



# Migraine hémiplégique familiale et sporadique

**Auteur : A. Ducros**

Centre d'urgences céphalées, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

**Correspondance : [anne.ducros@lrb.aphp.fr](mailto:anne.ducros@lrb.aphp.fr)**

**Editeur scientifique : Professeur Bertrand Fontaine**  
**Date de création : Mars 2008**

[Résumé](#)  
[Définition](#)  
[Épidémiologie](#)  
[Description clinique](#)  
[Étiologie, physiopathologie et corrélations génotype/phénotype](#)  
[Diagnostic de la MHF](#)  
[Indications et limites d'un diagnostic moléculaire dans la MH](#)  
[Prise en charge](#)  
[Pronostic](#)  
[Références](#)

## Résumé

*La migraine hémiplégique (MH) est une variété rare de migraine avec aura motrice. L'histoire familiale permet de distinguer les cas de migraine hémiplégique familiale (MHF) qui ont au moins un apparenté au premier ou au deuxième degré ayant les mêmes crises et les cas de migraine hémiplégique sporadique (MHS) qui n'ont aucun apparenté atteint. La prévalence de la MH est de 1 sur 10 000, avec une fréquence égale des cas sporadiques et familiaux. Les crises typiques de MH comportent un déficit moteur toujours associé à au moins un autre signe de l'aura, les plus fréquents étant les troubles sensitifs, visuels et du langage. Les symptômes dits basilaires sont également fréquents (70 % des patients) : vertige, instabilité et acouphènes. Des crises sévères de MH surviennent dans la MHF comme la MHS, et comportent une hémiplégie prolongée, une confusion ou un coma, une fièvre et des crises comitiales. Le tableau clinique peut également inclure des signes cérébelleux permanents (nystagmus, ataxie, dysarthrie) et moins fréquemment une épilepsie et une déficience intellectuelle. La MHF est la seule variété de migraine autosomique dominante. Les trois gènes connus (CACNA1A, ATP1A2 et SCN1A) codent pour des transporteurs ioniques, et les mutations sont responsables d'une hyperexcitabilité cérébrale. Un diagnostic génétique est possible par analyse de ces gènes. Dans la majorité des cas, le pronostic est bon. Les traitements médicamenteux sont ceux utilisés dans les autres variétés de migraine avec aura, avec une exception pour les triptans qui restent contre-indiqués dans la MHF/MHS. Le traitement préventif par certains antiépileptiques, basé sur la meilleure connaissance physiopathologique, semble prometteur.*



## Définition

La migraine hémiplégique familiale (MHF) est une variété héréditaire de migraine avec aura (Ducros, 2006). La migraine est une céphalée évoluant par crises récurrentes, entre lesquelles le patient est en parfaite santé. La classification de l'*International Headache Society* (IHS) distingue deux variétés principales de crises : la migraine sans aura (MSA) et la migraine avec aura (MA) dans laquelle la céphalée est précédée ou accompagnée de symptômes neurologiques transitoires visuels, sensitifs, aphasiques et rarement moteurs (*Tableau 1*) (Ducros, 2006 ; Classification Committee of the International Headache Society, 2004). La MHF est définie par la présence d'un déficit moteur au cours de l'aura, associé à au moins un autre symptôme (visuel, sensitif et aphasique) et par l'existence d'une migraine hémiplégique (MH) chez au moins un apparenté au premier ou au second degré (Classification Committee of the International Headache Society, 2004). Plus de 150 familles atteintes de MHF ont été décrites depuis 1910 (Ducros et Thomsen, 2005). Leur description permet de distinguer les familles atteintes de « MHF pure » des familles atteintes de « MHF avec signes cérébelleux permanents » dans lesquelles certains patients ont une ataxie et/ou un nystagmus. Il existe également des cas sporadiques de MH pure ou avec signes cérébelleux (Thomsen, Ostergaard, Olesen, & Russell, 2003). Auparavant, ces patients étaient diagnostiqués comme atteints de migraine avec aura typique ou de migraine avec aura prolongée. En 2004, la seconde version de la Classification internationale des céphalées a reconnu la migraine hémiplégique sporadique (MHS) comme étant un sous-type particulier de migraine avec aura (Classification Committee of the International Headache Society, 2004).

**Tableau 1 – Critères diagnostiques de la MHF selon la classification de l'IHS 2004**

A	Au moins deux crises satisfaisant les critères B et C.
B	Aura comportant un déficit moteur entièrement réversible et au moins l'un des signes suivants : signes visuels entièrement réversibles incluant des éléments positifs (phosphènes, taches ou lignes lumineuses) et/ou négatifs (perte de vision) symptômes sensitifs entièrement réversibles subjectifs (fourmillements) et/ou objectifs (hypoesthésie) des troubles du langage de type dysphasique entièrement réversibles
C	Au moins deux des caractéristiques suivantes : l'un des symptômes de l'aura au moins s'installe progressivement en $\geq 5$ minutes et/ou les différents symptômes de l'aura s'installent successivement $\geq 5$ minutes. chaque symptôme de l'aura dure $\geq 5$ minutes et $< 24$ heures céphalée satisfaisant les critères B-D de la migraine sans aura (item 1.1) <sup>a</sup> commençant pendant l'aura ou dans les 60 minutes suivant la fin de l'aura.
D	Au moins un apparenté au premier ou au second degré a eu des crises satisfaisant les critères A-E.
E	Au moins l'un des caractères suivants : l'histoire, l'examen physique et neurologique ne suggèrent pas de trouble organique l'histoire, l'examen physique et neurologique suggèrent un trouble organique, mais celui-ci est écarté par la neuroimagerie ou tout autre procédé de laboratoire un trouble organique existe mais les crises migraineuses ne sont pas apparues pour la première fois en liaison temporelle avec celui-ci

<sup>a</sup> Critères diagnostiques de la migraine sans aura selon l'IHS.

## Épidémiologie

Une étude épidémiologique faite en population générale au Danemark a permis d'estimer la prévalence de la MH à 1 sur 10 000, avec une fréquence égale des cas familiaux et sporadiques (Thomsen *et al.*, 2002a).

La prévalence de la MHF au Danemark est donc voisine de 1 sur 20 000. Elle est probablement similaire dans les autres pays. Cette étude danoise a identifié 147 patients atteints de MHF faisant partie de 44 familles distinctes (Thomsen *et al.*, 2002a). Des signes cérébelleux permanents ont été retrouvés dans deux des 44 familles (4,5 %). Ce pourcentage est bien inférieur à celui retrouvé dans la littérature où les familles avec signes cérébelleux permanents sont surreprésentées (20-30 %) depuis la localisation en 1993, puis l'identification en 1996, du premier gène de la MHF, ce gène étant responsable de toutes les formes avec signes cérébelleux.

La MHS touche également environ une sur 20 000 personnes (Thomsen *et al.*, 2002a). Les cas de



MHS se répartissent en deux groupes. Certains sont liés à une mutation autosomique dominante d'un des gènes de la MHF (mutation *de novo* absente chez les parents biologiques ou mutation transmise par un parent porteur sain). D'autres cas sporadiques se rapprochent probablement des variétés plus habituelles de migraine avec aura et sont d'origine multifactorielle avec intrications de facteurs environnementaux et de facteurs génétiques complexes. Les cas de MHS peuvent être « purs » ou avec signes cérébelleux permanents.

## Description clinique

### Crises de migraine hémiplégique

Ce sont des crises de migraine avec aura motrice. Le déficit moteur est toujours associé à au moins un autre symptôme avec par ordre de fréquence : les troubles sensitifs (98 %), les troubles visuels (89 %) et les troubles du langage (79 %) (Thomsen *et al.*, 2003 ; Ducros, Denier, & Joutel, 2001 ; Thomsen, Eriksen, & Romer, 2002b ; Kors, Haan, & Giffin, 2003 ; Ducros, 2005). L'aura débute le plus souvent par les troubles sensitifs ou visuels. La sévérité du déficit moteur est variable, allant de la simple lourdeur à l'hémiplégie flasque. Les troubles sensitifs affectent les zones parétiques et comportent des signes subjectifs (paresthésies, parfois douleurs) et objectifs (hypoesthésie superficielle et/ou profonde). Le déficit sensitivomoteur peut être uni- ou bilatéral. Lorsqu'il est unilatéral, il affecte au moins le membre supérieur et peut respecter la face et/ou le membre inférieur. De nombreux patients (30 à 59 %) affirment que l'hémiplégie affecte toujours le même hémicorps, alors que les autres patients décrivent une alternance entre côté droit et gauche selon les crises (Thomsen *et al.*, 2002b). Le déficit sensitivomoteur est bilatéral chez 25-49 % des patients, un côté après l'autre ou les deux côtés en même temps (Ducros *et al.*, 2001). Les troubles du langage surviennent indépendamment du côté du déficit moteur et incluent une dysarthrie, une réduction de la fluence verbale et moins fréquemment, des paraphrasies. Les troubles de la compréhension sont rares (10 %). Les signes visuels sont souvent négatifs (hémianopsie latérale homonyme et flou visuel), mais des signes positifs sont également rapportés (scotome scintillant et phosphènes). En plus de ces quatre symptômes principaux, jusqu'à 70 % des patients signalent des « signes basilaires » : vertige, instabilité, diplopie, acouphènes, baisse de l'audition, drop attack, confusion ou perte de connaissance (Thomsen *et al.*, 2003 ; Thomsen *et al.*, 2002b). La durée moyenne de l'aura est d'une à six heures, mais peut varier de dix minutes à deux ou trois jours.

La céphalée s'installe généralement après la disparition de l'aura, mais peut la précéder ou bien s'installer en même temps. Environ 95 % des patients ont une céphalée lors de chaque crise de MH, 4 % ont parfois une céphalée et 1 % n'en ont jamais (Thomsen *et al.*, 2002b). La céphalée dure quelques heures à quelques jours, et peut être bilatérale ou unilatérale et, dans ce cas, homolatérale ou controlatérale au déficit moteur. Son intensité varie de la gêne modérée à la douleur insupportable. Les signes d'accompagnement ne diffèrent pas de ceux observés lors d'autres formes de migraine : nausées, vomissements, photophobie, phonophobie ou pâleur.

Environ deux tiers des patients signalent un ou plusieurs facteurs déclenchant des crises de MH, les plus fréquents étant le stress et les traumatismes crâniens bénins. Moins de 10 % des patients incriminent les facteurs habituellement retrouvés dans les autres formes de migraine comme les facteurs diététiques ou climatiques, les stimulations visuelles ou auditives ou encore les périodes menstruelles (Thomsen *et al.*, 2002b).

D'autres types de crises de migraine peuvent alterner avec les crises de MH : de 10 à 60 % (selon les études) des patients atteints de MHF ont aussi des crises de migraine avec aura non motrice (Ducros, 2006 ; Thomsen *et al.*, 2002b). Cette prévalence est plus élevée que dans la population générale. En revanche, la prévalence de la migraine sans aura n'est pas plus élevée chez les patients atteints de MHF que dans la population générale.

La MHF se caractérise par une grande variabilité clinique. L'ordre d'apparition, la progression, la topographie, l'intensité et la durée des différents symptômes de l'aura, ainsi que les caractéristiques des céphalées, peuvent varier d'une crise à l'autre chez un même patient, entre les différents apparentés



atteints d'une même famille ou entre familles différentes.

### Crises sévères de migraine hémiplégique

En plus de leurs crises habituelles, environ 40 % des patients ont eu au moins une crise sévère avec aura prolongée (jusqu'à plusieurs semaines), confusion, hyperthermie jusqu'à 41 °C, signes méningés et troubles de la conscience allant de l'obnubilation au coma profond (Ducros *et al.*, 2001 ; Kors *et al.*, 2003 ; Ducros, 2005 ; Kors, Terwindt, & Vermeulen, 2001). Chez certains patients, le coma profond s'accompagne d'une défaillance respiratoire nécessitant une ventilation artificielle. Des crises épileptiques peuvent survenir : crise généralisée, clonies hémicorporales et même état de mal partiel. Enfin, des cas de confusion persistante avec agitation, délire, hallucinations visuelles et auditives ont été rapportés. La moitié de ces épisodes inquiétants et dramatiques surviennent avant l'âge de 20 ans et sont alors souvent inauguraux et de diagnostic difficile. Ils peuvent être déclenchés par un traumatisme crânien mineur ou une artériographie. Les symptômes régressent le plus souvent spontanément en quelques jours ou semaines, sans séquelles cliniques ni radiologiques (scanner X et IRM). Chez quelques patients, la récupération est plus longue avec persistance de troubles du langage, de troubles mnésiques et de difficultés de concentration pendant plusieurs mois. Cependant, quelques cas de décès imputés à une crise sévère de MH ont été publiés (Kors *et al.*, 2001). La survenue d'une crise sévère nécessite donc une hospitalisation, la réalisation systématique d'examen complémentaires pour rechercher et éliminer une autre cause, et la mise en route éventuelle d'une réanimation appropriée.

### Autres manifestations cliniques au cours de la MHF

Les signes cérébelleux permanents sont les plus fréquents (Ducros *et al.*, 2001 ; Thomsen *et al.*, 2002b ; Ducros, 2005). Ils sont rapportés chez 20 % des familles sélectionnées publiées dans la littérature et chez 4,5 % des familles non sélectionnées de l'étude de population danoise (Thomsen *et al.*, 2002a). Dans ces familles, le syndrome cérébelleux est cotransmis avec la MHF mais a une pénétrance inférieure : un nystagmus (horizontal, vertical ou multidirectionnel) est retrouvé chez environ 75 % des patients et une ataxie statokinétique modérée et lentement progressive chez 40 % d'entre eux. Les signes cérébelleux peuvent être la seule manifestation de la maladie. L'âge de début de ces troubles est difficile à préciser. Le nystagmus et l'ataxie peuvent être constatés avant la première crise de MHF et l'évolution de l'ataxie semble indépendante de la fréquence et de la sévérité de ces crises. La sévérité de l'ataxie reste généralement compatible avec une marche autonome. Chez certains de ces patients, l'imagerie cérébrale montre une atrophie cérébelleuse prédominant sur la partie antérieure du vermis (*Figs. 1 et 2*).

D'autres associations sont possibles : un tremblement essentiel, des troubles cognitifs chez l'adulte et une déficience intellectuelle chez l'enfant ont maintenant été rapportés chez plusieurs patients de plusieurs familles (Ducros, 2006 ; Kors *et al.*, 2003 ; Vanmolkot, Stroink, & Koenderink, 2006). Une épilepsie (crises généralisées ou partielles) peut être associée à la MHF, les crises épileptiques survenant, soit au cours des crises de MH sévères, soit en dehors (Vanmolkot, Kors, & Hottenga, 2003). Diverses associations ont été publiées : MHF et convulsions infantiles bénignes familiales dans une famille (Vanmolkot *et al.*, 2003) ; MHF, épilepsie et amauroses transitoires répétées dans une autre famille. Enfin, l'association (peut-être fortuite) entre une MHF et des affections rares a été rapportée : syndrome d'Usher et cataracte, maladie d'Erdheim-Chester (histiocytose).

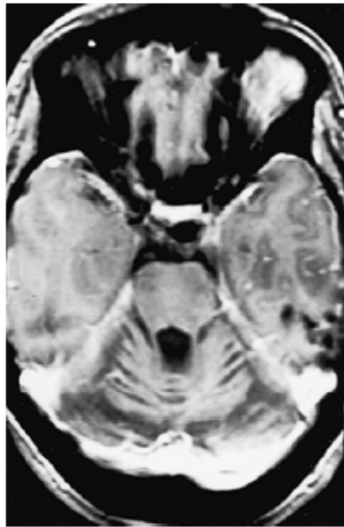


Fig. 1 - L'IRM en coupe axiale montre une atrophie cérébelleuse importante, avec intégrité du tronc cérébral, dans ce cas de MHS avec ataxie permanente par mutation du gène CACNA1A.



Fig. 2 - L'IRM en coupe sagittale montre une atrophie cérébelleuse dans ce cas de MHF avec ataxie modérée par mutation du gène CACNA1A.

### Étiologie, physiopathologie et corrélations génotype/phénotype (Tableau 2)

La MHF est héréditaire, autosomique dominante. La maladie est donc transmise aussi bien par les pères que par les mères et 50 % des descendants héritent du gène muté. La pénétrance des crises de MH est incomplète (environ 90 %) ; par conséquent des sauts de génération sont possibles et l'histoire familiale est parfois difficile à mettre en évidence.

La MHF est hétérogène sur le plan génétique et les trois gènes identifiés codent pour des transporteurs ioniques, faisant de la MHF une maladie du transport ionique cérébral (Tableau 2). Le premier gène identifié, *CACNA1A*, est localisé sur le chromosome 19p13 et code pour la sous-unité  $\alpha 1A$  des canaux calciques neuronaux  $Ca_v2.1$  (ou de type P/Q) (Ophoff, Terwindt, & Vergouwe, 1996). *CACNA1A* est impliqué dans 40-50 % des familles de MHF publiées (MHF1) et dans la majorité des familles atteintes de MH avec signes cérébelleux permanents (Ducros *et al.*, 2001). Les canaux  $Ca_v2.1$  sont exprimés au niveau des terminaisons présynaptiques où ils modulent la libération de neurotransmetteurs incluant les monoamines, l'acétylcholine, le glutamate et le *calcitonine gene related peptide* (CGRP). Différentes mutations de *CACNA1A* sont associées à différentes maladies neurologiques (maladies alléliques) : la MHF1 est liée à des mutations de type « gain de fonction » qui modifient les propriétés des courants calciques  $Ca_v2.1$ , d'autres mutations de *CACNA1A* sont impliquées dans l'ataxie paroxystique de type 2 et enfin, une expansion d'un triplet CAG est responsable de l'ataxie spinocérébelleuse de type 6 (SCA6), une ataxie cérébelleuse progressive (Ducros, 2005). Une grande variabilité phénotypique existe au sein de la MHF1 : les crises de MH varient de crises typiques à des crises très sévères avec œdème cérébral parfois fatal et les signes permanents, lorsqu'ils existent, varient du nystagmus isolé à une ataxie cérébelleuse importante parfois associée à une déficience intellectuelle (Ducros *et al.*, 2001). La plupart des cas de MHF ou MHS avec signes cérébelleux permanents (ataxie et/ou nystagmus) sont dus à une mutation de *CACNA1A*. La variabilité phénotypique de la MHF1 est expliquée, en partie, par le génotype : en effet, certaines mutations sont associées à des formes de MHF pure peu sévère (par exemple, R192Q) et d'autres à l'existence de signes cérébelleux permanents et à la présence de crises sévères avec œdème cérébral (S218L) (Ducros *et al.*, 2001 ; Kors *et al.*, 2001). Cependant, une autre partie de la variabilité est indépendante du génotype de *CACNA1A*. En effet, parmi les porteurs d'une même mutation (y compris la mutation S218L), certains ont un phénotype bénin avec quelques crises de MH typiques seulement au cours de leur vie, alors que d'autres ont de multiples crises sévères avec coma et épilepsie associées à une ataxie cérébelleuse permanente. Sur le plan électrophysiologique, les mutations responsables de la MHF1 abaissent le seuil d'activation des



canaux  $Ca_v2.1$  et augmentent leur probabilité d'ouverture. Deux souris transgéniques *knock-in* porteuses des mutations R192Q et S218L ont été générées : ce sont les premiers modèles animaux de MHF1 (van den Maagdenberg *et al.*, 2004 ; Tottene *et al.*, 2005). Ces souris présentent une augmentation de la libération de neurotransmetteurs au niveau cortical, en particulier de glutamate, ce qui entraîne une hyperexcitabilité. De plus, elles ont un seuil abaissé à la dépression corticale envahissante (DCE) dont la vitesse de propagation est ensuite augmentée. Ces anomalies sont plus importantes chez la souris S218L que chez la souris R192Q.

**Tableau 2 – Gènes connus de la MH et corrélations génotypes/phénotypes**

	MHF1	MHF2	MHF3
Localisation	19p13	1q23	2q24
Gène	CACNA1A	ATP1A2	SCN1A
Protéine	Sous-unité $\alpha 1$ du canal calcique $Ca_v2.1$	Sous-unité $\alpha 2$ d'une pompe $Na^+/K^+$ ATP dépendante	Sous-unité $\alpha 1$ du canal sodique $Na_v1.1$
Expression	Neuronale	Neuronale (enfant) Gliale (adulte)	Neuronale
Manifestations cliniques fréquentes	Crises de MH Crises sévères avec coma Ataxie/nystagmus avec atrophie cérébelleuse (Figs. 1 et 2)	Crises de MH Crises sévères avec coma	Crises de MH Crises sévères ?
Manifestations cliniques rares	Épilepsie Déficience intellectuelle	Épilepsie Déficience intellectuelle Signes cérébelleux	Mal connues

Le second gène identifié, *ATP1A2*, est localisé sur le bras long du chromosome 1 en q23 et code pour la sous-unité  $\alpha 2$  d'une pompe  $Na^+/K^+$  ATP dépendante (De Fusco, Marconi, & Silvestri, 2003). Il est impliqué dans environ 20 % des familles de MHF (MHF2). Cette pompe utilise l'hydrolyse de l'ATP pour faire rentrer du  $K^+$  dans la cellule en échange du  $Na^+$  contre les gradients transmembranaires. Le maintien d'un fort gradient transmembranaire de sodium est essentiel pour le transport des acides aminés (par exemple, le glutamate) et du calcium. Chez les nouveau-nés, la sous-unité  $\alpha 2$  est exprimée majoritairement dans les neurones alors que chez l'adulte, elle est exprimée principalement dans les astrocytes. Les mutations responsables de la MHF2 entraînent par divers mécanismes une diminution de l'activité de pompage dans les cellules gliales avec une baisse de la recapture de glutamate et de  $K^+$  dans la fente synaptique, augmentant probablement l'excitabilité neuronale. La variabilité clinique de MHF2 semble être aussi importante que celle de la MHF1 avec possibilité de crises sévères avec coma et association chez certains patients à une déficience intellectuelle (Vanmolkot *et al.*, 2006). De plus, deux caractéristiques de la MHF2 semblent se dégager : premièrement, la pénétrance de la MHF2 est inférieure à celle de la MHF1 et deuxièmement, l'épilepsie semble plus fréquemment associée à la MHF2 qu'à la MHF1 (Vanmolkot *et al.*, 2003 ; Ducros *et al.*, 2005). Enfin, la présence de signes cérébelleux permanents a longtemps été considérée comme une caractéristique propre à la MHF1, mais les cas de quelques patients porteurs de mutations de *ATP1A2* et ayant une ataxie cérébelleuse permanente ont été rapportés. Néanmoins, la fréquence de ces signes cérébelleux permanents reste nettement inférieure dans la MHF2 que dans la MHF1.

Le troisième gène, *SCN1A*, est localisé sur le chromosome 2 en q24 et code pour un canal sodique *voltage-dépendant neuronal* (Dichgans, Freilinger, & Eckstein, 2005). *SCN1A* ne semble pas être impliqué dans un grand nombre de familles (MHF3). Une seule mutation a été analysée sur le plan électrophysiologique : sa présence augmente l'excitabilité neuronale.

Enfin, certaines familles de MHF ne sont liées à aucun de ces trois loci, démontrant l'existence d'au moins un quatrième gène différent.

La sensibilité à la dépression corticale envahissante (DCE) pourrait être le dénominateur commun des crises de MHF (Moskowitz, Bolay, & Dalkara, 2004). En effet, les mutations de trois transporteurs ioniques complètement différents dont deux canaux neuronaux et une pompe gliale entraînent les mêmes conséquences : une augmentation de  $K^+$  et de glutamate dans la fente synaptique responsables



d'une hyperexcitabilité neuronale. Cette hyperexcitabilité pourrait rendre le cerveau des patients plus susceptible à la survenue de DCE prolongées et donc à la survenue d'auras complexes et prolongées.

## Diagnostic de la MHF

Le diagnostic positif de MHF chez un cas index repose sur l'identification d'un apparenté ayant le même type de crises (Classification Committee of the International Headache Society, 2004). En raison de la pénétrance incomplète de la maladie, l'histoire familiale doit concerner non seulement les apparentés au premier degré, mais aussi ceux au second degré. Lorsque l'histoire familiale est négative, le diagnostic de migraine hémiplégique ne peut être éliminé : il peut s'agir d'une MHS. Enfin, une crise de migraine avec aura motrice peut occasionnellement se produire chez un patient ayant habituellement des crises de migraine avec aura typique non hémiplégique ou de migraine sans aura. Les relations entre ces cas et la MHF ou la MHS sont inconnues.

Le diagnostic définitif de MHF ou de MHS requiert deux crises distinctes. Lors de la première crise, aucun diagnostic définitif ne peut être porté. Lorsqu'un patient est hospitalisé pour un premier épisode de déficit moteur avec ou sans céphalée, toutes les causes possibles doivent être recherchées (vasculaires, infectieuses, inflammatoires, toxiques, etc.). Une imagerie cérébrale (scanner, puis IRM) est indispensable ainsi qu'un EEG, une analyse du liquide céphalorachidien (LCR) et des tests sanguins complets. Les artériographies cérébrales ou extra-cérébrales doivent être évitées car elles peuvent déclencher une crise sévère. Ces examens complémentaires peuvent être anormaux lors des crises sévères de MH (*Tableau 3*) (Ducros, 2006). Si toutes les investigations sont normales ou montrent des anomalies compatibles avec une crise de MH (œdème cérébral unilatéral du côté opposé au déficit) et si la symptomatologie clinique est entièrement compatible (début progressif et succession des signes neurologiques, puis récupération totale), un diagnostic de possible première crise de MHF peut être donné aux patients dont l'histoire familiale est positive. Lorsque l'histoire familiale est négative, aucun diagnostic précis ne peut être porté avant la survenue de la seconde crise.

**Tableau 3 – Résultats des examens complémentaires dans la MHF/MHS**

Anomalies compatibles avec le diagnostic de MHF/MHS	
Scanner X	Au cours d'une crise sévère : œdème cérébral avec gonflement du ruban cortical.
IRM	En dehors des crises : parenchyme cérébral normal. Atrophie cérébelleuse prédominant sur la partie antérieure du vermis et respectant le tronc cérébral
EEG	Au cours des crises : ondes lentes diffuses prédominant à l'hémisphère controlatéral au déficit ; parfois ondes pointues périodiques ou dysrythmie. Anomalies pouvant persister des semaines après une crise sévère.
LCR	Au cours d'une crise sévère : méningite aseptique ( $12-290/\text{mm}^3$ ) lymphocytaire, parfois formule panachée ou à prédominance polynucléaire. Protéïnorachie modérément élevée (jusqu'à 1 g/l) Glycorachie normale
Doppler transcrânien	Accélération diffuse ou localisée des vitesses intracrâniennes

Les crises sévères de MH avec confusion, coma, déficit prolongé et fièvre posent des problèmes diagnostiques, y compris lorsqu'elles surviennent chez un patient connu pour être atteint d'une MHF ou d'une MHS. Elles doivent être systématiquement explorées pour éliminer une cause infectieuse ou vasculaire. L'état de ces patients étant susceptible de s'aggraver rapidement avec défaillance respiratoire et œdème cérébral, il est important de les hospitaliser systématiquement pour surveillance jusqu'à ce que la conscience s'améliore.

Des crises de MH peuvent faire partie du tableau clinique de diverses autres maladies neurologiques dont le pronostic global est bien plus sévère que la MHF : certaines artériopathies héréditaires dont le CADASIL ou l'angiopathie amyloïde, certaines maladies mitochondriales comme le MELAS.



Des antécédents familiaux ou personnels de déficit neurologique permanent, d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques, d'épilepsie ou de démence doivent motiver des investigations à la recherche d'une autre affection que la MHF. De plus, la constatation de signes neurologiques permanents autre qu'un nystagmus ou une discrète ataxie cérébelleuse doit faire reconsidérer le diagnostic. Le diagnostic des formes sévères de MH avec ataxie cérébelleuse importante, atrophie cérébelleuse (Figs. 1 et 2), crises sévères avec comas répétés, épilepsie et parfois déficience intellectuelle est un diagnostic d'élimination.

### Indications et limites d'un diagnostic moléculaire dans la MH

Les principales indications d'un diagnostic moléculaire de MH sont les formes atypiques : tout d'abord, les cas sporadiques ayant des crises particulièrement sévères (comas récidivants) ou des signes permanents autres qu'une ataxie et, de plus, les cas familiaux atypiques par leur sévérité ou leur présentation par rapport aux autres membres de la famille (Ducros, 2005). La découverte d'une mutation pathogène de *CACNA1A*, d'*ATPIA2* ou de *SCN1A* peut alors permettre d'éviter l'errance diagnostique. En revanche, la découverte d'une mutation ne modifie pas la prise en charge de ces patients tant au plan du traitement qu'en ce qui concerne le diagnostic des crises sévères avec hémiplégié prolongée, coma ou fièvre, situations où toutes les autres causes potentiellement dangereuses doivent systématiquement être évoquées et éliminées.

Le diagnostic moléculaire de MH n'a aucune indication en anténatal ou chez les sujets asymptomatiques au sein de familles de MHF car le pronostic de cette affection est le plus souvent bénin et il n'existe pas de mesure préventive à instaurer.

Le criblage moléculaire des trois gènes connus de la MHF est donc utile dans les cas atypiques. Cependant, il comporte des limites en terme de spécificité et de sensibilité. Sa sensibilité est faible (voisine de 60 %) car, d'une part, les trois gènes testés ne sont responsables que de 60 à 70 % des cas de MHF, et d'autre part, la technique de criblage actuellement utilisée ne permet pas de détecter toutes les mutations. Sa spécificité est également incomplète : une mutation peut être un polymorphisme non pathogène. Une mutation doit remplir des critères stricts pour être considérée comme responsable de la maladie. Dans les formes familiales, ces critères sont les suivants : une cotransmission avec la maladie dans la famille, une absence dans une large population témoin, et une altération d'un domaine fonctionnel important de la protéine. Dans les formes sporadiques, les critères de certitude sont les suivants : une mutation déjà identifiée dans une forme familiale de MH ou une mutation *de novo* certaine (absente chez les parents biologiques). En l'absence de ces deux derniers critères, ne peuvent être retenues que les mutations qui sont absentes dans une large population témoin et qui altèrent un domaine fonctionnel important de la protéine. En pratique, il est donc indispensable de faire des prélèvements et d'analyser le cas index et ses deux parents, qu'il s'agisse d'une forme familiale ou sporadique. Pour terminer, seule l'identification d'une mutation remplissant les critères ci-dessus pourra être prise en compte pour valider la suspicion clinique, un test négatif n'ayant aucune valeur prédictive.

### Prise en charge

Dans les très grandes familles de MHF comportant plusieurs générations de sujets atteints, les patients adultes consultent assez peu car ils savent que le problème est familial et, qu'avec un certain fatalisme, ils se reposent lors des crises en attendant plus ou moins tranquillement de récupérer. Les patients examinés en consultation sont donc souvent des enfants lors des premières crises pour lesquels les parents sont plus inquiets que pour eux-mêmes, des patients de tous âges ayant des crises sévères ou atypiques, des patients ayant des crises fréquentes et invalidantes, et des cas sporadiques. La première étape est d'établir le diagnostic et d'informer les patients sur la nature de la maladie. Les facteurs déclenchant des crises doivent être recherchés et combattus. Par exemple, les sports comportant un risque important de traumatisme crânien seront plutôt déconseillés. Les conseils d'hygiène de vie sont utiles : horaires de sommeil réguliers, ne pas sauter de repas, pratique régulière d'une activité physique, lutte contre le « stress ». Les traitements médicamenteux sont utiles, mais





s'avèrent souvent décevants : les traitements de crise visent à réduire la céphalée accompagnant l'aura et les traitements de fond ont pour objectif de diminuer la fréquence des crises (Ducros, 2006 ; Ducros, 2005). Il faut cependant signaler que toutes les recommandations suivantes sont issues de l'expérience pratique des quelques médecins prenant en charge ces patients ou de petites séries publiées non contrôlées et non pas d'essais thérapeutiques contrôlés. La MHF, en raison de sa rareté et de la faible fréquence des crises chez la plupart des patients, échappe encore aux règles de l'« *evidence-based medicine* ».

### Traitements des crises

Les patients atteints de MHF ou de MHS sont plus souvent gênés par leurs auras que par les céphalées. Cependant, aucun traitement à la fois efficace sur l'aura et facilement administrable n'existe, même si quelques publications concernant chacune un très petit nombre de cas font état d'une amélioration de l'aura après administration de kétamine intranasale, de naloxone ou de vérapamil par voie intraveineuse. Les traitements spécifiques de la céphalée migraineuse (dérivés ergotes et triptans) ne sont pas recommandés dans la MHF ou la MHS. Lors des crises typiques, les patients peuvent donc utiliser des antalgiques simples, de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour diminuer les céphalées et des anti-nauséeux si nécessaire. Ces traitements doivent être pris le plus tôt possible au cours de l'aura et avant même le début de la céphalée pour prévenir ou diminuer l'intensité de la céphalée ultérieure, par analogie avec ce qui se pratique dans les migraines avec aura typiques. Les crises sévères avec confusion, coma, fièvre et crises d'épilepsie nécessitent diverses mesures symptomatiques : hospitalisation en soins intensifs, oxygénothérapie ou ventilation selon les cas, anti-pyrétiques, antalgiques intraveineux et anti-épileptiques.

### Les traitements de fond

Comme dans les autres variétés de migraine, le but du traitement de fond est de réduire la fréquence des crises, aucun traitement ne permettant de les faire disparaître. La fréquence moyenne des crises de MH étant faible (trois ou quatre par an), le traitement de fond est inutile chez la plupart des patients. Chez les patients ayant des crises fréquentes ou souhaitant essayer un traitement de fond, plusieurs molécules sont utilisées. Il s'agit des traitements de fond utilisés en prévention des autres variétés de migraine sans ou avec aura. Les bêtabloquants peuvent être utilisés, en sachant qu'une publication a fait état de l'aggravation des crises de MH sous propranolol (cette aggravation étant peut être simplement le fait de l'évolution naturelle de la maladie et de l'inefficacité du traitement, plutôt qu'un effet délétère direct) (O'Hare, Feely, & Callaghan, 1981). Le vérapamil a été proposé. Dans les MHF avec signes cérébelleux permanents, l'acétazolamide peut être essayé (500 mg/j en deux prises). La MHF est maintenant reconnue comme une maladie des transporteurs ioniques avec hyperexcitabilité cérébrale. Divers antiépileptiques comme le valproate de sodium, le topiramate et dans une moindre mesure la gabapentine ont démontré leur efficacité en traitement de fond de la migraine. Il n'y a pas eu d'étude contrôlée contre *placebo* concernant spécifiquement la migraine avec aura typique ou la MH. Il semble cependant logique d'essayer ces molécules dans la MHF/MHS avec crises fréquentes. De plus, la migraine avec aura typique ou la MHF/ MHS pourraient répondre à d'autres antiépileptiques non utilisés dans la migraine sans aura (Ducros, 2006). Ainsi, la lamotrigine est inefficace en prévention de la migraine sans aura, alors que selon trois études ouvertes, elle semble avoir une efficacité préventive sur la migraine avec aura (D'Andréa, Granella, Cadaldini, & Manzoni, 1999 ; Lampl, Buzath, Klinger, & Neumann, 1999 ; Lampl, Katsarava, Diener, & Limmroth, 2005). Un de ces essais incluait des patients atteints de MH (Lampl *et al.*, 2005). Des doses comprises entre 75 et 150 mg de lamotrigine peuvent donc être essayées dans la MHF/MHS. Les autres nouveaux antiépileptiques (lévétiracetam et prégabaline) seront également intéressants à étudier dans la migraine avec aura typique ou hémiplégique. Chez les patients atteints de MHF/MHS associée à une épilepsie, le traitement de fond est celui de l'épilepsie. En revanche, la survenue de crises partielles ou généralisées uniquement au cours d'une crise de MH sévère, sans association à une épilepsie par ailleurs, n'est pas une indication formelle à un traitement antiépileptique au long cours.



## Pronostic

Les premières crises apparaissent en moyenne vers 12 ans, mais des débuts précoces avant deux ans ou, au contraire, très tardifs (75 ans) ont été rapportés. La fréquence des crises varie de plus d'une par semaine à quelques-unes au cours de la vie, avec une moyenne de trois à quatre par an, et semble plus élevée à certaines périodes, surtout entre cinq et 25 ans. Chez certains patients, la fréquence peut varier de crises quotidiennes, surtout au début de l'évolution de la maladie, à des intervalles libres de plusieurs années. La récupération complète est la règle après une crise. La plupart des patients interrogés au cours des études de famille mènent une vie normale. Cependant chez certains patients, des troubles du langage, de la concentration ou de la mémoire persistent plusieurs jours ou semaines jusqu'à récupération. Enfin, il existe des formes sévères de MHF et de MHS, soit par la gravité des crises de MH (comas répétés), soit par l'importance des manifestations associées (épilepsie, ataxie et déficience intellectuelle). Ces cas sont rares, et la sévérité du tableau est le plus souvent constatée dès l'enfance, sans progression nette avec l'âge.

## Références

Classification committee of the International Headache Society. (2004). The international classification of headache disorders. *Cephalalgia*, 24, 1–160.

D'Andrea, G., Granella, F., Cadaldini, M., & Manzoni, G. C. (1999). Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: an open pilot study. *Cephalalgia*, 19, 64–66.

De Fusco, M., Marconi, R., Silvestri, L., *et al.* (2003). Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nature Genetics*, 33, 192–196.

Dichgans, M., Freilinger, T., Eckstein, G., *et al.* (2005). Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet*, 366, 371–377.

Ducros, A., Denier, C., Joutel, A., *et al.* (2001). The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *The New England Journal of Medicine*, 345, 17–24.

Ducros, A., & Thomsen, L. L. (2005). Familial hemiplegic migraine. In J. Olesen, P. Tfelt-Hansen, & K. M. A. Welch (Eds.), *The headaches* (3rd ed., pp. 577–587). N.Y.C.: New York Lippincott-Raven Publishers.

Ducros, A. (2005). Génétique de la migraine - Migraine hémiplegique familiale. In M. G. Bousser, A. Ducros, & H. Massiou (Eds.), *Migraine et céphalées* (pp. 47–64). Paris: Doin.

Ducros, A. (2006). Hemiplegic migraine: Clinical features, links with basilar-type migraine, current and future treatment. *Headache Currents*, 3, 86–96.

Kors, E. E., Haan, J., Giffin, N. J., *et al.* (2003). Expanding the phenotypic spectrum of the CACNA1A gene T666M mutation: a description of 5 families with familial hemiplegic migraine. *Archives of Neurology*, 60, 684–688.

Kors, E. E., Terwindt, G. M., Vermeulen, F. L., *et al.* (2001). Delayed cerebral edema and fatal coma after minor head trauma: role of the CACNA1A calcium channel subunit gene and relationship with familial hemiplegic migraine. *Annals of Neurology*, 49, 753–760.

Lampl, C., Buzath, A., Klinger, D., & Neumann, K. (1999). Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura—a pilot study. *Cephalalgia*, 19, 58–63.

Lampl, C., Katsarava, Z., Diener, H. C., & Limmroth, V. (2005). Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76, 1730–1732.

Moskowitz, M. A., Bolay, H., & Dalkara, T. (2004). Deciphering migraine mechanisms: clues from familial



hemiplegic migraine genotypes. *Annals of Neurology*, 55, 276–280.

O'Hare, J. A., Feely, M. J., & Callaghan, N. (1981). Clinical aspects of familial hemiplegic migraine in two families. *Irish Medical Journal*, 74, 291–295.

Ophoff, R. A., Terwindt, G. M., Vergouwe, M. N., *et al.* (1996). Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell*, 87, 543–552.

Thomsen, L. L., Eriksen, M. K., Roemer, S. F., Andersen, I., Olesen, J., & Russell, M. B. (2002a). A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain*, 125, 1379–1391.

Thomsen, L. L., Eriksen, M. K., Romer, S. F., *et al.* (2002b). An epidemiological survey of hemiplegic migraine. *Cephalalgia*, 22, 361–375.

Thomsen, L. L., Ostergaard, E., Olesen, J., & Russell, M. B. (2003). Evidence for a separate type of migraine with aura: sporadic hemiplegic migraine. *Neurology*, 60, 595–601.

Tottene, A., Pivotto, F., Fellin, T., Cesetti, T., van den Maagdenberg, A. M., & Pietrobon, D. (2005). Specific kinetic alterations of human CaV2.1 calcium channels produced by mutation S218L causing familial hemiplegic migraine and delayed cerebral edema and coma after minor head trauma. *The Journal of Biological Chemistry*, 280, 17678–17686 [Epub 12005 Mar 17672].

van den Maagdenberg, A. M., Pietrobon, D., *et al.* (2004). A CACNA1A knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron*, 41, 701–710.

Vanmolkot, K. R., Kors, E. E., Hottenga, J. J., *et al.* (2003). Novel mutations in the Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Annals of Neurology*, 54, 360–366.

Vanmolkot, K. R., Stroink, H., Koenderink, J. B., *et al.* (2006). Severe episodic neurological deficits and permanent mental retardation in a child with a novel FHM2 ATP1A2 mutation. *Annals of Neurology*, 59, 310–314.

*Rev Neurol* 164 (2008) 216-224