraines, nous avons choisi un cut-off à 8 migraines par mois, avec la volonté de traduire la nécessité d'instauration d'un traitement de fond antimigraineux dès 8 jours de céphalée par mois. La moyenne étant plus proche de 6 migraines par mois dans les deux groupes, ce choix est susceptible de sous-estimer une partie des sujets ayant une fréquence élevée de migraines.

Dans le groupe des SME, les migraines étaient significativement **plus courtes** que celles des SMNE (< 24h chez 24,7% des SMNE contre 61,9% des SME ; $p= 0,002$), sans différence concernant la fréquence ou l'intensité de la douleur.

Cela est possiblement lié à un manque de puissance lié à des effectifs insuffisants. Toutefois, le fait que les SME soient comparables aux SMNE en termes d'intensité et de fréquence des crises, confirme l'impression d'une sévérité des migraines chez les sujets épileptiques. En effet ces derniers sont ici comparés aux patients céphalalgiques les plus résistants, adressés en consultation hyper-spécialisée, généralement en dernier recours. Ce biais de recrutement participe finalement à montrer que les migraines des sujets épileptiques sont aussi invalidantes que celles des migraineux sévères.

Au sein de la littérature, des céphalées plus sévères qu'en population générale sont décrites chez les sujets épileptiques (65). Dans l'étude de Leniger *et al*, la fréquence et l'intensité des migraines étaient plus élevées chez les sujets comorbides que chez les migraineux seuls, suggérant la plus grande sévérité de la maladie migraineuse chez les sujets épileptiques. D'autre

part, la photophobie et la phonophobie étaient plus marquées chez les sujets comorbides. Au contraire, dans notre étude, la sémiologie migraineuse paraissait plus riche chez les SMNE avec davantage de caractère pulsatile de la céphalée, et de signes associés, que chez les SME.

- **Des auras migraineuses plus fréquentes chez les SME**

Comme Leniger *et al*, nous avons retrouvé des MAA de manière significativement plus fréquente chez les SME que chez les SMNE (respectivement 57,8% contre 37,8% ; $p = 0,04$). D'autres auteurs ont également constaté cette association entre MAA et épilepsie et cela est concordant avec les hypothèses physiopathologiques proposées (21,120).

L'hyperexcitabilité corticale semble constituer le phénomène physiopathologique unissant migraine et épilepsie, en induisant, dans l'une la DCE, et dans l'autre l'ictogénèse (30). S'il est désormais admis que MSA et MAA représentent un continuum de sévérité d'une même maladie ayant une physiopathologie commune, on peut imaginer que l'hyperexcitabilité plus forte chez les SME, facilite l'apparition d'une MAA et de crises d'épilepsie. Nous pouvons ainsi expliquer la plus grande fréquence des auras migraineuses chez les SME.

Cependant, d'autres études menées chez des sujets épileptiques et migraineux n'ont pas retrouvé plus de MAA que de MSA (6,61,121). Ces dernières études n'étaient toutefois pas dotées d'un groupe de migraineux contrôles, et s'appliquaient pour l'une uniquement aux épilepsies focales pharmaco-résistantes et pour une autre au sein d'une population d'enfants.

Par ailleurs, les auras aphasiques et les auras atypiques constituées par un déficit moteur ou un vertige semblaient plus fréquentes chez les SME. Cela pourrait être expliqué par des facteurs de risques polygéniques communs entre migraine et épilepsie contribuant à ces manifestations atypiques, au frontière des deux pathologies, comme le suggéraient Lai *et al* (24). Néanmoins, l'aura aphasique rapportée par les patients doit être considérée avec précaution car facilement confondue avec des troubles du langage liés à l'altération cognitive fréquemment retrouvée lors d'une crise migraineuse même sans aura (122). De même, des sensations vertigineuses peuvent survenir dans la phase prodromale ou au cours d'une migraine sans pour autant constituer une véritable aura du tronc cérébral.

Les auras d'une durée atypique < 5 minutes semblaient également plus fréquentes chez les SME. Celles-ci seraient-elles finalement des auras épileptiques pour lesquelles la migraine ne constituerait qu'un symptôme ou le trigger d'une crise d'épilepsie ?

- **La fatigue, un double facteur déclenchant**

Les facteurs déclenchant des migraines étaient similaires dans les deux groupes avec la fatigue et le stress en chefs de file.

La fatigue était 2,6 fois plus responsable de migraines chez les SME que dans le groupe des SMNE ($p = 0,02$). De plus, si elle était un facteur déclenchant de migraine, elle avait 7 fois plus de risque d'entraîner une crise d'épilepsie. Cela concorde avec l'hypothèse physiopathologique de l'hyperexcitabilité corticale qui favoriserait crises de migraine comme d'épilepsie et dont la sensibilité aux facteurs environnementaux serait plus marquée en cas d'épilepsie (75).

Les facteurs déclenchant sensoriels (luminosité, bruits, odeurs) étaient plus fréquemment retrouvés chez les SMNE chez lesquels est décrit une hyper sensorialité ($p = 0,008$). L'hypermensibilité à la lumière n'est d'ailleurs pas plus retrouvée chez les SME que chez les SMNE. Ainsi l'hypermensibilité semble bien liée à la migraine mais pas à l'hyperexcitabilité corticale.

- **Un foyer épileptique et migraineux commun ?**

Dans notre étude, le nombre de sujets avec un foyer épileptique et une céphalée hémicrânienne non alternante était faible (20% des SME) mais une tendance à la survenue d'une céphalée ipsilatérale au foyer épileptique semblait se dresser (67%).

Yankovsky *et al* (121), qui ont étudié les caractéristiques cliniques des céphalées chez des sujets ayant une épilepsie focale pharmaco-résistante, retrouvaient 90% de céphalées de localisation ipsilatérale au foyer épileptique lorsque celui-ci était temporal. Syvertsen *et al* retrouvaient 60% de céphalées ipsilatérales au foyer épileptique mais sur un échantillon de patients faible ($n = 25$) (62), de même que Hofstra *et al* mais de manière non significative (60).

- **Des migraines inter-ictales et post-ictales prédominantes**

Des migraines survenaient indépendamment des crises d'épilepsie chez 100% des sujets. Lorsqu'un lien temporel entre migraine et épilepsie était présent (migraines péri ictales), il était observé dans un ordre, de prévalence décroissant, des migraines d'installation post-ictales, pré-ictales puis per-ictales ; ce qui conforte plusieurs études sur ce sujet (19,59–62).

Le fait que les migraines post-ictales soient les plus fréquemment représentées au sein des migraines peri-ictales peut être expliqué par une perturbation des réseaux neuronaux, un flux sanguin cérébral augmenté ou des troubles métaboliques post-ictaux favorisant ensuite l'installation d'une DCE.

Les migraines per-ictales, plus rare, sont considérées par certains auteurs comme des symptômes dysautonomiques d'une crise d'épilepsie à part entière, et pour lesquelles les anomalies EEG ne seraient pas enregistrées efficacement en raison de leur caractère profond, non accessible aux électrodes de surface (30).

Dans plusieurs études, les migraines péri-ictales et notamment post-ictales ont été fréquemment observées chez les patients ayant une épilepsie occipitale, ce qui conforte les hypothèses physiopathologiques d'une origine partagée puisqu'il s'agit de la zone où se développe la DCE (63,119). Cependant, aucun sujet dans notre étude ne présentait ce type d'épilepsie.

b) Caractéristiques de l'épilepsie

- **Des crises d'épilepsie généralisées signature d'une origine génétique ?**

Nous avons retrouvé une proportion de crises d'épilepsie à début généralisé plus élevée (53%) qu'en population épileptique générale (environ 30%), comme Duchaczek *et al* (56), et Çilliler *et al* (66). De façon contradictoire, les études de Leniger *et al*, et de Gameleira *et al* (59) ne retrouvaient pas de différence en terme de type de crises d'épilepsie entre patients comorbides et épileptiques seuls.

L'étiologie génétique de l'épilepsie était fréquente au sein de notre population, ce qui est cohérent avec une base génétique commune entre migraine et épilepsie, probablement médiée par des dysfonctions de canaux ioniques à l'origine de l'hyperexcitabilité corticale (5) ; et avec d'autres études (60,62).

- **Une maladie épileptique possiblement plus sévère**

Dans notre étude, 1/3 des patients épileptiques avaient une épilepsie totalement équilibrée (< 1 crise par an), 1/3 avaient plusieurs crises par an et 1/3 plus d'une crise par mois.

Une polythérapie était utilisée dans 42,2% des cas, une monothérapie dans 53,3% des cas, alors que 4,4% ne recevaient aucun traitement médicamenteux. Ces résultats se superposent à ceux de Mainieri *et al* qui retrouvaient globalement les mêmes proportions (61).

Les épilepsies semblaient sévères avec un taux de pharmaco-résistance (44,4%) plus élevée que la moyenne (30%). Le pronostic de l'épilepsie pourrait donc être moins bon en cas de migraine associée, comme le notait Velioglu *et al* (27). Cependant, il existe un biais de sélection notable

qui est celui du recrutement majoritaire en centre tertiaire concentrant les patients les plus résistants.

Au sein d'une cohorte de 304 épileptiques, Gameleira *et al*, en 2013, ont montré que 201 présentaient des céphalées (avec une prédominance de migraines) et que les épilepsies déséquilibrées avec des crises récurrentes étaient associées à des céphalées également plus fréquentes. De même Cilliler *et al* (66) ont retrouvé une fréquence des migraines plus élevée chez les sujets ayant des crises d'épilepsie fréquentes et chez ceux ne recevant qu'une monothérapie antiépileptique. Contrairement à ces derniers auteurs, en analysant les 12 SME souffrant de plus de 8 migraines par mois, nous n'avons pas mis en évidence une plus grande fréquence de crises d'épilepsie, ni davantage de pharmaco-résistance. De manière similaire, dans l'étude de Leniger *et al*, la fréquence de l'épilepsie n'était pas significativement différente entre les sujets épileptiques et les sujets comorbides.

Ces différentes données nous amènent à penser que la pharmaco-résistance et donc l'utilisation d'une polythérapie ATE serait susceptible d'inhiber la DCE et de limiter la fréquence des migraines.

- **Plus de CNEP ?**

Le pourcentage de CNEP avérées ne semblait pas plus important dans notre population migraineuse qu'en population épileptique générale, bien que cela soit décrit dans la littérature (123). En effet, des migraines plus sévères (en termes de fréquence, durée, prévalence d'auras non visuelles) sont décrites chez les sujets ayant des CNEP comparés aux sujets épileptiques (124). Notre résultat est possiblement lié à un biais d'informations des médecins comme des patients.

III. Évaluation des pratiques

La littérature demeure très pauvre sur l'évaluation de la prise en charge thérapeutique de la migraine chez les sujets épileptiques, tant pour les traitements de crise que pour les traitements de fond. Dans notre étude, les caractéristiques cliniques des migraines ne révélaient pas de différence majeure entre les groupes alors qu'il existait une hétérogénéité des prises en charge thérapeutiques.

- **Des traitements de crises migraineuses moins prescrits**

Nous avons pu constater que les AINS comme les triptans étaient significativement moins utilisés chez les SME que chez les SMNE, ($p < 0,05$). Seuls 48,9% des SME avaient un traitement de crise migraineuse recommandé (AINS ou triptan) contre 98,9% des SMNE.

L'efficacité du traitement de crise en moins de 2 heures prédominait significativement dans le groupe des SMNE (67,5% contre 46,7% chez les SME ; $p = 0,02$). Ce résultat est à nuancer puisque les crises migraineuses étaient spontanément plus courtes chez les SME (48,6 heures contre 60,6 heures chez les SMNE), entraînant un retentissement plus limité.

Les situations d'abus médicamenteux concernaient plus d'un quart des patients dans les deux groupes, de manière comparable, soutenant la nécessité d'une éducation thérapeutique chez tous les patients.

Plusieurs études ont, de plus, souligné la fréquence importante d'automédication antalgique et la sous-estimation des céphalées par les patients épileptiques ainsi que leurs neurologues, suggérant une considération moindre des céphalées, reléguées à l'arrière-plan de la pathologie épileptique (56,62,69).

Il paraît donc essentiel et rationnel d'utiliser, indépendamment de la population, et en l'absence de contre-indication, les AINS et les triptans en 1^{ère} ligne des crises migraineuses. En gardant bien sûr à l'esprit de ne pas dépasser une consommation de 15 prises par mois pour les AINS, et de 10 prises par mois pour les triptans afin de prévenir la céphalée par abus médicamenteux (32).

- **Des traitements de fond antimigraineux moins utilisés mais adaptés et efficaces**

Au sein de notre cohorte, le groupe des SMNE accédaient plus fréquemment à un traitement de fond médicamenteux antimigraineux (en monothérapie voire en polythérapie) que les SME

(77,8% contre 53,3% respectivement ; $p = 0,04$). Ce résultat est néanmoins à pondérer puisque, comme expliqué précédemment, les SMNE étaient recrutés en consultation sur-spécialisée de céphalée, et probablement plus facilement demandeurs de traitements de fond.

Dans la stratégie de choix du traitement de fond anti épileptique, tenir compte des comorbidités est un paramètre essentiel. Chez les SME, un ATE à visée antimigraineuse était souvent privilégié et leur efficacité n'était pas différente de l'ensemble des traitements de fond des SMNE (diminution de $> 50\%$ des migraines pour 55% des sujets de chaque groupe et une efficacité estimée moyenne dans les deux groupes). Ce choix d'utiliser une molécule à visée double contre l'épilepsie et la migraine, offrant de bons résultats sur les deux pathologies, est donc probablement une bonne stratégie (32) ; d'autant que la posologie efficace pour le traitement de fond à visée antimigraineuse est généralement inférieure à celle à visée antiépileptique.

Les techniques non médicamenteuses étaient plus rarement proposées aux SME qu'aux SMNE (11,8 % contre 42,6%), ce qui pourrait pourtant être bénéfique tant pour la migraine que pour l'épilepsie chez les sujets comorbides (48,118,125).

- **Un effet bénéfique de la Lamotrigine sur la migraine avec aura**

La Lamotrigine ne fait pas encore consensus dans le cadre du traitement de fond de la migraine. Dans notre étude, sur un échantillon de 33 patients actuellement ou anciennement sous LTG, un effet bénéfique subjectif s'esquissait pour les sujets présentant des MAA, et un effet neutre voire néfaste pour les sujets présentant des MSA.

Ces données concordent avec la littérature qui soutient l'efficacité de la LTG dans la MAA à travers de multiples travaux physiopathologiques et cliniques (106). Il semble donc convainquant de privilégier cet ATE, qui offre un bon profil de tolérance, en traitement de fond des MAA chez les SME. Il est néanmoins primordial de veiller à ce que cette molécule n'aggrave pas au contraire les migraines au contraire, et de se diriger ensuite vers le TPM ou le VPA en cas d'absence de bénéfice.

IV. Retentissement psycho-social

- **Une pathologie à ne pas laisser en coulisse**

Le retentissement psycho-social de la migraine était jugé modéré à important en moyenne et n'était pas différent entre les deux populations (score moyen HIT-6 à 62,5 chez les SMNE contre 62 chez le SME ; $p = 0,69$), alors qu'il était plus important chez les sujets comorbides dans l'étude de Leniger *et al.*

Au sein de la population épileptique, le retentissement sur la vie quotidienne de la migraine égalait voire dépassait légèrement celui de l'épilepsie (évalué à 2,5/4 contre 2,4/5 pour l'épilepsie), ce qui est concordant avec les données de la littérature (38,40,64).

L'échelle HIT-6 nous a permis de comparer l'impact psycho-social des migraines dans nos deux populations. Cependant, nous manquons d'une échelle spécifique commune aux deux pathologies ; l'échelle HAD étant plus adaptée à la migraine, et l'échelle Qolie-31, spécifique à l'épilepsie. Nous avons donc créé une échelle visuelle quantitative, simple d'utilisation, mais cotant numériquement ce retentissement de 0 à 4.

L'anxiété et la dépression compliquent classiquement la migraine comme l'épilepsie. Dans notre étude, une comorbidité anxio-dépressive surajoutée était retrouvée plus fréquemment chez les SME sans pour autant révéler de différence significative entre les deux groupes (traitement antidépresseur chez 24,4% contre 17,8% chez les SMNE ; $p = 0,37$).

Comme chez les sujets dépressifs, un taux bas de sérotonine et un déséquilibre en dopamine sont notés chez les sujets migraineux (126). Cela peut résulter d'interactions entre facteurs iatrogéniques et socio-psychologiques. Il est donc important de veiller aux comorbidités du patient dans le choix du traitement de fond et aux effets secondaires de celui-ci, tel que le TPM pouvant favoriser des troubles de l'humeur.

- **Un second rôle à jouer par le neurologue**

La symptomatologie migraineuse a encore tendance à être portée en arrière-plan par les patients ainsi que par les neurologues lorsqu'il existe une épilepsie. Considérant ses conséquences notables, la bonne prise en charge de la migraine reste tout aussi importante que celle de l'épilepsie. Il semble de plus convainquant de considérer ces deux pathologies comme une famille de pathologies partageant des mécanismes physiopathologiques proches et pouvant bénéficier des stratégies de prises en charge communes. Il faut donc veiller à rechercher chez

le sujet épileptique, l'existence de migraines, afin d'améliorer leur prise en charge en restant alerte sur les recommandations, car elles auront potentiellement un retentissement psychosocial significatif.

V. Limites et perspectives

Plusieurs biais ont été soulevés dans ce travail ayant une valeur rétrospective, avec un faible nombre de sujets, majoritairement recrutés en centre tertiaire. Bien que les questionnaires aient été complétés en présence d'un neurologue, il existe un biais d'information et de mémoire concernant les données que pouvait donner le patient. Il serait intéressant à l'avenir de compléter la cohorte de SME afin de réaliser une étude plus puissante et au sein de centres de prises en charge primaire et secondaire.

L'échelle *PARADISE 24 (Psychosocial fActors Relevant to BrAin DISorders in Europe)* évaluant les difficultés psychologiques chez les patients ayant une pathologie neurologique, a récemment été comparée chez des sujets épileptiques et migraineux indépendamment (127,64). Elle pourrait être validée dans de prochaines études françaises et utilisée comme outil afin de mieux évaluer les conséquences psycho-sociales chez les sujets comorbides.

Conclusion

Notre étude consolide la preuve d'un lien entre migraine et épilepsie, reposant sur des bases physiopathologiques et génétiques. Les migraines des sujets épileptiques sont plus fréquemment accompagnées d'auras, et sont sévères. Le retentissement sur la qualité de vie de la migraine étant égal voire supérieur à celui de l'épilepsie, une prise en charge adaptée de la migraine apparaît primordiale. Par conséquent, il est important, d'une part, de prescrire plus largement les traitements de crises classiques (AINS et triptans) et d'autre part, si nécessaire, de proposer un traitement de fond, en privilégiant un antiépileptique (TPM, VPA et LTG en cas de MAA), encadrés par une éducation thérapeutique.

Annexes

2) AURA MIGRAINEUSE

Vous arrive-t-il d'avoir un ou plusieurs des symptômes suivants ayant précédé ou accompagné ces maux de tête ?

Si oui, complétez cette page concernant vos auras :

Aura		Type	Localisation
Visuelle	OUI / NON	<input type="checkbox"/> Scintillant/lumineux <input type="checkbox"/> Amputation du champ visuel <input type="checkbox"/> Coloré <input type="checkbox"/> Linéaire <input type="checkbox"/> Circulaire <input type="checkbox"/> Autre :	<input type="checkbox"/> En périphérie <input type="checkbox"/> Central <input type="checkbox"/> Côté droit <input type="checkbox"/> Côté gauche <input type="checkbox"/> Alternant droit ou gauche
Sensitive	OUI / NON	<input type="checkbox"/> Paresthésies (fourmillements) <input type="checkbox"/> Hypoesthésie (baisse de sensibilité)	<input type="checkbox"/> Visage/lèvres <input type="checkbox"/> Membre supérieur <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Côté droit <input type="checkbox"/> Côté gauche <input type="checkbox"/> Alternant droit ou gauche
Aphasique (trouble du langage)	OUI / NON	<input type="checkbox"/> Difficultés à parler <input type="checkbox"/> Difficultés à comprendre les autres	
Autres	OUI / NON	<input type="checkbox"/> Déficit moteur <input type="checkbox"/> Vertige <input type="checkbox"/> Autre :	

Plusieurs de ces symptômes peuvent se succéder : OUI NON

Si oui : dans quel ordre ?

Chaque symptôme apparaît progressivement : OUI NON

Chaque symptôme dure :

- Moins de 5 minutes
- 5 minutes à 1 heure
- Plus d'une heure

Ces signes sont accompagnés ou suivis dans l'heure par des céphalées : OUI NON

Ces symptômes surviennent parfois sans céphalée associée : OUI NON

3) TRAITEMENTS DES MIGRAINES

a) Traitements des crises migraineuses :

Actuel(s) :

Nom	Dose	Nombre de jours de prise par mois	Efficacité : 0 nulle + légère ++ moyenne +++ bonne ++++ complète	Délai d'efficacité (< ou > 2h)	Soulagement complet en 2h (Oui ou non)	Tolérance

Essavés dans le passé :

Nom	Dose	Nombre de fois essayé (Approximatif)	Motif d'arrêt (Inefficacité ? Effet indésirable ? Précisez svp)

b) Traitement de **fond** des migraines

Actuel(s) :

Nom	Dose	Depuis combien de temps ?	Efficacité : 0 nulle + légère ++ moyenne +++ bonne ++++ complète	Diminution > 50% des crises migraineuses par mois ? (Oui ou non)

Essayés dans le passé :

Nom	Dose max	Pendant combien de temps ?	Motif d'arrêt (Inefficacité ? Effet indésirable ? Précisez svp)
Traitements non médicamenteux : hypnose, sophrologie, yoga ...	//////		

4) RETENTISSEMENT DES MIGRAINES (HIT)

Pour chaque question suivante, cochez la case qui correspond le mieux à votre cas.

	Jamais	Rarement	De temps en temps	Très souvent	Tout le temps
Lorsque vous avez des maux de tête, la douleur est-elle intense ?					
Votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes habituelles, y compris les tâches ménagères, le travail, les études ou les activités avec les autres, est-elle limitée à cause de vos maux de tête ?					
Lorsque vous avez des maux de tête, souhaiteriez-vous avoir la possibilité de vous allonger ?					
Au cours de ces 4 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) trop fatigué(e) pour travailler ou effectuer vos activités quotidiennes à cause de vos maux de tête ?					
Au cours de ces 4 dernières semaines, avez-vous éprouvé un sentiment de "ras-le-bol" ou d'agacement à cause de vos maux de tête ?					
Au cours de ces 4 dernières semaines, votre capacité à vous concentrer sur votre travail ou vos activités quotidiennes a-t-elle été limitée à cause de vos maux de tête ?					

II- EPILEPSIE

1) CARACTERISTIQUES :

Type d'épilepsie : (tableau à compléter avec votre neurologue)

<input type="checkbox"/> FOCALE	<input type="checkbox"/> GENERALISEE	<input type="checkbox"/> D'ORIGINE INCONNUE
Avec altération de la conscience : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	///	///
<input type="checkbox"/> Motrices <input type="checkbox"/> Non motrices	<input type="checkbox"/> Motrice <input type="checkbox"/> Non motrice (absence)	<input type="checkbox"/> Motrice <input type="checkbox"/> Tonico-clonique <input type="checkbox"/> Autre
<input type="checkbox"/> Avec bilatéralisation (généralisation) secondaire	///	<input type="checkbox"/> Non motrice
<input type="checkbox"/> Avec aura (symptôme précédant la crise) : Hallucination visuelle, olfactive, gustative, sensitive, sensation ascendante thoracique, déjà-vu, vécu... Décrivez (aspect, durée) :	///	///

Age de début de l'épilepsie	
Fréquence des crises par jour par semaine par mois par an
Facteurs déclenchants des crises	<input type="checkbox"/> Fatigue <input type="checkbox"/> Stress <input type="checkbox"/> Week-end <input type="checkbox"/> Menstruations <input type="checkbox"/> Sport <input type="checkbox"/> Migraine <input type="checkbox"/> Autres :

2) TRAITEMENTS DE L'EPILEPSIE :

Actuel(s) :

Nom	Dose	Depuis combien de temps ?	Efficacité : 0 nulle + légère ++ moyenne +++ bonne ++++ complète	Tolérance

Essavés dans le passé :

Nom	Dose	Pendant combien de temps ?	Motif d'arrêt (Inefficacité ? Effet indésirable ? Précisez svp)

3) RETENTISSEMENT SUR LA QUALITE DE VIE :

Selon vous, sur les échelles suivantes, comment cotez-vous le **retentissement sur votre vie quotidienne** :

- **De vos migraines :**



- **De votre épilepsie :**



⇒ Entourez la proposition qui vous semble la plus juste

III – LIEN TEMPOREL ENTRE MIGRAINE ET EPILEPSIE

A compléter à l'aide de votre neurologue

	Jamais	Parfois	Toujours	Délai
Migraine SANS lien temporel avec les crises (Survenant indépendamment)				///
Migraine AVEC lien temporel avec les crises				<input type="checkbox"/> Pré-ictale (<1h avant la crise d'épilepsie) <input type="checkbox"/> Per-ictale (concomitant à la crise) <input type="checkbox"/> Post-ictale (<3h après la crise)
Céphalées non migraineuses en lien avec les crises				<input type="checkbox"/> Pré-ictale (<1h avant la crise d'épilepsie) <input type="checkbox"/> Per-ictale (concomitant à la crise) <input type="checkbox"/> Post-ictale (<3h après la crise)

En cas de lien temporel entre migraine et épilepsie, il s'agit de migraines :

- Avec aura
- Sans aura

Bibliographie

1. Gowers WR. Clinical Lectures On The Borderland Of epilepsy. III.-Migraine. *BMJ*. 1906 Dec 8;2(2397):1617–22.
2. Demarquay G, Montavont A. Migraine et épilepsie : symptômes cliniques communs, comorbidité et mécanismes physiopathologiques. *Douleur Analgésie*. 2010 Sep;23(3):159–65.
3. Bauer PR, Carpay JA, Terwindt GM, Sander JW, Thijs RJ, Haan J, et al. Headache and Epilepsy. *Curr Pain Headache Rep*. 2013 Aug;17(8):351.
4. Leniger T, von den Driesch S, Isbruch K, Diener HC, Hufnagel A. Clinical Characteristics of Patients With Comorbidity of Migraine and Epilepsy. *Headache J Head Face Pain*. 2003 Jun;43(6):672–7.
5. Keezer MR, Bauer PR, Ferrari MD, Sander JW. The comorbid relationship between migraine and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2015 Jul;22(7):1038–47.
6. Toldo I, Perissinotto E, Menegazzo F, Boniver C, Sartori S, Salviati L, et al. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. *J Headache Pain*. 2010 Jun;11(3):235–40.
7. Dodick DW. Migraine. *The Lancet*. 2018 Mar;391(10127):1315–30.
8. Ihsclassification. Classification. ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders 3rd edition.
9. Charles A. The Migraine Aura: Contin Lifelong Learn Neurol. 2018 Aug;24(4):1009–22.
10. Fraser CL, Hepschke JL, Jenkins B, Prasad S. Migraine Aura: Pathophysiology, Mimics, and Treatment Options. *Semin Neurol*. 2019 Dec;39(6):739–48.
11. Karsan N, Bose P, Goadsby PJ. The Migraine Premonitory Phase: Contin Lifelong Learn Neurol. 2018 Aug;24(4):996–1008.
12. Belcastro V, Striano P, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Villa MP, Parisi P. Migralepsy, hemicrania epileptica, post-ictal headache and “ictal epileptic headache”: a proposal for terminology and classification revision. *J Headache Pain*. 2011 Jun 1;12(3):289–94.
13. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512–21.

14. Leach JP, Mohanraj R, Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: Pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention: Alcohol, Drugs, and Seizures. *Epilepsia*. 2012 Sep;53:48–57.
15. Bigal ME, Lipton RB, Cohen J, Silberstein SD. Epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav*. 2003 Oct;4:13–24.
16. Besag FMC, Vasey MJ. Prodrome in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018 Jun;83:219–33.
17. Perven G, So NK. Epileptic auras: phenomenology and neurophysiology. *Epileptic Disord*. 2015 Dec;17(4):349–62.
18. C.P.Panayiotopoulos. “Migralepsy” and the significance of differentiating occipital seizures from migraine. *Epilepsia*. 2006;47(4):806–8.
19. Links between headaches and epilepsy: current knowledge and terminology.
20. Hartl E, Angel J, Rémi J, Schankin CJ, Noachtar S. Visual Auras in Epilepsy and Migraine - An Analysis of Clinical Characteristics. *Headache J Head Face Pain*. 2017 Jun;57(6):908–16.
21. Nye BL, Thadani VM. Migraine and Epilepsy: Review of the Literature. *Headache J Head Face Pain*. 2015 Mar;55(3):359–80.
22. Andermann F. Migraine-epilepsy relationships. *Epilepsy Res*. 1987 Jul 1;1(4):213–26.
23. Balabhadra A, Malipeddi A, Ali N, Balabhadra R. Abdominal Epilepsy: A Rare Cause of Unexplained Abdominal Pain. *Cureus*:12(8).
24. Lai J, Dilli E. Migraine Aura: Updates in Pathophysiology and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 Jun;20(6):17.
25. Graziosi A, Pellegrino N, Di Stefano V, Raucci U, Luchetti A, Parisi P. Misdiagnosis and pitfalls in Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsy Behav*. 2019 Sep;98:124–8.
26. Cianchetti C, Avanzini G, Dainese F, Guidetti V. The complex interrelations between two paroxysmal disorders: headache and epilepsy. *Neurol Sci*. 2017 Jun;38(6):941–8.
27. Velioglu S, Boz C, Özmenoglu M. The Impact of Migraine on Epilepsy: A Prospective Prognosis Study. *Cephalalgia*. 2005 Jul;25(7):528–35.
28. Cianchetti C, Pruna D, Ledda M. Epileptic seizures and headache/migraine: A review of types of association and terminology. *Seizure*. 2013 Nov;22(9):679–85.
29. Young GB, Blume WT. Painful Epileptic Seizures. *Brain*. 1983;106(3):537–54.
30. Parisi P, Paolino MC, Raucci U, Della Vecchia N, Belcastro V, Villa MP, et al. Ictal Epileptic Headache: When Terminology Is Not a Moot Question. *Front Neurol* :10.
31. Parisi P, Trenité DGK-N, Piccioli M, Pelliccia A, Luchetti A, Buttinelli C, et al. A Case

with Atypical Childhood Occipital Epilepsy “Gastaut Type”: An Ictal Migraine Manifestation with a Good Response to Intravenous Diazepam. *Epilepsia*. 2007;48(11):2181–6.

32. Kossoff EH, Andermann F. Migraine and Epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2010 Jun;17(2):117–22.

33. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2011 May;10(5):457–70.

34. Di Stefano V, Rispoli MG, Pellegrino N, Graziosi A, Rotondo E, Napoli C, et al. Diagnostic and therapeutic aspects of hemiplegic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 May 19;jnnp-2020-322850.

35. Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Chautard M, Lucas C. Migraine and Probable Migraine — Results of FRAMIG 3, a French Nationwide Survey Carried out According to the 2004 IHS Classification. *Cephalalgia*. 2005 Dec;25(12):1146–58.

36. Payne KA, Varon SF, Kawata AK, Yeomans K, Wilcox TK, Manack A, et al. The International Burden of Migraine Study (IBMS): Study design, methodology, and baseline cohort characteristics. *Cephalalgia*. 2011 Jul;31(10):1116–30.

37. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl*. 2012 Dec 15;380(9859):2163–96.

38. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):954–76.

39. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lantéri-Minet M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology*. 2002 Jul 23;59(2):232–7.

40. Martínez-Fernández A, Rueda Vega M, Quintas S, de Toledo Heras M, Díaz de Terán J, Latorre González G, et al. Psychosocial repercussion of migraine: is it a stigmatized disease?

41. Roos C. Migraine : données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *Biol Aujourd'hui*. 2019;213(1–2):35–41.

42. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project: Cost of headache in Europe. *Eur J Neurol*. 2012 May;19(5):703–11.

43. Donnet A, Emery C, Aly S, Allaf B, Cayre F, Mahieu N, et al. Migraine burden and costs in France: a nationwide claims database analysis of triptan users. *J Med Econ*. 2019 Jul 3;22(7):616–24.
44. Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn EKT, Katri N, Cascino G, Hauser WA. Estimating risk for developing epilepsy. *Neurology*. 2011 Jan 4;76(1):23–7.
45. Bamikole OJ, Olufeagba M-DB, Soge ST, Bukoye NO, Olajide TH, Abigail S, et al. *Genetics of Epilepsy*. 2019;10(3):10.
46. Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin*. 2016 Nov;34(4):837–47.
47. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012 Dec;380(9859):2197–223.
48. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 2019 Feb;393(10172):689–701.
49. Levira F, Thurman DJ, Sander JW, Hauser WA, Hesdorffer DC, Masanja H, et al. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Jan 1;58(1):6–16.
50. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Jan 1;58(1):17–26.
51. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *The Lancet*. 2015 Mar;385(9971):884–98.
52. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Verrotti A, Di Fonzo A, Cantonetti L, Bruschi R, Chiarelli F, et al. Headache, epilepsy and photosensitivity: how are they connected? *J Headache Pain*. 2010 Dec;11(6):469–76.
53. Harnod T, Wang Y-C, Kao C-H. High risk of developing subsequent epilepsy in young adults with migraine : a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *QJM*. 2015 Jun;108(6):449–55.
54. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology*. 1994 Nov 1;44(11):2105–2105.

55. Polvi A, Siren A, Kallela M, Rantala H, Artto V, Sobel EM, et al. Shared loci for migraine and epilepsy on chromosomes 14q12-q23 and 12q24.2-q24.3. *Neurology*. 2012 Jan 17;78(3):202–9.
56. Duchaczek B, Ghaeni L, Matzen J, Holtkamp M. Interictal and periictal headache in patients with epilepsy. *Eur J Neurol*. 2013 Oct;20(10):1360–6.
57. Salma Z, Hanen HK, Salma S, Olfa H, Nouha F, Mariem D, et al. Headaches and their relationships to epileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 2019 Jan ; 90:233–7.
58. Mutlu A. Association between epilepsy and headache. *Neurol Sci*. 2018 Dec;39(12):2129–34.
59. Gameleira FT, Ataíde L, Raposo MCF. Relations between epileptic seizures and headaches. *Seizure*. 2013 Oct;22(8):622–6.
60. Hofstra WA, Hageman G, de Weerd AW. Periictal and interictal headache including migraine in Dutch patients with epilepsy: A cross-sectional study. *Epilepsy Behav*. 2015 Mar; 44:155–8.
61. Mainieri G, Cevoli S, Giannini G, Zummo L, Leta C, Broli M, et al. Headache in epilepsy: prevalence and clinical features. *J Headache Pain*. 2015 Aug 6 :16.
62. Syvertsen M, Helde G, Stovner LJ, Brodtkorb E. Headaches add to the burden of epilepsy. *J Headache Pain*. 2007 Sep;8(4):224–30.
63. Ito M, Adachi N, Nakamura F, Koyama T, Okamura T, Kato M, et al. Characteristics of Postictal Headache in Patients with Partial Epilepsy. *Cephalalgia*. 2004 Jan;24(1):23–8.
64. Mirmosayyeb O, Shaygannejad V, Ghajarzadeh M. Comparison of Psychological Difficulties in Patients with Migraine and Epilepsy Using PARADISE-24 Questionnaire. *J Multidiscip Healthc*. 2020 Jul;Volume 13:609–13.
65. Ito M, Schachter SC. Frequency and characteristics of interictal headaches in patients with epilepsy. *J Epilepsy*. 1996 Jun;9(2):83–6.
66. Çilliler AE, Güven H, Çomoğlu SS. Epilepsy and headaches: Further evidence of a link. *Epilepsy Behav*. 2017 May ; 70:161–5.
67. Hesdorffer DC, Lúðvígsson P, Hauser WA, Ólafsson E, Kjartansson Ó. Co-occurrence of major depression or suicide attempt with migraine with aura and risk for unprovoked seizure. *Epilepsy Res*. 2007 Jul;75(2–3):220–3.
68. Mameniškienė R, Karmonaitė I, Zagorskis R. The burden of headache in people with epilepsy. *Seizure*. 2016 Oct ; 41:120–6.
69. Förderreuther S, Henkel A, Noachtar S, Straube A. Headache Associated with Epileptic

Seizures: Epidemiology and Clinical Characteristics. *Headache J Head Face Pain*. 2002 Jul;42(7):649–55.

70. Géraud G. Physiopathologie de la migraine. *Douleur Analgésie*. 2010 Sep;23(3):126–32.
71. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic Activation in Spontaneous Migraine Attacks. *Headache J Head Face Pain*. 2007 Apr 19;0(0):070503104159006
72. Pietrobon D. Ion channels in migraine disorders. *Curr Opin Physiol*. 2018 Apr;2:98–108.
73. Depaulis A. Physiopathologie des crises d'épilepsie. *EMC- Neurol*. 2004 Jan;1(1):1–10.
74. Parisi P, Piccioli M, Villa MP, Buttinelli C, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA. Hypothesis on neurophysiopathological mechanisms linking epilepsy and headache. *Med Hypotheses*. 2008 Jan;70(6):1150–4.
75. Badawy RAB, Jackson GD. Cortical Excitability in Migraine and Epilepsy: A Common Feature? *J Clin Neurophysiol*. 2012 Jun;29(3):244–9.
76. de Tommaso M. An update on EEG in migraine. *Expert Rev Neurother*. 2019 Aug 3;19(8):729–37.
77. Coppola G, Di Lorenzo C, Parisi V, Lisicki M, Serrao M, Pierelli F. Clinical neurophysiology of migraine with aura. *J Headache Pain*. 2019 Apr 29;20(1).
78. Parain D, Guerrini R, Hesdorffer D, Ryvlin P. Epilepsy and Migraine.
79. Zhang L, Zhu X, Qiu X, Li Y, Chen Y, Wang H, et al. Relationship between right-to-left shunt and migraine in patients with epilepsy: a single-centre, cross-sectional study in China. *BMJ Open*. 2018 Oct;8(10):e024144.
80. Rogawski MA. Common Pathophysiologic Mechanisms in Migraine and Epilepsy. *Arch Neurol*. 2008 Jun 1;65(6).
81. Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser M-G. The Genetics of Migraine. *Lancet Neurol*. 2002 Sep;1(5):285–93.
82. Lafrenière RG, Cader MZ, Poulin J-F, Andres-Enguix I, Simoneau M, Gupta N, et al. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med*. 2010 Oct;16(10):1157–60.
83. Russell MB, Iselius L, Olesen J. Migraine Without Aura and Migraine with Aura are Inherited Disorders: Cephalalgia. 2016 Nov 7
84. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol*. 1999 Feb;45(2):242–6.
85. Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Migraine without aura: a

- population-based twin study. *Ann Neurol*. 1999 Oct;46(4):606–11.
86. de Boer I, van den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM. Advance in genetics of migraine: *Curr Opin Neurol*. 2019 Jun;32(3):413–21.
 87. Vadlamudi L, Milne RL, Lawrence K, Heron SE, Eckhaus J, Keay D, et al. Genetics of epilepsy: The testimony of twins in the molecular era. *Neurology*. 2014 Sep 16;83(12):1042–8.
 88. Peljto AL, Barker-Cummings C, Vasoli VM, Leibson CL, Hauser WA, Buchhalter JR, et al. Familial risk of epilepsy: a population-based study. *Brain*. 2014 Mar;137(3):795–805.
 89. Perucca P, Bahlo M, Berkovic SF. *The Genetics of Epilepsy*. 2020;26.
 90. Lesca G. *Aspects génétiques des épilepsies*. 2020;13.
 91. Bartolini E, Campostrini R, Kiferle L, Pradella S, Rosati E, Chinthapalli K, et al. Epilepsy and brain channelopathies from infancy to adulthood. *Neurol Sci*. 2019 Dec 14
 92. Zuberi SM. Chromosome disorders associated with epilepsy. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2013. p. 543–8
 93. Liao J, Tian X, Wang H, Xiao Z. Epilepsy and migraine—Are they comorbidity? *Genes Dis*. 2018 Jun;5(2):112–8.
 94. Haan J, Terwindt G, van den Maagdenberg A, Stam A, Ferrari M. A Review of the Genetic Relation Between Migraine and Epilepsy. *Cephalalgia*. 2008 Feb 1;28(2):105–13.
 95. Winawer MR, Connors R. Evidence for a Shared Genetic Susceptibility to Migraine and Epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Feb;54(2):288–95.
 96. Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology*. 1996 Oct;47(4):918–24.
 97. Graud G, Lantri-Minet M, Lucas C, Valade D. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther*. 2004 Aug;26(8):1305–18.
 98. Dupont S. *Traitement médical de l'épilepsie de l'adulte*. 2020;17.
 99. Calabresi P, Galletti F, Rossi C, Sarchielli P, Cupini LM. Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*. 2007 Apr;28(4):188–95.
 100. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015 Aug;21(4 Headache):973–89.
 101. Hoffmann J, Akerman S, Goadsby PJ. Efficacy and mechanism of anticonvulsant drugs in migraine. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014 Mar;7(2):191–201.
 102. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*, editor.

Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 24

103. Silberstein S, Lipton R, Dodick D, Freitag F, Mathew N, Brandes J, et al. Topiramate Treatment of Chronic Migraine: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Quality of Life and Other Efficacy Measures. *Headache J Head Face Pain*. 2009 Sep;49(8):1153–62.
104. Spritzer SD, Bravo TP, Drazkowski JF. Topiramate for Treatment in Patients With Migraine and Epilepsy: Headache. *Headache J Head Face Pain*. 2016 Jun;56(6):1081–5.
105. Krymchantowski AV, Jevoux CC. Topiramate vs Divalproex Sodium in the Preventive Treatment of Migraine: A Prospective “Real-World” Study: April 2011. *Headache J Head Face Pain*. 2011 Apr;51(4):554–8.
106. Buch D, Chabriat H. Lamotrigine in the Prevention of Migraine With Aura: A Narrative Review. *Headache J Head Face Pain*. 2019 Sep;59(8):1187–97.
107. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, et al. Efficacy of Gabapentin in Migraine Prophylaxis. *Headache J Head Face Pain*. 2001 Feb;41(2):119–28.
108. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 24 (6).
109. de Tommaso M, Guido M, Sardaro M, Serpino C, Vecchio E, De Stefano G, et al. Effects of topiramate and levetiracetam vs placebo on habituation of contingent negative variation in migraine patients. *Neurosci Lett*. 2008 Sep;442(2):81–5.
110. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, editor. Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 24
111. Parikh SK, Silberstein SD. Current Status of Antiepileptic Drugs as Preventive Migraine Therapy. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Apr;21(4):16.
112. Pagliuca M, Renna R, Pagliuca F. Perampanel: Evaluation of efficacy in migraine in patients with epilepsy :1.
113. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain*. 2019 Apr;160(4):762–72.
114. Suzuki-Muromoto S, Kosaki R, Kosaki K, Kubota M. Familial hemiplegic migraine with a PRRT2 mutation: Phenotypic variations and carbamazepine efficacy. *Brain Dev*. 2020 Mar;42(3):293–7.
115. Romoli M, Costa C, Siliquini S, Corbelli I, Eusebi P, Bedetti C, et al. Antiepileptic drugs

in migraine and epilepsy: Who is at increased risk of adverse events? *Cephalalgia*. 2018 Feb;38(2):274–82.

116. A von L, F R. Magnesium in Migraine Prophylaxis-Is There an Evidence-Based Rationale? A Systematic Review. *Headache*. 2018.

117. Dolati S, Rikhtegar R, Mehdizadeh A, Yousefi M. The Role of Magnesium in Pathophysiology and Migraine Treatment. *Biol Trace Elem Res*. 2019 Nov 5

118. Johnson RL, Wilson CG. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *J Inflamm Res*. 2018 May 16;11:203–13.

119. HELP (Headache in Epileptic Patients) Study Group. Multi-Center Study on Migraine and Seizure-Related Headache in Patients with Epilepsy. *Yonsei Med J*. 2010;51(2):219.

120. Ludvigsson P, Hesdorffer D, Olafsson E, Kjartansson O, Hauser WA. Migraine with aura is a risk factor for unprovoked seizures in children. *Ann Neurol*. 2006 Jan;59(1):210–3.

121. Yankovsky AE, Andermann F, Bernasconi A. Characteristics of Headache Associated with Intractable Partial Epilepsy. *Epilepsia*. 2005 Aug;46(8):1241–5.

122. Schwedt TJ, Peplinski J, Garcia-Filion P, Berisha V. Altered speech with migraine attacks: A prospective, longitudinal study of episodic migraine without aura. *Cephalalgia*. 2019 May;39(6):722–31.

123. Popkirov S, Asadi-Pooya AA, Duncan R, Gigineishvili D, Hingray C, Kanner AM, et al. The aetiology of psychogenic non-epileptic seizures: risk factors and comorbidities. *Epileptic Disord*. 2019;21(6):19.

124. Shepard MA, Silva A, Starling AJ, Hoerth MT, Locke DEC, Ziemba K, et al. Patients with psychogenic nonepileptic seizures report more severe migraine than patients with epilepsy. *Seizure*. 2016 Jan;34:78–82.

125. Puledra F, Shields K. Non-Pharmacological Approaches for Migraine. *Neurotherapeutics*. 2018 Apr;15(2):336–45.

126. Zarcone D, Corbetta S. Shared mechanisms of epilepsy, migraine and affective disorders. *Neurol Sci*. 2017 May;38(S1):73–6.

127. Cieza A, Sabariego C, Anczewska M, Ballert C, Bickenbach J, Cabello M, et al. PARADISE 24: A Measure to Assess the Impact of Brain Disorders on People's Lives. Zheng D, editor. *Plos one*. 2015 Jul 6;10(7):e0132410.

Résumé

Introduction : Semblant au premier abord indépendantes, la migraine et l'épilepsie intriguent par leurs similitudes cliniques et physiopathologiques, leurs liens épidémiologiques et génétiques, ainsi que par leurs outils thérapeutiques communs.

Objectifs : Notre objectif principal était de comparer les caractéristiques cliniques et thérapeutiques, ainsi que le retentissement psycho-social de la migraine, entre des sujets migraineux épileptiques (SME) et des sujets migraineux non épileptiques (SMNE).

Nos objectifs secondaires portaient sur les caractéristiques cliniques de l'épilepsie des SME, le lien temporel entre les deux pathologies et le rôle de la Lamotrigine (LTG) dans la migraine.

Méthode : Nous avons effectué un travail observationnel, multicentrique, visant à comparer une cohorte de SME à des SMNE, interrogés de manière prospective à l'aide d'un questionnaire de soins courant, sur une période allant de novembre 2019 à mai 2020.

Résultats : Nous avons inclus 45 SME et 90 SMNE. Comparés aux SMNE, les SME présentaient des migraines sémiologiquement proches mais plus courtes ($p = 0,002$), plus fréquemment déclenchées par la fatigue ($p = 0,02$), et accompagnées d'auras ($p = 0,04$). Les SME accédaient moins aux traitements de crises non spécifiques (AINS) ($p = 0,03$) comme spécifiques (triptans) ($p = 1,36^{-11}$), ainsi qu'aux traitements de fond ($p = 0,04$) que les SMNE, alors que le retentissement psycho-social de la migraine apparaissait identique dans les deux groupes. Chez les SME, il était observé une prédominance de crises d'épilepsie à début généralisé, ainsi que des migraines inter et post-ictales. Un effet bénéfique subjectif rapporté de la LTG sur les MAA se dessinait.

Conclusion : Chez les sujets épileptiques, la migraine altère au moins autant, si ce n'est davantage, la qualité de vie, que les crises d'épilepsie. Il est donc nécessaire de leur proposer une prise en charge équivalente à celle des sujets non épileptiques en termes de traitements de crise, et adaptée à leurs comorbidités en termes de traitements de fond.

Mots clés : migraine, épilepsie, hyperexcitabilité corticale, retentissement, migraine péri-ictale