

LES MIGRAINES : des gènes à l'environnement

D. MAGIS (1), J. SCHOENEN (2)

RESUME : La migraine constitue un syndrome neurologique fréquent et de présentation clinique souvent hétérogène. Sa physiopathologie reste mal comprise, mais une origine génétique est suspectée de longue date, de même qu'un impact significatif de l'environnement. La migraine hémiplégique familiale fait partie des migraines monogéniques, entités très rares et à transmission autosomique dominante. Dans cette forme de migraine, l'impact environnemental est mineur, même si des facteurs déclencheurs des crises ont pu être identifiés. Les migraines «communes», avec et sans aura, épisodiques ou chroniques, sont polygéniques et les résultats des études génétiques les concernant sont, pour la plupart, décevants. L'emploi récent de techniques d'analyses pangénomiques (analyse de liaison et analyses d'association pangénomiques ou GWAS) a permis d'ouvrir de nouvelles perspectives, et des résultats plus convaincants sont attendus avec impatience dans les prochaines années. Le poids de l'environnement endogène ou exogène est bien plus marqué dans la migraine commune, avec l'identification de nombreux facteurs prédisposants ou déclencheurs, dont certains seulement peuvent faire l'objet de mesures adaptées de prévention. Pour terminer, une hypothèse comportementale récente, dérivée des théories d'adaptation darwiniennes, a proposé un modèle d'intégration génétique-environnement pour la migraine commune. Celle-ci résulterait de mécanismes physiologiques adaptatifs de défense héréditaires progressivement altérés par des déséquilibres répétés de l'homéostasie cérébrale issus de l'environnement.

MOTS-CLÉS : *Migraine - Génétique - Environnement - Comportement - Revue*

INTRODUCTION

La migraine est une pathologie fréquente puisqu'on estime que 11% de la population générale souffre d'une migraine «active» (1). Elle est caractérisée par la survenue de crises céphalalgiques récurrentes, minimum 5, durant 4 à 72 h, aggravées par l'effort physique et étant au moins accompagnées de nausées et/ou vomissements, et/ou de sensoriphobie (2). La migraine peut être précédée de symptômes visuels et/ou sensitivomoteurs constituant l'aura migraineuse. Les observations cliniques ont rapidement permis de suspecter l'existence de bases génétiques assez

MIGRAINE : FROM GENETICS TO ENVIRONMENT

SUMMARY : Migraine is a frequent neurological syndrome with a heterogenous clinical presentation. Its pathophysiology remains poorly understood but a genetic aetiology has been suspected for a long time, as well as a significant influence of the environment. Familial hemiplegic migraine belongs to monogenic migraines, which are very rare entities with an autosomal dominant transmission. In that type of migraine, environment has a minor role, even if some attack triggering factors have been identified. The common forms of migraines, with and without aura, episodic or chronic, are polygenic and the results of genetic studies concerning these migraines are rather disappointing. The recent use of genome-wide approaches (linkage analyses and genome wide association studies) opened new perspectives and more convincing results are eagerly awaited in the next years. The environmental contribution (endogenous or exogenous) is much more pronounced in the common forms of migraine, with the identification of numerous predisposing or triggering factors, among which only some can be avoided. Finally, a recent behavioural hypothesis coming from adaptative darwinian theories has proposed a genetic-environment integrative model for common migraine. The latter would result of hereditary physiological adaptative defence mechanisms which would be progressively impaired by repeated brain homeostasis imbalances due to the environment.

KEYWORDS : *Migraine - Genetics - Environment - Behaviour - Review*

évidentes à cette maladie, celles-ci étant toutefois très complexes, de sorte que la migraine dite commune résulterait plutôt d'interactions intergénétiques et environnementales (facteurs exogènes et endogènes). La contribution individuelle de chacun de ces facteurs au développement de la maladie est inconnue. Les études concernant la génétique des formes fréquentes de migraines sont relativement peu contributives par rapport à celles s'intéressant aux formes «monogéniques» de migraines, comme la migraine hémiplégique familiale (FHM). Cette dernière est beaucoup plus rare et caractérisée par des crises hémiparétiques accompagnées de céphalées remplissant les critères ICHD-II de migraine (2). Elle a servi de modèle de migraine pour de nombreuses études, notamment chez l'animal, car elle était considérée comme une forme «extrême» du spectre clinique de migraine avec aura. Toutefois, ce modèle est sujet à controverse, et d'aucuns pensent, en effet, que la «migraine» hémiplégique serait en réalité une entité pathologique indé-

(1) Chef de Clinique Adjoint, Unité de Recherche sur les Céphalées, Service Universitaire de Neurologie, CHR Citadelle, Liège

(2) Professeur Ordinaire, Unité de Recherche sur les Céphalées et GIGA Neurosciences, Service Universitaire de Neurologie, CHR Citadelle, Liège.

pendante des migraines, où la céphalée ne serait qu'un symptôme parmi d'autres, comme dans certaines cytopathies mitochondriales ou dans le CADASIL.

Dans cet article, nous reviendrons sur les découvertes génétiques les plus récentes dans les migraines dites «génétiques», les migraines «communes» (sans aura, MO) et «classiques» (avec aura, MA), puis nous envisagerons les aspects environnementaux et, enfin, une théorie unifiant les deux aspects.

RÔLE DE LA GÉNÉTIQUE DANS LA MIGRAINE

Dans cette section, nous séparerons donc les migraines «génétiques» (monogéniques) des formes plus fréquentes de migraines, où existe une base génétique (polygénique), mais bien moins prononcée, la contribution environnementale étant plus importante.

1. MIGRAINES MONOGÉNIQUES

Le terme de «migraine attribuable à une pathologie génétique» a été proposé très récemment par Sacco et coll. (3). Actuellement, les migraines d'origine monogénique sont reprises soit dans les céphalées primaires comme migraines avec aura (FHM, SHM, BTM), soit comme céphalées secondaires à une pathologie vasculaire ou intracrânienne (CADASIL, MELAS), voire ne figurent même pas dans la classification des céphalées (ADMVA, ADRVCL et HIHRATL – *vide infra* pour la description des acronymes) (2). Elles sont à transmission autosomique dominante.

La migraine hémiplégique familiale (FHM) et la migraine hémiplégique sporadique (SHM) sont des formes fort rares (1/10.000) de migraine avec aura, à transmission autosomique dominante par un parent du premier ou second degré pour la FHM, en opposition à la SHM où il n'y a pas d'antécédents familiaux (mutation *de novo*). La FHM-1 est engendrée par des mutations du gène CACNA1A sur le chromosome 19 (plus de 20 sont dénombrées à ce jour (4)), codant pour une sous-unité alpha 1A d'un canal calcique voltage-dépendant. La FHM-2 est liée à une mutation du gène ATP1A2 sur le chromosome 1 (plus de 30 mutations dénombrées (4)), qui code une sous-unité alpha 2 d'une pompe NA/K ATPase. Enfin, la FHM-3 est causée par une mutation du gène SCN1A sur le chromosome 2, codant un canal sodique voltage-dépendant (4). Quant à la SHM, les mutations qui la créent sont soit situées sur le gène CACNA1A, soit ATP1A2 (4). D'autres mutations ont été mises en évidence

plus récemment chez quelques individus seulement (5). Il s'agit donc de canalopathies, dont il faut signaler qu'elles peuvent également être à l'origine de phénotypes variables au sein d'une même famille, comme par exemple l'ataxie épisodique de type 2 liée à une mutation du gène CACNA1A. Certains individus peuvent à la fois souffrir de FHM et de migraine commune, d'où une certaine confusion. Des travaux se sont focalisés sur le rôle causal éventuel des gènes responsables de la FHM dans la migraine commune et ont conclu que ces gènes n'avaient pas un rôle prépondérant dans la genèse de celle-ci (6, 7). La migraine basilaire (BTM) est une autre forme très rare de migraine avec aura où les symptômes vertébro-basilaires dominent: dysarthrie, vertiges, diplopie, hypoacousie, ataxie, troubles visuels bilatéraux, troubles de la conscience et paresthésies bilatérales. Dans ce type de migraine, une mutation du gène ATP1A2 a également été démontrée (8).

Le CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy) est une maladie vasculaire cérébrale d'origine génétique, à transmission autosomique dominante, liée à une mutation du gène NOTCH3 sur le chromosome 19, dont la prévalence exacte n'est pas bien connue (9). On estime cependant qu'elle pourrait être présente dans près de 11% des cas d'AVC lacunaires avec leucoencéphalopathie chez des patients de moins de 50 ans (cité dans (9)). Ce gène code pour une protéine membranaire exprimée au niveau des cellules des muscles lisses des artéioles intra- et extracérébrales. Le diagnostic peut, d'ailleurs, se poser par biopsie cutanée. Les premiers symptômes de la maladie s'expriment souvent sous forme de migraines avec aura (20-40% des cas, présence d'auras atypiques), parfois sans aura, avec, quelques années plus tard, apparition d'accidents ischémiques principalement lacunaires et de troubles mnésiques ou comportementaux (surtout apathie) (9).

Le MELAS (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) est une pathologie mitochondriale au phénotype plus large, caractérisée par une encéphalopathie, des crises d'épilepsie, un déclin cognitif, des migraines souvent accompagnées de vomissements et d'aura, des troubles cardiaques, endocriniens, etc.

D'autres pathologies génétiques accompagnées de migraines, encore plus rares et non répertoriées dans la 2^{ème} classification des céphalées, sont la migraine avec aura autosomique dominante sur mutation du gène KCNK18 (chromosome 10, ADMVA), la vasculopathie

rétinienne autosomique dominante avec leucoencéphalopathie sur mutation du gène TREX1 (chromosome 3, ADRVCL), et le syndrome d'hémiplégie infantile héréditaire avec tortuosité artériolaire rétinienne et leucoencéphalopathie liée au gène COL4A1, proche du tableau du CADASIL (chromosome 13, HHRATL) (3).

2. MIGRAINES «COMMUNES»

Ces formes de migraines, bien plus fréquentes que les migraines monogéniques, sont plus difficiles à appréhender en raison de l'influence primordiale de l'environnement sur leur expression. Des études menées sur des jumeaux ont démontré qu'il existait une base génétique claire (10), évaluée entre 34 et 65% selon les études.

La première question à se poser est de savoir si les migraines avec (MA) et sans aura (MO), d'intensité modérée, moyenne ou sévère, font partie du spectre d'une même maladie, ou s'il s'agit de pathologies distinctes. Les données les plus récentes semblent confirmer la première hypothèse (11). Le risque de souffrir de MO est multiplié par 1,9 lorsqu'on a un parent atteint de MO, et le risque de MA est multiplié par 4 quand le parent souffre de MA (12).

Les études génétiques réalisées dans les formes communes de migraines peuvent être séparées en 2 types (4, 11). Le premier type, plus ancien, consiste à analyser un gène candidat, sélectionné soit en raison de sa situation régionale sur le génome (région identifiée par des études pangénomiques, *vide infra*), soit empiriquement en raison de sa fonction au sein des systèmes nerveux, vasculaire ou hormonal. Le second type, plus récent, est une étude du génome entier («pangénomique»), soit par analyse de liaison (linkage analysis), identifiant des loci de susceptibilité et les gènes y figurant, soit par études d'associations pangénomiques ou GWAS (Genome Wide Association Studies). L'analyse de liaison étudie de grandes familles d'individus atteints tandis que les GWAS comparent le génome de vastes cohortes d'individus sains et atteints, et commencent juste à être utilisées dans la migraine.

Nous ne reviendrons pas en détail sur les principes fondamentaux de ces méthodes d'analyses qui sortent du sujet de cet article, mais nous passerons en revue leurs principaux résultats.

GÈNES CANDIDATS

La plupart des études de gènes candidats sont décevantes, et la reproductibilité de leurs résultats inconstante, et ce surtout en raison de la faible taille des échantillons étudiés. Ces gènes ont

donc été choisis en raison de leur implication physiopathologique potentielle dans la migraine. Très schématiquement, la migraine résulterait d'une activation du système trigéminovasculaire, et l'aura migraineuse d'une «dépression corticale propagée» (Cortical Spreading Depression ou CSD), une onde de dépolarisation neuronale et gliale à propagation lente. Nous avons résumé les principaux gènes candidats ainsi que leur fonction dans le tableau I, adapté de (4). Seules les études portant sur plus de 275 patients sont considérées.

Parmi les gènes candidats les plus étudiés, on retiendra celui de la MTHFR (5,10 – méthylène-tétrahydrofolate réductase, enzyme intervenant indirectement dans la transformation d'homocystéine en méthionine) et son polymorphisme C677T. Pas moins de 8 études ont été réalisées, dont 2 sont négatives (4). Une méta-analyse récente sur 2.961 patients a révélé que ce polymorphisme à l'état homozygote TT était associé à un risque augmenté de migraine avec aura, mais non de migraine en général (13). Dans une étude de corrélation entre le polymorphisme de la MTHFR et le phénotype des potentiels évoqués visuels, nous avons suggéré que la présence de l'homozygotie TT avait plutôt un effet protecteur, car les sujets atteints avaient un profil électrophysiologique de sujets sains et non de migraineux (14). La dopamine semble jouer un rôle important dans la physiopathologie de la migraine, même si celui-ci reste obscur, et c'est la raison pour laquelle des études se sont focalisées sur les gènes des récepteurs et transporteurs de la dopamine (SLC6A3), et aussi de la dopamine β hydroxylase (DBH), avec des résultats relativement discordants. Une étude récente semble toutefois confirmer la présence d'une association entre la migraine avec aura et les polymorphismes rs2097629 du gène DBH et rs40184 du gène SLC6A3 (15). Pour terminer, mentionnons le cas du gène du récepteur aux œstrogènes ESR-1, dont le polymorphisme G594A est associé au cancer du sein, mais également à un risque de migraine dans une méta-analyse récente, tout comme un autre polymorphisme, le C325G (16).

ANALYSES PANGÉNOMIQUES

- Analyse de liaison (linkage analysis) (4, 11)

Le principe est donc d'analyser le mode de transmission de la migraine au sein de grandes familles de migraineux, pour identifier des régions (loci) de susceptibilité au sein du génome. Plus récemment, deux nouvelles sous-analyses

TABLEAU I. PRINCIPAUX GÈNES CANDIDATS ÉTUDIÉS DANS LA MIGRAINE COMMUNE. SEULES LES ÉTUDES AYANT INCLUS PLUS DE 275 PATIENTS ONT ÉTÉ PRISES EN COMPTE

	Gène	Fonction	Variant ADN	Nombre total d'études	Nombre d'études avec résultats positifs	Remarques
Système nerveux	COMT	Catechol-o-méthyltransférase (système dopaminergique)	c.472A>G	1	0	
	DBH	Dopamine-beta-hydroxylase (système dopaminergique)	-1021C>T	1	1	
	DBH	Dopamine-beta-hydroxylase (système dopaminergique)	+C1603C>T	1	0	
	DBH	Dopamine-beta-hydroxylase (système dopaminergique)	c.1434+1579A>G	1	1	même
	DRD2	Enzyme du système dopaminergique	c.32+16024T>G	1	1	cohorte
	SLC6A3 ou DAT1	Transporteur de la dopamine	c.1840-204G>A	1	1	testée
	SLC6A3 ou DAT2	Transporteur de la dopamine	VNTR intron 8	1	0	
	HTR1E	Système sérotoninergique	Multiples variants	1	1	
	HTR2B	Système sérotoninergique	Multiples variants	1	1	même
	HTR3A et B	Système sérotoninergique	Multiples variants	1	1	cohorte
	HTR4	Système sérotoninergique	Multiples variants	1	1	testée
	HTR7	Système sérotoninergique	Multiples variants	1	1	
	SLC6A4	Transporteur de la sérotonine	Polymorphisme 5-HTTLPR	10	4	
	HTR2C	Système sérotoninergique	c.69G>C	3	0	
	HTR2C	Système sérotoninergique	c.2831T>G	1	0	
	GABRA5	Sous-unité récepteur GABA	Multiples variants	2	0	
	GABRB3	Sous-unité récepteur GABA	Multiples variants	2	0	
	GABRE	Sous-unité récepteur GABA	Multiples variants	1	0	
GABRG3	Sous-unité récepteur GABA	Multiples variants	2	0		
GABRQ	Sous-unité récepteur GABA	c.1432T>A	1	0		
Système endocrinien	ESR1	Récepteur aux oestrogènes 1	c.594G>A	1	1	
	ESR1	Récepteur aux oestrogènes 1	c.2014G>A	1	0	
	ESR1	Récepteur aux oestrogènes 1	c.325G>C	1	1	
	ESR2	Récepteur aux oestrogènes 2	c.2100A>G	1	0	
	FSHR	Récepteur à la FSH	c.2039G>A	1	0	
	CYP19A1	Aromatase polypeptide A1	c.1672C>T	1	0	
	NR1P1	Protéine à interaction avec le récepteur nucléaire	c.225G>A	1	0	
	AR	Récepteur aux androgènes	Répétition CAG exon 1	1	0	
	PGR	Récepteur à la progestérone	PROGINS intron 7	1	1	
	INSR	Récepteur à l'insuline	c.2842+1451T>A	2	2	
	INSR	Récepteur à l'insuline	c.2946-713C>A	1	1	
INSR	Récepteur à l'insuline	c.3255C>T	1	1		
Système immunitaire	TNFA	Inflammation (TNF alpha)	c.308G>A	2	1	
	TNFA	Inflammation (TNF alpha)	Multiples variants	1	0	
	LTA	Inflammation (lymphotoxine)	-294T>C	1	1	
	TNFB	Inflammation (TNF beta)	c.252G>A	1	0	
	IL9	Inflammation (interleukine)	rs2069885	1	0	
Système vasculaire	ACE	Angiotensine convertase	Ins/del intron 15	2	0	
	AGTR1	Récepteur à l'angiotensine	c.1166A>C	1	0	
	AGT	Angiotensine	c.803T>C	1	0	

TABLEAU I. SUITE. PRINCIPAUX GÈNES CANDIDATS ÉTUDIÉS DANS LA MIGRAINE COMMUNE. SEULES LES ÉTUDES AYANT INCLUS PLUS DE 275 PATIENTS ONT ÉTÉ PRISES EN COMPTE

Gène	Fonction	Variant ADN	Nombre total d'études	Nombre d'études avec résultats positifs	Remarques	
Système vasculaire	NOS3	NO synthase endothéliale	c.-51-898G>A	1	0	même cohorte testée
	NOS3	NO synthase endothéliale	c.894T>G	1	0	
	NOTCH3	Protéine muscles lisses artériolaires	c.381C>T	1	1	
	NOTCH3	Protéine muscles lisses artériolaires	c.684G>A	1	1	
	MTHFR	Méthylène tétrahydrofolate réductase	c.677C>T	5	2	
Gènes de canaux ioniques	Différents canaux ioniques	Multiples variants	1	0		

ont été employées permettant d'éviter la classification dichotomique en migraine avec et sans aura : il s'agit de l'analyse de structure latente (latent class analysis, LCA) et de l'analyse des composantes caractéristiques (Trait Component Analysis, TCA). Brièvement, ces classifications ont permis de répartir les migraineux en groupes plus homogènes, par exemple en fonction de la pulsativité de la céphalée, de la sensoriphobie, de l'âge de début, etc., pour obtenir une analyse plus fine. Ces méthodes ont permis de dégager plusieurs loci de susceptibilité : 10q22-23, 19p13, Xq24-28, 15q11-13, 10q25 etc. Les gènes connus situés sur ces régions génomiques ont été ensuite analysés comme gènes candidats. Le locus 19p13, associé à la migraine avec aura dans 2 études, est fort intéressant puisqu'il contient le gène CACNA1A (impliqué dans la FHM, voir «Migraines monogéniques»), le gène du récepteur à l'insuline (INSR), le gène NOTCH3 (CADASIL) et le gène du récepteur aux lipoprotéines de basse densité (LDLR). Pour rappel, des travaux ont montré que le gène CACNA1A ne jouait pas un rôle majeur dans la genèse des formes communes de migraine (6), et le cas du gène NOTCH3 est abordé ci-dessus. Concernant le récepteur à l'insuline (INSR), il existe des études ayant montré une corrélation entre la migraine et certains polymorphismes de l'INSR (tableau I), même si le rôle exact du récepteur dans la physiopathologie de la maladie est inconnu. On sait, par exemple, que le jeûne fait partie des facteurs déclencheurs des migraines (voir «Rôle de l'environnement»). Les loci Xq24-28 et 15q11-13 contiennent, eux, de nombreux gènes codant des sous-unités de récepteurs de neurotransmetteurs et déjà considérés comme gènes candidats : récepteur GABA-A au GABA (GABRE, GABRQ, GABRA3, GABRB3, GABRA5, GABRG3), récepteur AMPA au glutamate (GRIA3) et récepteur 2C à la sérotonine

(5HT2C). Pour terminer, le locus 10q25 est intéressant, car il contient le gène KCNK18, codant pour la protéine TRESK K2P, un canal potassique exprimé dans la moelle épinière. Lafrenière et coll. ont récemment trouvé une mutation de KCNK18 dans une forme familiale de migraine avec aura à expression dominante (ADMVA, voir «Migraines monogéniques»), résultant en une perte de fonction, mais ont également mis en évidence l'expression de TRESK dans le ganglion du trijumeau, ce qui fait de cette protéine une cible potentielle pour les agents antimigraigneux (17).

- Analyses d'associations pangénomiques (GWAS)

Il s'agit d'une approche tout à fait neuve dans les céphalées, puisque 2 études seulement ont été publiées (18, 19), résumées dans le tableau II en compagnie des résultats d'un 3^{ème} travail récemment accepté pour publication (20). Ces études sont difficiles à réaliser car elles nécessitent de disposer de vastes cohortes de sujets sains et atteints, dont le génome est ensuite «criblé» plusieurs centaines de milliers de polymorphismes mononucléotidiques (ou SNP, Single Nucleotide Polymorphism). Dans la première grande étude multicentrique européenne de GWAS, Anttila et coll. (18) ont ainsi démontré qu'un seul SNP, rs1835740, était significativement associé avec la migraine, surtout avec aura, menant à la découverte d'un nouveau locus de susceptibilité en 8q22.1. Cette région est située entre les gènes MTDH et PGCP, régulant l'accumulation de glutamate dans la fente synaptique, notamment en assurant la «down-regulation» du récepteur cérébral au glutamate EAAT2/GLT1. Ceci corroborerait les théories selon lesquelles la migraine et la CSD responsable de l'aura résulteraient d'un excès de glutamate, neurotransmetteur excitateur.

TABEAU II. RÉCAPITULATIF DES ÉTUDES DE GWAS DANS LA MIGRAINE.
MO : MIGRAINE SANS AURA, MA : MIGRAINE AVEC AURA

Locus	Gène	Odds ratio	Fonction	Pathologies associées	Sous-groupes de migraine	Auteurs
8q22	MTDH (AEG-1)	1,29	↓ EAAT2 (SLC1A2 ou GLT-1) ↑ Glutamate	Cancers Epilepsie	MA	Anttila et coll. <i>Nat Genet</i> 2010
1p36.32	PRDM16	1,11	Différenciation graisse brune - cellule musculaire Récepteur de surface cellulaire	Myélodysplasie Leucémie myéloïde aiguë	MA/MO	Chasman et coll. <i>Nat Genet</i> 2011
12q13.3	LRP1	0,39	Prolifération musculaire lisse vasculaire Transmission synaptique Différenciation neuronale et survie		MO	Freilinger et coll. <i>Nat Genet</i> 2012 (accepté pour publication)
1q22	MEF2D	1,2	Diminution des synapses excitatrices Gène PACAP-38	Epilepsie		
2q37	TRPM8	0,77	Canal ionique activé par le froid/ menthol sur les neurones sensoriels	Allodynie au froid		
3p24	TGFBR2	1,19	Prolifération et différenciation cellulaire, production de la matrice extracellulaire			
6p24	PHACTR1	0,86	Activité et morphologie synaptique	Dissection aortique familiale		
9p33	ASTN2	1,10	Fonction des cellules endothéliales Migration neuronale guidée par les cellules gliales	Infarctus du myocarde précoce		

3. IMPLICATIONS PRATIQUES

Il est actuellement bien difficile d'intégrer les découvertes génétiques faites dans la migraine commune à la pratique quotidienne. A terme, mais on parle ici sans doute d'un futur lointain, la découverte de multiples gènes de susceptibilité et de leur fonction pourrait mener à des traitements adaptés à chaque patient migraineux consultant la clinique des céphalées, dont le génome se verrait «cartographié» dès la première visite. Ce n'est pas le cas dans les migraines monogéniques, à transmission autosomique dominante, où l'analyse génétique peut avoir une implication pratique primordiale, sans sombrer dans l'eugénisme. On sait, par exemple, qu'une terrible pathologie comme le CADASIL a un impact significatif sur l'espérance et la qualité de vie du patient, et la question d'un diagnostic préimplantatoire est posée lorsqu'un parent souffrant de CADASIL souhaite avoir une descendance. Il n'y a, en effet, aucun traitement dans cette maladie, de même que dans les autres formes de migraines d'origine monogénique (sauf, éventuellement, l'acétazolamide dans la FHM).

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT

Le rôle de l'environnement apparaît plus prépondérant dans les formes communes de migraine, même si une susceptibilité génétique de départ semble nécessaire. De nombreux fac-

teurs déclencheurs (triggers) ont été identifiés et répertoriés dans des travaux récents (21, 22), mais sont connus de très longue date et souvent mentionnés par les patients. On pense que le cumul de plusieurs facteurs déclencheurs contribue à accroître la sévérité de la maladie (21).

1. TYPES D'ENVIRONNEMENT

On peut faire la distinction entre l'environnement «subjectif» (facteurs rapportés par le patient) et l'environnement «objectif» (facteurs constatés lors d'études épidémiologiques sur des populations), exogène ou endogène.

D'un point de vue subjectif, une étude rétrospective sur 1.207 patients migraineux avec ou sans aura, épisodiques ou chroniques, ayant fréquenté une consultation spécialisée en céphalées, a rapporté que 75,9% de ces patients mentionnaient des facteurs déclencheurs à l'anamnèse systématique (21). Les plus fréquents étaient le stress (près de 80%), les hormones féminines (65,1%), le jeûne (57,3%), la météo (53,2%), les troubles du sommeil (49,8%), les odeurs/parfums (43,7%), la lumière (38,1%), l'alcool (37,8%), la fumée de cigarette (35,7%). La nourriture, peu importe laquelle, n'est un facteur déclencheur que chez un quart des migraineux.

Une autre étude, prospective, sur 200 nouveaux patients migraineux interrogés systématiquement au sujet de 7 facteurs déclencheurs connus de migraines, a constaté que 91% de ces patients avaient au moins 1 facteur déclencheur

et 82,5% plusieurs combinés (22). Par ordre de fréquence décroissante, ils citaient : le stress, les troubles du sommeil, les odeurs et le jeûne. Parmi les femmes non ménopausées, les règles sont un facteur déclencheur chez 62%.

Sur le plan objectif, une vaste étude danoise récente s'est penchée sur l'influence du style de vie et des facteurs socioéconomiques dans la survenue des migraines chez 34.944 jumeaux (23.821 sans migraines) (23). De très nombreux travaux portant sur ce sujet ont déjà été publiés, avec des résultats parfois contradictoires (tableau III). Il en ressort que l'impact environnemental sur la migraine est important, et que de très nombreux facteurs interviennent. L'étude danoise a tout d'abord démontré une relation inverse entre le niveau d'éducation/de scolarité des individus et la migraine; ainsi, le risque de souffrir de migraine sans aura serait moindre chez ceux ayant fait des études supérieures. L'explication donnée par les auteurs est que les patients ayant un niveau éducationnel moindre sont plus défavorisés sur le plan socioéconomique avec les conséquences que cela engendre : stress, mauvais style de vie etc., causant *in fine* une migraine plus sévère. Toutefois, le niveau moindre d'éducation pourrait également être la conséquence des migraines, en raison des difficultés cognitives et de l'absentéisme liés aux céphalées. Les auteurs ont constaté qu'on trouvait plus de migraineux parmi les sans-emploi et les retraités. Concernant les facteurs de risque vasculaire, l'étude a remarqué une corrélation inverse entre migraine et exercice physique (explication : les migraineux éviteraient l'effort physique, car celui-ci exacerbe les céphalées), une corrélation avec le tabagisme (augmentation du risque de migraine de 11 à 15%), et une curieuse réduction du risque de migraine chez les sujets buvant de l'alcool (probablement artificielle et s'expliquant plutôt par un comportement d'évitement de l'alcool chez les migraineux). En ce qui concerne le BMI (Body Mass Index), il n'y avait pas de relation avec la surcharge pondérale contrairement à ce que d'autres études avaient suggéré, mais, par contre, une augmentation du risque de migraine chez les individus de faible poids. De façon générale, les migraineux estiment que leur qualité de vie est moindre que les sujets sains (23).

Concernant les formes monogéniques de migraines telles que la FHM, une étude a récemment permis de constater que 75 patients souffrant de FHM rapportaient certains facteurs déclencheurs subjectifs similaires à ceux des migraines communes : stress, lumière intense, émotions et troubles du sommeil (24). Par contre,

les odeurs n'étaient presque jamais mentionnées par ces patients FHM, contrairement aux formes communes, pour une raison obscure.

2. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES IMPLIQUÉS

Le mécanisme physiopathologique sous-tendant la genèse des migraines par ces facteurs exogènes ou endogènes est inconnu, et il existe de nombreuses théories découlant des hypothèses physiopathologiques de la migraine elle-même. Très brièvement, on pense que ces facteurs pourraient soit moduler le fonctionnement de différents sites neuronaux le long de voies nociceptives ascendantes ou descendantes, soit induire une cascade biochimique d'événements agissant en synergie ou séparément, et aboutissant à une dépression corticale propagée (CSD), chez un patient dont le cortex cérébral est «hypersensible» du fait de facteurs génétiques le prédisposant à développer des migraines (25).

3. IMPLICATIONS PRATIQUES

Les patients migraineux ont, pour la plupart, identifié les facteurs déclencheurs de leurs crises de migraines et tentent de les éviter dans la mesure du possible. Il va de soi que certains facteurs sont plus faciles à maîtriser que d'autres. Ils seront recherchés lors de l'anamnèse, et leur contrôle fera partie de l'éducation «hygiéno-diététique» du patient migraineux : limitation du stress (passant parfois par une revalidation cognitivo-comportementale), meilleure alimentation, horaires de sommeil réguliers, diminution de la caféine etc.

INTERACTIONS GÉNÉTIQUE-ENVIRONNEMENT

Une théorie évolutive darwinienne unifiant la génétique et les facteurs déclencheurs de la migraine a été proposée récemment (26). Selon celle-ci, la migraine ne serait pas une maladie *sensu stricto*, mais une réponse adaptative génétiquement déterminée face à une agression par l'environnement. La céphalée migraineuse serait un signal d'alarme viscéral émanant de l'encéphale, en réponse à des perturbations homéostatiques engendrées par les facteurs déclencheurs dont nous avons parlé plus haut : stress, jeûne, lumière, privation de sommeil... Cette douleur ne serait qu'une des composantes d'un «tableau comportemental de maladie» (sickness behavior) qualifié d'inévitable (inescapable), au cours duquel l'individu adopte une stratégie passive de réaction à l'agression : isolement au calme à l'abri des stimulations sensorielles, ralentissement des activités motrices, fatigue, somnolence, humeur

TABLEAU III. ÉTUDES D'ASSOCIATION ENTRE LA PRÉVALENCE DE LA MIGRAINE ET LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX EXO- ET ENDOGÈNES.
IMC = INDICE DE MASSE CORPORELLE

Auteurs	Année	Pays	Nombre d'individus inclus	Paramètres environnementaux étudiés	Relation avec la migraine	Commentaires
Le	2011	Danemark	34.944	Education et scolarité Niveau d'emploi Activité physique IMC Tabagisme Alcool Statut marital Qualité de vie subjective	OUI (inverse) OUI (inverse) OUI (inverse) OUI (inverse) OUI OUI (inverse) NON OUI (inverse)	
Aamodt	2006	Norvège	51.383	Tabagisme actif Tabagisme passif Alcool	OUI OUI OUI si abus	Tendance vers une relation inverse avec une consommation éthylique modérée
Aegidius	2009	Norvège	27.700	Grossesse Parité	OUI (inverse, 3 ^e trim.) OUI	Les nullipares ont moins de migraines que les primi- ou multipares
Bigal	2006	USA	30.215	IMC	NON	Fréquence et intensité de la migraine aggravées avec l'IMC
Breslau	1993	USA	1.007	Dépression et anxiété	OUI	
Hagen	2009	Norvège	50.483	Caféine	OUI	Mais effet positif chez les sujets avec migraine chronique
Hagen	2002	Norvège	22.685	Statut socio-économique	OUI (inverse)	
Hasvold	1996	Norvège	15.714	Facteurs psychosociaux Nombre d'années d'études	NON NON	Relation positive avec des céphalées non migraineuses avec nuchalgies etc.
Hoffmann	2011	Allemagne	20	Météo durant 1 an	INCONSTANTE	OUI dans un sous-groupe
Le	2011	Danemark	46.418	Maladies somatiques fréquentes	OUI	Epilepsie, asthme, AVC, lithiase rénale, psoriasis, fibromyalgie, polyarthrite rhumatoïde
Lopez-Mesonero	2009	Espagne	361	Tabagisme	OUI	
Milde-Busch	2010	Allemagne	1.260	Alcool Caféine Tabagisme Sédentarité	OUI OUI OUI OUI (inverse)	
Molarius	2008	Suède	43 770	Sédentarité Tabagisme Alcool Poids Problèmes financiers Support social Humiliation/rabaissement Satisfaction liée au travail Niveau d'éducation	OUI OUI OUI (inverse?) NON OUI OUI (inverse) OUI OUI (inverse) NON	
Odegard	2011	Norvège	26 197	Insomnie	OUI	40% de risque en plus de développer une migraine 11 ans plus tard
Rasmussen	1992	Danemark	740	Statut marital Catégorie d'emploi Niveau d'éducation Exposition à des produits chimiques Exposition à la fumée du tabac	NON NON NON OUI OUI	

TABLEAU III. SUITE. ÉTUDES D'ASSOCIATION ENTRE LA PRÉVALENCE DE LA MIGRAINE ET LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX EXO- ET ENDOGÈNES.
IMC = INDICE DE MASSE CORPORELLE

Auteurs	Année	Pays	Nombre d'individus inclus	Paramètres environnementaux étudiés	Relation avec la migraine	Commentaires
Robberstad	2010	Norvège	5 847	Surcharge pondérale Tabagisme Sédentarité	OUI OUI OUI	Etude chez les adolescents
Scher	2004	USA	713	Caféine	OUI	Consommation antérieure de café surtout
Stang	1996	USA	79 588	Age Niveau d'éducation Race noire Tabagisme Caféine > 6 tasses/j Maladie de Raynaud	OUI OUI (inverse) OUI OUI OUI OUI	
Tronvik	2008	Norvège	?	Pression artérielle	OUI (inverse)	Hypertension systolique protège des migraines par un baroréflexe générant une hypoalgésie
Ulrich	2000	Danemark	10 720	Niveau d'éducation Statut marital Tabagisme Alcool Stress Lumières vives	NON NON NON NON OUI OUI	Etude sur des jumeaux et uniquement la migraine avec aura
Varkey	2008	Suède	22 397	Activité physique	OUI (inverse)	
Winter	2011	Allemagne	?	Tabagisme Alcool Activité physique IMC	NON NON NON NON	

dépressive, renoncement, inhibition du système nerveux sympathique. Ce tableau comportemental est physiologique et existe chez tous les mammifères. Ce qui différencierait par la suite un individu migraineux d'un non migraineux serait une réponse comportementale fragile en raison de facteurs génétiques, et devenant progressivement inadaptée, excessive ou prolongée, en raison d'une «charge allostatique» (c'est-à-dire nécessaire pour atteindre à nouveau l'équilibre, l'homéostasie) trop importante, résultant de l'accumulation d'expériences de la vie quotidienne depuis la naissance : style de vie, facteurs socioéconomiques, etc. (27). A terme, ce mécanisme adaptatif déficient, auto-entretenu à la faveur d'une exposition répétée aux facteurs déclencheurs, peut mener à une douleur permanente (migraine chronique).

CONCLUSION

La migraine constitue un syndrome neurologique fréquent et complexe, dont la physiopathologie reste obscure à bien des points de vue.

Les formes monogéniques rares de migraines, comme la FHM, sont considérées par beaucoup

comme une extrémité du spectre de la maladie, une forme particulière de migraine avec aura, mais certains neurologues ont tendance à les voir comme des entités séparées, où la céphalée d'allure migraineuse ne serait qu'un symptôme. Dans ces formes de migraines, l'impact environnemental est mineur même si des facteurs déclencheurs des crises ont pu être identifiés et sont, pour la plupart, similaires à ceux des formes fréquentes de migraines.

Les formes «communes» de migraines, avec et sans aura, épisodiques ou chroniques, sont polygéniques et les résultats des études génétiques les concernant sont pour la plupart décevants. L'emploi récent des techniques d'analyses pangénomiques (analyse de liaison et analyses d'associations pangénomiques ou GWAS) a permis d'ouvrir de nouvelles perspectives, et des résultats plus convaincants sont attendus avec impatience dans les prochaines années. Le poids de l'environnement endogène ou exogène est bien plus marqué dans la migraine commune, avec l'identification de nombreux facteurs prédisposants ou déclencheurs, dont certains seulement peuvent faire l'objet de mesures adaptées de prévention.

Pour terminer, une hypothèse comportementale récente dérivée des théories darwiniennes a proposé un modèle d'intégration génétique-environnement pour la migraine commune. Celle-ci résulterait de mécanismes physiologiques adaptatifs de défense héréditaires progressivement altérés par des déséquilibres répétés de l'homéostasie cérébrale issus de l'environnement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al.— The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 2007, **27**, 193-210.
2. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*, 2004, **24** Suppl 1, 9-160.
3. Sacco S, Ripa P, Carolei A.— Migraine attributed to genetic disorder : proposal of a new category. *Cephalalgia*, 2011, **31**, 760-762.
4. de Vries B, Frants RR, Ferrari MD, et al.— Molecular genetics of migraine. *Hum Gen*, 2009, **126**, 115-132.
5. Weir G, Cader MZ.— New directions in migraine. *BMC Med*, 2011, **9**, 116.
6. Terwindt GM, Ophoff RA, van Eijk R, et al.— Involvement of the CACNA1A gene containing region on 19p13 in migraine with and without aura. *Neurology*, 2001, **56**, 1028-1032.
7. Nyholt DR, LaForge KS, Kallela M, et al.— A high-density association screen of 155 ion transport genes for involvement with common migraine. *Hum Mol Gen*, 2008, **17**, 3318-3331.
8. Ambrosini A, D'Onofrio M, Grieco GS, et al.— Familial basilar migraine associated with a new mutation in the ATP1A2 gene. *Neurology*, 2005, **65**, 1826-1828.
9. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al.— Cadasil. *Lancet Neurol*, 2009, **8**, 643-653.
10. Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, et al.— Migraine without aura : a population-based twin study. *Ann Neurol*, 1999, **46**, 606-611.
11. Maher BH, Griffiths LR.— Identification of molecular genetic factors that influence migraine. *Molecular genetics and genomics. MGG*, 2011, **285**, 433-446.
12. Russell MB, Olesen J.— Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ*, 1995, **311**, 541-544.
13. Rubino E, Ferrero M, Rainero I, et al.— Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with migraine : a meta-analysis. *Cephalalgia*, 2009, **29**, 818-825.
14. Magis D, Allena M, Coppola G, et al.— Search for correlations between genotypes and electrophysiological patterns in migraine: the MTHFR C677T polymorphism and visual evoked potentials. *Cephalalgia*, 2007, **27**, 1142-1149.
15. Todt U, Netzer C, Toliat M, et al.— New genetic evidence for involvement of the dopamine system in migraine with aura. *Hum Genet*, 2009, **125**, 265-279.
16. Schurks M, Rist P, MKurth T.— Sex hormone receptor gene polymorphisms and migraine : a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 2010, **30**, 1306-1328.
17. Lafreniere RG, Cader MZ, Poulin JF, et al.— A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nature Med*, 2010, **16**, 1157-1160.
18. Anttila V, Stefansson H, Kallela M, et al.— Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nature Gen*, 2010, **42**, 869-873.
19. Chasman DI, Schurks M, Anttila V, et al.— Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nature Gen*, 2011, **43**, 695-698.
20. Freilinger T, Anttila V, De Vries B, et al.— Genome-wide association analysis identifies six susceptibility loci for migraine without aura. *Nature Gen*, 2012, sous presse.
21. Kelman L.— The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*, 2007, **27**, 394-402.
22. Andress-Rothrock D, King W, Rothrock J.— An analysis of migraine triggers in a clinic-based population. *Headache*, 2010, **50**, 1366-1370.
23. Le H, Tfelt-Hansen P, Skytthe A, et al.— Association between migraine, lifestyle and socioeconomic factors: a population-based cross-sectional study. *J Headache Pain*, 2011, **12**, 157-172.
24. Hansen JM, Hauge AW, Ashina M, et al.— Trigger factors for familial hemiplegic migraine. *Cephalalgia*, 2011, **31**, 1274-1281.
25. Levy D, Strassman AM, Burstein R.— A critical view on the role of migraine triggers in the genesis of migraine pain. *Headache*, 2009, **49**, 953-957.
26. Montagna P, Pierangeli G, Cortelli P.— The primary headaches as a reflection of genetic darwinian adaptive behavioral responses. *Headache*, 2010, **50**, 273-289.
27. Cortelli P, Pierangeli G, Montagna P.— Is migraine a disease? *Neurol Sci*, 2010, **31**, S29-31.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J. Schoenen, Service de Neurologie, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique.
Email : jschoenen@chu.ulg.ac.be