FORAMEN OVALE PERMÉABLE ET MIGRAINES : ASSOCIATION FORTUITE OU RELATION CAUSALE ?

J. SCHOENEN (1), PH. BURETTE (2), P. MATERNE (3)

RÉSUMÉ : Les études épidémiologiques montrent clairement qu'il existe une co-morbidité entre migraine avec aura et foramen ovale perméable (FOP). En-dessous de 55 ans, le risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques est accru dans la migraine avec aura et une proportion non négligeable d'entre eux est due à un FOP. Il reste à démontrer s'il y a une relation causale entre FOP et crises de migraine ou s'il s'agit d'une association fortuite, génétiquement déterminée. La dépression corticale propagée qui est à la base de l'aura migraineuse pourrait être favorisée par un FOP. Plusieurs études rétrospectives et non contrôlées suggèrent que la fermeture percutanée par ombrelle d'un FOP pour AVC ou maladie de décompression des plongeurs réduit incidemment les crises de migraine avec, mais aussi sans aura. Des études multicentriques prospectives et contrôlées de cette intervention chez des migraineux sont en cours ou programmées. Tant que leurs résultats ne sont pas connus, une fermeture endovasculaire d'un FOP pour migraines n'est pas justifiée.

MOTS-CLÉS : ***Migraines - Foramen ovale perméable - accident vasculaire cérébral***

PATENT FORAMEN OVALE AND MIGRAINE, A FORTUITUS ASSOCIATION OR A CAUSAL RELATIONSHIP ?

SUMMARY : Epidemiologic studies have shown a clear co-morbidity between migraine with aura and a patent foramen ovale (PFO). Under the age of 55, migraine with aura is a risk factor for ischemic stroke and a proportion of the latter is due to a PFO. It remains to be determined whether PFO is causally related to migraine attacks, or is a fortuitous association due to common genetic factors. Cortical spreading depression which is the underlying mechanism of the migrainous aura, could be favoured by a PFO. Several retrospective and uncontrolled studies suggest that percutaneous closure of a PFO for stroke or decompression illness in divers reduces frequency of migraine attacks with, but also without aura. Multicentric, prospective and controlled trials of this intervention in migraineurs are underway or in preparation. As long as their results are not known, there is no rationale for proposing PFO closure for migraine.

KEYWORDS : ***Migraine - Patent foramen ovale - Stroke***

INTRODUCTION

In utero le foramen ovale («trou de Botal») permet un shunt droite-gauche physiologique. Ce dernier s'inverse à la naissance, avec la mise en route de la circulation pulmonaire, et l'augmentation de pression dans l'oreillette gauche réalise, dans un premier temps, une fermeture physiologique du foramen ovale ce qui est suivi plus tard par la soudure anatomique du septum primaire et secondaire. Chez 25-35% des adultes, cependant, cette fermeture anatomique est complètement ou partiellement déficiente (1). Le shunt droite-gauche que permet le foramen ovale perméable (FOP) dans certaines conditions physio(patho)logiques (manoeuvres de Valsalva, décompensation cardiaque..) peut être responsable de complications pathologiques dont les plus connues sont l'embolie cérébrale paradoxale (2) et la maladie de décompression des plongeurs (3). Plus récemment, le FOP a été impliqué comme cause possible de migraines, surtout de migraines avec aura, (code ICHD-II 1.2.1) (Cephalalgia 2004), ce qui est l'objet de cet article. Nous y décrirons d'abord les études épidémiologiques sur la prévalence de FOP dans les migraines, puis les résultats obtenus chez les migraineux dans quelques études pilotes par la fermeture endovasculaire d'un FOP, pour terminer par une analyse critique de l'état actuel de nos connaissances et des perspectives. Mais avant cela, il nous semble utile de présenter brièvement l'histoire clinique d'un patient typique et, pour la pratique clinique, de rappeler quels sont les moyens de détection du FOP.

CAS CLINIQUE

Mme B, âgée de 38 ans, a commencé sa maladie migraineuse par une crise avec aura visuelle typique à l'âge de 22 ans. Par la suite, elle a surtout présenté, depuis l'âge de 29 ans, des crises de migraine sans aura en période péri-menstruelle, avec une fois tous les trois mois environ des crises avec aura en dehors de la période des règles.

Le 7 avril 2005, alors qu'elle est au volant de sa voiture, elle perd brusquement l'usage de son membre supérieur gauche pendant quelques minutes. Elle n'en garde aucune séquelle et ne consulte pas pour cet épisode.

Le 14 avril 2005, elle présente un malaise syncopal à domicile. Admise aux Urgences du CHR de la Citadelle, une fibrillation auriculaire (FA) à réponse ventriculaire rapide (115/min) est détectée et spontanément résolutive durant son séjour en salle d'urgence.

Dans la mise au point cardiologique subséquente, on met en évidence un Foramen Ovale Perméable (FOP) associé à une déformation anévrysmale du septum interatrial (Figure 1).

(1) Unité de Recherches sur les Céphalées, Service de Neurologie, CHR Citadelle, Liège, Centre de Recherches en Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire, CHU Sart Tilman, Liège.
(2) Chargé de cours, Département de Médecine Générale, Université de Liège.
(3) Service de Cardiologie, CHR de la Citadelle, Liège.

Placée sous clopidogrel, bisoprolol et aspirine, la patiente regagne son domicile en attente d'une fermeture par voie percutanée du FOP. Durant cet intervalle, elle ne présente aucune crise de migraine.

L'intervention est réalisée le 23 mai 2005 à l'aide d'une prothèse Cardiasta (Figure 2) et la patiente regagne son domicile avec un traitement par ß-bloquant et aspirine.

Depuis lors, les épisodes migraineux sont globalement moins fréquents. Elle n'a plus présenté de crise avec aura visuelle, mais les crises sans aura péri-menstruelles sont toujours présentes.

COMMENTAIRES

Cette histoire clinique est exemplaire de la complexité du problème et des difficultés à établir des relations causales. Comme dans tous les cas publiés de migraineux améliorés par la fermeture d'un FOP, l'intervention chez cette patiente a été motivée par la survenue d'un accident ischémique cérébral (transitoire) en dehors de toute crise de migraine. Le FOP est, en plus compliqué chez elle, par un anévrysme septal et des épisodes de FA, tous deux des facteurs emboligènes connus. Dès son admission aux Urgences, elle reçoit des traitements médicamenteux (clopidogrel, ß-bloquant et aspirine) qui ont un effet prophylactique anti-migraineux démontré (voir plus loin). Elle n'a plus aucune crise migraineuse pendant un mois avant l'intervention. Après la fermeture du FOP, et toujours sous traitement par ß-bloquant et aspirine, elle continue à présenter des crises menstruelles sans aura, mais elle n'a plus de crise avec aura. A cause de ces éléments, et surtout de l'évolution naturelle de la migraine où les crises (surttout celles avec aura) peuvent disparaître pour des périodes prolongées, aucune conclusion quant à une éventuelle relation causale entre le FOP et la migraine ne peut être tirée. Ce cas souligne dès lors la nécessité de réaliser des études prospectives et contrôlées évaluant les effets d'une fermeture endovasculaire de FOP pour migraines avec aura.

MOYENS DE DÉTECTION DU FOP

L'échocardiographie transoesophagienne (ETO) est la méthode de choix pour démontrer la présence d'un FOP (5). Elle permet de confirmer l'existence d'un shunt droite-gauche par l'apparition de microbulles d'air dans l'oreillette gauche, 3 à 5 cycles cardiaques après l'injection intraveineuse périphérique d'une solution colloïdale aérée. Cette apparition peut être spontanée

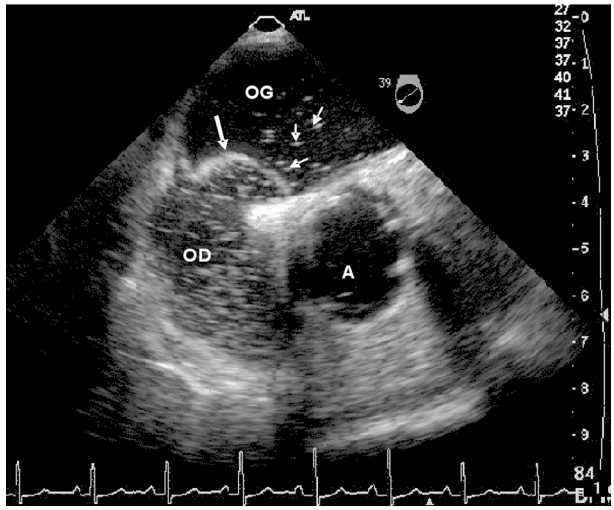

Figure 1 : Echocardiographie trans-oesophagienne. FOP et anévrysme du septum inter-auriculaire. OG : oreillette gauche ; OD : oreillette droite ; A : racine de l'aorte. Large anévrysme du septum inter-auriculaire (grande flèche) bombant vers l'OG. Après injection de micro-bulles en i.v., il y a passage de l'OD vers l'OG (petites flèches) en quantité appréciable lors d'une manoeuvre de Valsalva.

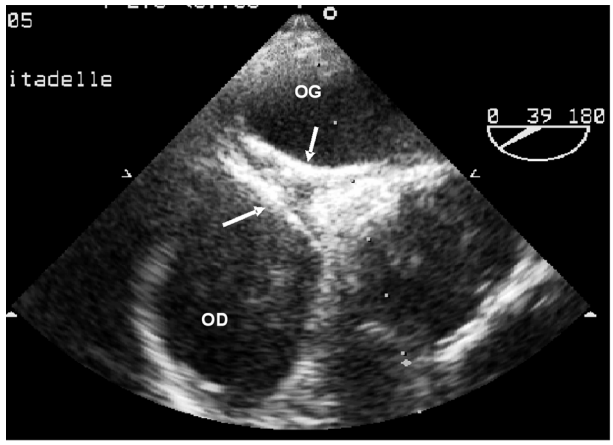

Figure 2 : Echocardiographie trans-oesopahgienne, même patient et même vue après mise en place endovasculaire d'une prothèse Cardiastar de 30 mm. Les 2 ombrelles (flèches) sont bien appliquées de part et d'autre du septum et assurent la fermeture du FOP et la mise à plat de l'anévrysme.

(FOP permanent) ou, plus souvent, provoquée par une manœuvre de Valsalva. L'ETO permet donc d'évaluer le caractère permanent ou non du shunt et, par le nombre de microbulles dans l'oreillette gauche, sa taille, mais aussi de détecter un défect du septum interauriculaire, c.à.d. une communication directe entre les deux oreillettes.

L'échocardiographie transthoracique (ETT) est non-invasive, mais aussi moins sensible pour détecter un FOP. Ceci dit, sur le plan pratique, l'ETT est le premier examen réalisé pour plusieurs raisons. Si elle démontre clairement la présence d'un FOP, il n'y a pas d'intérêt à compléter l'imagerie cardiaque par un ETO. L'ETT

TABLEAU I : PRÉVALENCE DE FOP CHEZ DES MIGRAINEUX ET DES SUJETS CONTRÔLES NON-MIGRAINEUX

Contrôles (C)	Migraine avec aura (MA)	Migraine sans aura (MO)	Type d'étude	Auteurs
34,3 %(1-29ans) 25,4 %(30-79ans) 20,2 %(80-99ans)			Autopsie de 956 cœurs normaux	Hagen et al 1984
25,6 %			Echocardiographie transoesophagienne	Meissner et al. 1999
8 % (sains) 35 % (AVC < 50ans)	**41 %**	/	50 sujets sains 73 pat. AVC < 50ans 44 MA Doppler transcrânien + air + Valsalva	Del Sette et al. 1998
20 % (0 % spontanés)	**48 %** (7 % spontanés)	**23 %** (1,8 % spontanés)	Prospective, aveugle, 113 MA,53 MO,25 C Doppler transcrânien + air + Valsalva	Anzola et al. 1999
25 %	**53 %**	**25 %**	Prospective, 62 MA, 60 MO, 65 C Doppler transcrânien + air + Valsalva	Domitzr et al. 2004
17 % (petits : 10 %, moyens : 4 %, larges : 3 %)	**47 %** (petits : 10 %, moyens : 10 %, larges : 27 %)	/	Prospective, aveugle, 93 MA, 93 C Echocardio.transoeso. + contraste	Schwerzmann et al. 2005

permet une visualisation correcte du septum inter-auriculaire alors que l'orientation adéquate n'est pas toujours facile en ETO. En outre, la réalisation de la manœuvre de Valsava est également plus «agréable» pour le patient lors d'une simple ETT.

Le Doppler transcrânien qui permet de détecter le passage des microbulles d'air dans l'artère cérébrale moyenne est aussi moins invasif que l'ETO. En revanche, sa sensibilité paraît légèrement moindre et son principal handicap est son impossibilité de distinguer un FOP d'un défect septal.

La combinaison de l'ETO et du Doppler transcrânien permettrait d'améliorer le score de détection d'un FOP par rapport à chacun des examens utilisés seuls (6).

ASSOCIATION FOP ET MIGRAINE

LES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Il ne fait guère de doute qu'il y a une co-morbidité entre migraine avec aura (MA) et FOP et qu'il n'y en a pas entre migraine sans aura (MO) et FOP (7). Plusieurs études épidémiologiques (Tableau I) le confirment. La seule réserve méthodologique est qu'il s'agit d'études de patients sélectionnés, c.à.d. consultant pour MA, et non pas, de sujets identifiés dans la population générale. La prévalence de FOP se situe entre 20 et 25% chez les sujets sains non-migraineux et dans la MO, alors qu'elle est entre 41 et 53% chez les sujets souffrant de MA. Les shunts droite-gauche spontanés (7%) (8) et larges (27%) (9) sont aussi plus fréquents dans la MA.

De même, on trouve une prévalence accrue de FOP chez les patients jeunes (≤ 55 ans) qui ont présenté un accident cérébrovasculaire (AVC) ischémique (2) et chez les plongeurs qui font des accidents de décompression (3). Dans l'étude de Del Sette et al. (10), par exemple, le Doppler transcrânien a permis de diagnostiquer un FOP dans 35% des cas d'AVC chez les jeunes, 41% des cas de MA, mais seulement 8% des sujets sains. Dans une étude prospective d'AVC cryptogénique chez 581 patients jeunes, dans laquelle Lamy et coll. (11) trouvèrent par ETO 46% de FOP, il y avait 27 % de migraineux dans le groupe positif contre 14 % dans le groupe négatif. Globalement, le risque d'AVC avant l'âge de 55 ans attribuable à un FOP est évalué à 0,28/1000/an, ce qui correspond à 1 AVC sur 3 dans cette tranche d'âge (2).

Ceci mérite d'être rapproché de l'augmentation de risque d'AVC avant l'âge de 55 ans dans la MA qui est bien documentée par une série de données épidémiologiques et estimée à 0,38/1000/an (12). En imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire (IRM) des migraineux avec aura identifiés dans la population générale ont une prévalence plus élevée de lésions ressemblant à de petits infarctus dans le territoire vertébro-basilaire (13), mais ceci n'a pas été confirmé jusqu'ici. L'IRM révèle aussi chez les migraineux une proportion plus élevée de lésions hyperintenses de la substance blanche sous-corticale, dont la nature exacte n'est pas déterminée (14).

EST-CE QU'IL POURRAIT Y AVOIR UNE RELATION CAUSALE ENTRE MIGRAINE ET FOP ?

Certains aspects de la physiopathologie de la MA sont maintenant bien connus. Ainsi, on sait grâce aux études d'imagerie fonctionnelle que les troubles neurologiques qui précèdent la céphalée, à savoir l'aura migraineuse, sont entraînés par un dysfonctionnement neurono-glial paroxystique du cortex cérébral appelé «Dépression Corticale envahissante ou Propagée » (DCP) ou « Cortical Spreading Depression » dans la littérature anglo-saxonne (15). Les symptômes neurologiques dus à une DCP sont phénotypiquement distincts de ceux entraînés par une ischémie cérébrale ou par une crise d'épilepsie (16). La DCP pourrait être favorisée dans la migraine par une hyperexcitabilité corticale induite par le dysfonctionnement de canaux et/ou pompes ioniques neurono-gliaux ou par des troubles métaboliques liés à une anomalie du métabolisme énergétique mitochondrial et de l'acide lactique. A titre d'exemple, les mutations trouvées dans le gène CACNA1A codant pour une sous-unité d'un canal calcique neuronal voltage-dépendant dans un sous-type monogénique de MA, la migraine hémiplégique familiale, favorisent chez des souris transgéniques la survenue d'une DCP (17). Par ailleurs, le potentiel énergétique mitochondrial est réduit de plus de 20 % en intercritique chez les migraineux et les taux d'acide lactique dans le cortex occipital peuvent être anormalement élevés dans la MA (18). Le lien pathogénique entre la DCP et la céphalée migraineuse qui est attribuée à l'activation du système trigéminovasculaire, est moins clairement établi. Quoiqu'il en soit, les formes communes de MA qui nous intéressent dans cet article et représentent 20 % des migraines, sont des maladies polygéniques dans lesquelles un génotype complexe et variable entre patients détermine un seuil migraineux (17).

La physiopathologie de la migraine sans aura (ICHD-II 1.1) dont sont atteints 80 % des migraineux, paraît plus complexe. Aucune donnée clinique ou expérimentale n'attire *a priori* l'attention vers le cortex cérébral et un phénomène de type DCP, si ce n'est de rares études critiques déjà anciennes de cartographie électroencéphalographique (19) et de tomographie cérébrale à positons (20) et les nombreuses études intercritiques de potentiels évoqués qui montrent chez les migraineux un déficit d'habituation des processus d'information corticale (21). Néanmoins, les troubles du métabolisme mitochondrial décrits ci-dessus dans la MA existent aussi dans la MO et la MO est comme la MA une maladie complexe polygénique.

La co-morbidité entre MA et FOP peut être fortuite ou causale (22). Dans le premier cas, les deux affections pourraient simplement partager une prédisposition génétique commune, ce qui semble, en effet, suggéré par des études préliminaires (23). Dans le second cas, le FOP pourrait permettre des micro-embolies cérébrales paradoxales à l'origine de troubles ischémiques liminaires ou une hypoxémie relative, toutes deux capables de déclencher une DCP, ou permettre le passage dans le cerveau de substances non dégradées dans la circulation pulmonaire. Dans l'hypothèse embolique, le fait que, ce serait toujours la circulation vertébro-basilaire qui serait intéressée, car irrigant les aires corticales responsables de l'aura visuelle migraineuse, pourrait paraître surprenant. Mais une proportion élevée d'accidents cérébro-vasculaires postérieurs a aussi été rapportée, quoique non expliquée, dans certaines études de FOP (24). Même s'il n'y a pas de relation causale, la prévalence élevée de FOP dans la MA pourrait, du moins en partie, expliquer l'incidence plus élevée d'AVC ischémiques dans cette forme de migraine.

S'il y a une relation causale, on s'attend logiquement à une amélioration de la migraine après la fermeture percutanée du FOP. Malheureusement, comme nous allons le voir, les résultats de ces interventions de fermeture suggèrent un effet bénéfique, mais sont loin d'être convaincants au stade actuel.

LES ÉTUDES DE L'EFFET DE LA FERMETURE D'UN FOP SUR LA MIGRAINE

Les résultats des études publiées qui relatent les effets sur la migraine de la fermeture d'un FOP pour AVC cryptogénique, embolie paradoxale ou accidents de décompression de plongée, sont résumés dans le tableau II. Dans

l'ensemble, la fermeture d'un FOP semble favorablement influencer le décours de la migraine. En effet, des améliorations de la fréquence des crises ou une disparition complète des crises sont rapportées chez 50 % ou plus des patients. La première surprise est, que cette amélioration porte aussi sur les crises de migraine sans aura (25-28) où pourtant jusqu'ici le cortex cérébral et la DCP n'étaient pas censés jouer un rôle pathogénique d'avant-plan. La seconde surprise vient, d'une étude Belge récente, sur les conséquences de la fermeture endovasculaire d'une communication inter-auriculaire par defect du septum (29). Dans cette étude qui porte sur 75 patients (Tableau II), aucun effet favorable sur la migraine n'a pu être démontré globalement en post-opératoire. En effet, la prévalence de migraines n'est pas significativement réduite après l'intervention (27 %) par rapport au stade préopératoire (34 %). Mais 12 migraineux sur 22 (4 MA, 8 MO) ont vu leurs crises disparaître après fermeture de la communication inter-auriculaire, alors que 10 patients, non migraineux auparavant, ont fait pour la première fois des crises migraineuses typiques (7 MA, 3 MO) après l'intervention. L'interprétation des résultats de cette étude est bien entendu rendue difficile par la co-existence possible de complications du shunt gauche-droite permanent, telles que, l'hypertension artérielle pulmonaire ou la décompensation cardiaque droite.

Une analyse critique des études citées dans le tableau II montrent qu'elles souffrent avant tout d'insuffisances méthodologiques. Il s'agit

TABLEAU II : PRÉVALENCE DE MIGRAINES CHEZ DES PATIENTS RÉFÉRÉS POUR SUSPICION DE FOP COMPLIQUÉ ET ÉVOLUTION POST-OPÉRATOIRE DE LA FRÉQUENCE DES CRISES

Patients sans FOP	Patients avec FOP	Evolution post-opératoire	Type d'étude	Auteurs
13,8 %	**47,5 % MA** (shunt large : n=38/80) **10 % MA** (shunt moyen /petit : n=4/40)	-	Echocardio.transoeso + contraste 200 plongeurs référés pour maladie de décompression	Wilmshurst et al 2001
14 % (n=44/314)	**27 %** (n=72/267) (type de migraine non spécifié)	-	Prospective, aveugle, 581 patients ≤ 55ans avec AVC Echocardio.transoeso. + contraste+ Valsalva	Lamy et al. 2002
/	**57 %** (n=21/37 ; 16 MA, 5 MO)	**48 % avec disparition des crises** (7 MA, 3 MO), 38 % améliorés (8 MA)	Rétrospective, 37 FOP opérés pour accidents de plongée /embolie paradoxale 16 MA, 5 MO	Wilmshurst et al. 2000
13 % (n=4/30)	**36 % MA** n=16/44)	**47 % avec disparition des crises (n=7/15)** (2 fermetures ; 5 anticoagulants)	Rétrospective,aveugle, 74 patients-AVC aigu Doppler transcrânien + air + Valsalva	Sztajzel et al. 2002
/	**27 %** (9 MA, 8 MO)	**5/17 asympt. 10/17 améliorés**	Prospective, 62 FOP opérés	Morandi et al. 2003
/	**22 %** (n=48/215; 37 MA, 11 MO)	**Réduction des crises de 54%(MA), de 62%(MO)**	Rétrospective, 215 FOP opérés pour embolie paradoxale Echocardio.transoeso + contraste	Schwerzmann et al. 2004
/	**39,4 %** (n=26/66; 12MA,14MO)	**Réduction des crises de 65%** (MA75%,MO57%)	Rétrospective, 66 FOP opérés pour embolie paradoxale	Post et al. 2004
	15 % MA 19 % MO	**Prévalence globale inchangée** (4 MA, 8 MO :guéris; 7 MA,3 MO : de novo)	Rétrospective, **75 défects du septum inter-auriculaire** opérés	Mortelmans et al 2005

d'abord de petits groupes de patients et surtout d'analyses rétrospectives. On connait les difficultés qu'ont les patients migraineux à se rappeler de manière fiable la fréquence des crises même à des délais brefs. Ensuite, l'effet placebo est particulièrement élevé dans la migraine, pouvant dépasser 50 % dans certains cas (30) et aucune des études de fermeture de FOP n'a inclus un groupe contrôle. La migraine a aussi tendance à s'améliorer spontanément avec l'âge (31). Finalement, tous les patients reçoivent après l'intervention des anti-aggrégants plaquettaires ou des anti-coagulants. Or, l'aspirine a un effet prophylactique anti-migraineux indubitable, quoique modeste (32-36) et deux études récentes suggèrent un effet semblable pour le clopidogrel (37, 38). D'ailleurs, dans l'étude de Sztajzel et al. (39) sur les 7 patients qui ont vu disparaître leurs crises de MA, 5 n'avaient pas eu de fermeture du FOP, mais seulement un traitement par anti-coagulants qui peuvent, eux-aussi, améliorer la migraine (40).

CONCLUSIONS

S'il est établi qu'il y a une association entre la migraine avec aura et la présence d'un foramen ovale perméable, l'existence d'une relation causale entre le FOP et la MA est discutable. L'association pourrait être fortuite et favorisée par des génotypes communs. Puisqu'un formaen ovale perméable est responsable d'une proportion non négligeable d'accidents cérébro-vasculaires ischémiques survenant avant l'âge de 55 ans, sa plus grande prévalence dans la migraine avec aura pourrait expliquer en partie pourquoi cette dernière est un facteur de risque important d'ischémie cérébrale chez les sujets jeunes.

Un shunt droite-gauche dû à un foramen ovale perméable pourrait aggraver la fréquence de crises de migraine en favorisant la survenue d'une dépression corticale propagée par des troubles ischémiques liminaires ou l'activation du système trigéminovasculaire par l'aggravation de troubles métaboliques corticaux. Les quelques études rétrospectives, montrant une amélioration des crises de migraine avec et sans aura, après fermeture endovasculaire d'un foramen ovale perméable pour embolie cérébrale paradoxale ou accidents de décompression de plongée, sont loin d'être convaincantes à cause d'insuffisances méthodologiques. Au lieu d'études observationnelles rétrospectives de la fermeture de FOP pour prévenir un AVC, des études prospectives sont nécessaires dans la migraine elle-même, et elles devraient inclure un groupe contrôle. Une étude de ce type est en cours en Grande-Bretagne. Une autre, multicentrique internationale, dans laquelle nous sommes impliqués, est en phase préparatoire et son protocole soulève d'âpres discussions, notamment d'ordre éthique. Tant que les résultats de ces études ne sont pas connus, il n'est pas justifié de proposer la fermeture endovasculaire d'un trou de Botal perméable pour prévenir des migraines, d'autant qu'il existe des traitements médicamenteux anti-migraineux efficaces.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. — Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life : an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc,* 1984, **59**,17-20.

2. Diener HC, Weimar C, Katsarava Z.— Patent foramen ovale : paradoxical connection to migraine and stroke. *Curr Opin Neurol,* 2005, **18,** 299-304

3. Wilmshurst P, Nightingale S.— Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci* , 2001, **100**, 215-220.

4. International Headache Society. — The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition.(ICHD-II) *Cephalalgia,* 2004, **24**, 9-160.

5. Jauss M, Zanette E. — Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis*, 2000, **10**, 490-496.

6. Heckmann JG, Niedermeier W, Brandt-Pohlmann M, et al.— Detection of patent foramen ovale. Transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with ultrasound contrast media are "supplementary, not competing, diagnostic methods". *Med Klin*, 1999, **94**, 367-370.

7. Wammers-van der Heijden EA, Tijssen CC, Egberts ACG.— Right-to-left shunt and migraine : the strength of the relationship. *Cephalalgia,* 2006, **26**, 208-213.

8. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G.— Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* ,1999, **52**, 1622-1625.

9. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lagger F, et al.— Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology*, 2005, **65**, 1415-1418.

10. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al.— Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis,* 1998, **8**, 327-330.

11. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al. — Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Stroke,* 2002, **33**, 706-711.

12. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. — Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ,* 2004, **20**, 20.

13. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al.— Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA,* 2004, **291**, 427–434.

14. Swartz RH, Kern RZ. — Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol,* 2004, **61**, 1366-1368

15. Sándor P., Ambrosini A., Agosti R.M., Schoenen J. — Genetics of migraine : possible links to neurophysiological abnormalities. *Headache*, 2002, **42**, 365-377.

16. Schoenen J., Sandor P. S.— Headache with focal neurological signs or symptoms: a complicated differential diagnosis. *Lancet Neurology,* 2004, **3,** 237-245.

17. Fumal A., Schoenen J. — La génétique des Migraines : des canaux ioniques aux polymorphismes de nucléotide unique. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 367-377.

18. Sándor P.S, U. Dydak, J. Schoenen, et al.— MR-spectroscopic imaging during visual stimulation in subgroups of migraine with aura patients. *Cephalalgia,* 2005, **25**, 507-518.

19. Schoenen J, Jamart B, Delwaide P.J.— Cartographie électroencéphalographique dans les migraines en périodes critique et intercritique. *Rev EEG Neurophysiol Clin*, 1987, **17**, 289-299.

20. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC : Brief report : bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *New Eng J Med*, 1994, **331**, 1689-1692.

21. Schoenen J, A. Ambrosini, P.S. Sandor, A. Maertens de Noordhout.— Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine :published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clinical Neurophysiology,* 2003, **114**, 955-972.

22. Schoenen J.— Shunt cardiaque droite-gauche : étiologie possible de migraine avec aura ? *Migraine Contact*, 2002, **2**, 19-20.

23. Wilmshurst P T, M J Pearson, S Nightingale, et al.— Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart,* 2004, **90**, 1315–1320.

24. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al.— Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001, **345**, 1740-1746.

25. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL.— Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet*, 2000, **356**, 1648-1651.

26. Morandi E, Anzola GP, Angeli S, et al.— Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment ? *J Interv Cardiol*, 2003, **16**, 39-42.

27. Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, et al.— Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology*, 2004, **62**, 1399-1401.

28. Post M, Thijs V, Herroelen L, Budts W.— Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine. *Neurology* , 2004, **62**, 1439-1440.

29. Mortelmans K, Post M, Thijs V, et al.— The influence of percutaneous atrial septal defect closure on the occurrence of migraine. *Eur Heart J*, 2005, **26**, 1533-1537.

30. Migraine-Nimodipine European Study Group M. European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of classic migraine (migraine with aura). *Headache*, 1989, **29**, 639-642.

31. Stewart WF, Shetcher A, Rasmussen BK.— Migraine prevalence - a review of population-based studies. *Neurology,* 1994, **44**, S17-S23.

32. O'Neill BP, Mann JD.— Aspirin prophylaxis in migraine. *Lancet*, 1978, **2,** 1179-1181.

33. Baldrati A, Cortelli P, Procaccianti G, et al.— Propranolol and acetylsalicylic acid in migraine prophylaxis. Double-blind crossover study. *Acta Neurol Scand*, 1983, **67**, 181-186.

34. Buring JE, Peto R, Hennekens CH.— Low-dose aspirin for migraine prophylaxis. *JAMA*, 1990, **264**, 1711-1713.

35. Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Schlake HP, Husstedt IW.— Acetylsalicylic acid vs. metoprolol in migraine prophylaxis : a double-blind cross-over study. *Headache*, 1990, **10**, 639-641.

36. Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, et al.— A comparative study of oral acetylsalicyclic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia*, 2001, **21**, 120-128.

37. Sharifi M, Burks J.— Efficacy of clopidogrel in the treatment of post-ASD closure migraines. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004, **63**, 255.

38. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL.— Clopidogrel reduces migraine with aura after transcatheter closure of persistent foramen ovale and atrial septal defects. *Heart,* 2005, **91**, 1173-1175.

39. Sztajzel R, Genoud D, Roth S, et al.— Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine : a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2002, **13**, 102-106.

40. Van Puijenbroek EP, Egberts JF, Trooster JFG, Zomerdijk J.— Reduction of migrainous headaches during the use of acenocoumarol. *Headache*, 1996, **36**, 48.

41. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, et al.— Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community. *Mayo Clin Proc,* 1999, **74**, 862-869.

42. Domitrz I, Mieszkowski J, Kwiecinski H.— The prevalence of patent foramen ovale in patients with migraine. *Neurol Neurochir Pol*, 2004, **38**, 89-92.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof Dr Jean Schoenen, Service Universitaire de Neurologie, Unité de Recherche sur les Céphalées CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique
jschoenen@ulg.ac.be