

L'aura...un  
phénomène  
migraineux?

Atelier SSVQ novembre 2013

Québec

Dr Elizabeth Leroux, MD, CHUM

# Conflits d'intérêt

*Aucun pertinent avec la présentation*

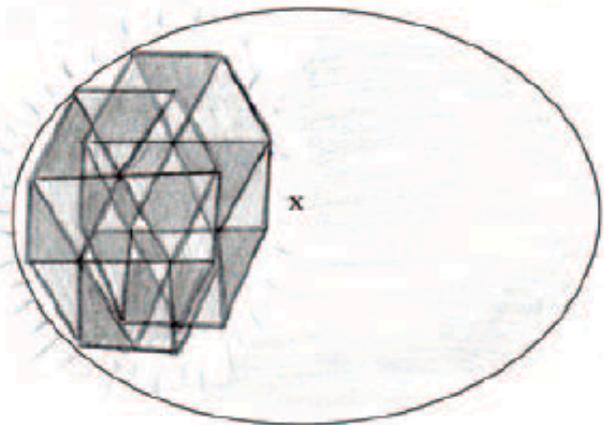
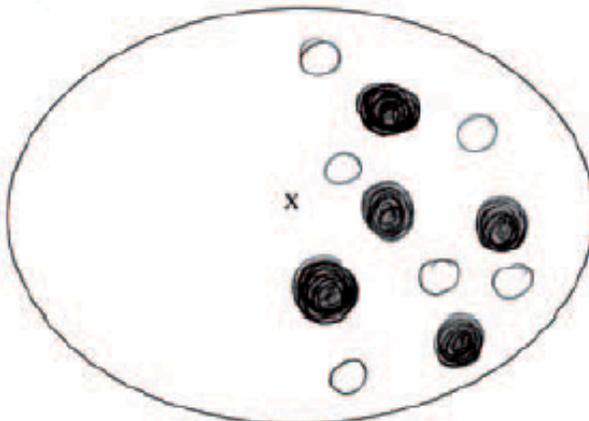
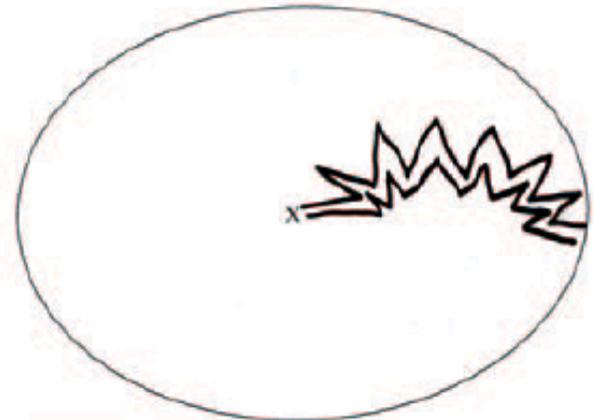
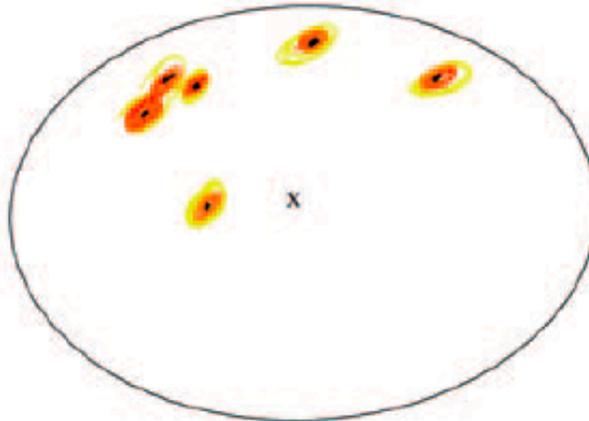
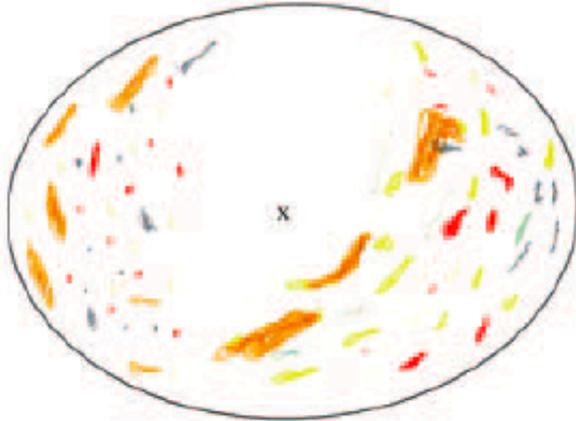
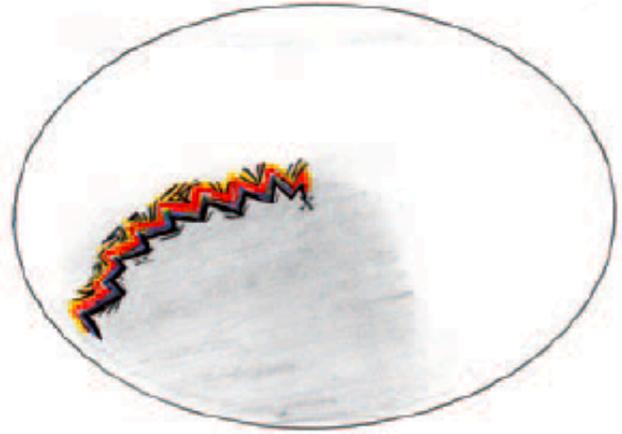
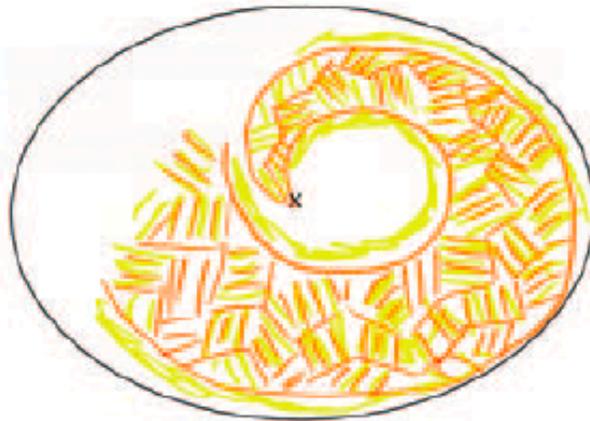
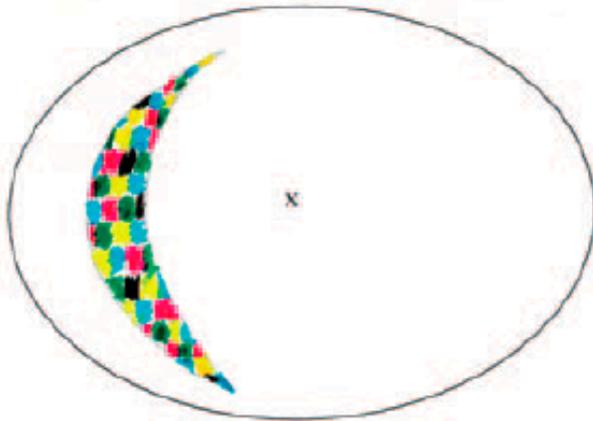
- 0 Merck
- 0 Pfizer
- 0 Teva Neurosciences
- 0 Purdue
- 0 Electro Core
- 0 Allergan
- 0 Johnson and Johnson
- 0 Tribute Pharmaceuticals

# Plan de la présentation

- 0 Aura clinique
- 0 Aura électrophysiologique
- 0 Cas 1: aura ischémique
- 0 Cas 2: aura génétique
- 0 Cas 3: aura sans céphalée

# Aura: nosologie

	Russell	Kelman	Queiroz
N patients	163	360	122
% avec aura	NA	38%	28%
Autres symptômes	30%	NA	32%
Durée moyenne	>60 minutes si sensitif ou phasique	27 minutes >60 min 18%	NA >60 min 5%
Aura avant la céphalée	92%	67%	68%
Aura durant la céphalée	8%	18%	23%
Présence de sx visuels	99%	92%	100% (inclusion)
Coexistence MA MO	50%	80%	60%



# Mythes sur l'aura visuelle

Queiroz Cephalalgia 2011, Shams Survey Opht 2011

- 0 5% >1h
- 0 25% subit et non pas graduel
- 0 50% champs visuels bilatéralement.
- 0 En couleur 40%.
- 0 Vision brouillée et petits points lumineux 50%
- 0 50% débute en périphérie du champ visuel.
- 0 Le côté de l'aura ne correspond pas nécessairement au côté de la céphalée

# Plusieurs autres symptômes décrits

Kelman, Cephalalgia 2004

Type de sx	Descriptions rapportées par les patients
Langage	Manque du mot, dysarthrie,
Cognition	Pensée ralentie, hyperactivité
Perception du soi	Désorientation, état de rêve, corps en arrêt, fatigue, somnolence
Goût	Goût étrange, goût métallique ou acide
Sensations somatiques	Raideur de cou, des épaules, serrement de poitrine, oreilles mouillées, froid, épaules brûlantes,
Sensations vestibulaires	Étourdissement, vertige

# Ce ne sont PAS des auras

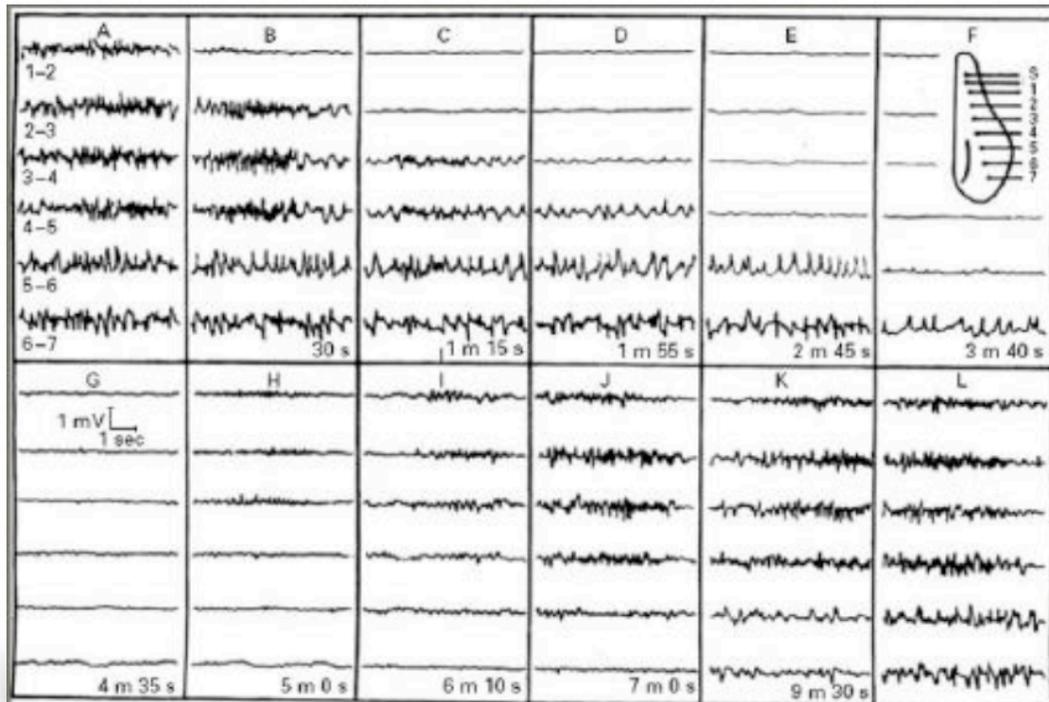
- 0 Prodrome: symptômes prémonitoires
  - 0 Envie de sucré
  - 0 Bâillements
  - 0 Irritabilité
- 0 Photophobie
- 0 Symptômes visuels non étiquetés ?
  - 0 Points blancs, points noirs, brefs (secondes)
  - 0 Taches de couleur...les yeux fermés
  - 0 Flottants



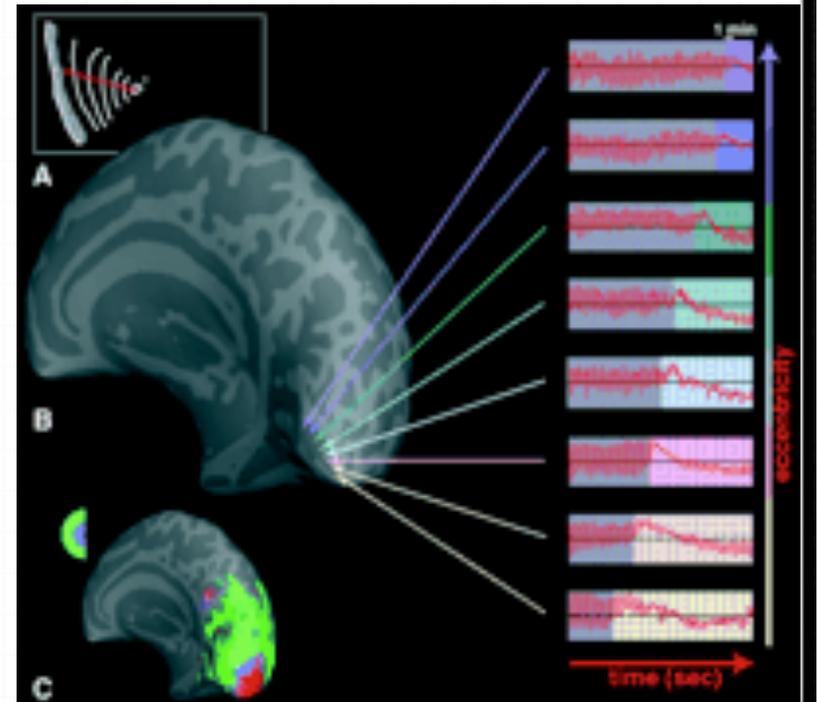
# Aura: physiopathologie

Dépression corticale envahissante (DCE)

Leao 1944



Hadjikhani 2001





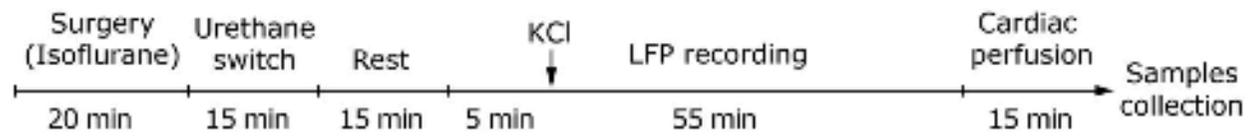
# Conséquences de la DCE (modèles animaux)

- 0 Perte des gradients ioniques
- 0 Œdème cellulaire
- 0 Bris de la barrière hémato-encéphalique
- 0 Extravasation de protéines
- 0 Activation des afférents nociceptifs
- 0 Diminution de l'activité neuronale
- 0 Modification du flot sanguin
- 0 Stress oxydatif jusqu'au noyau trigéminal

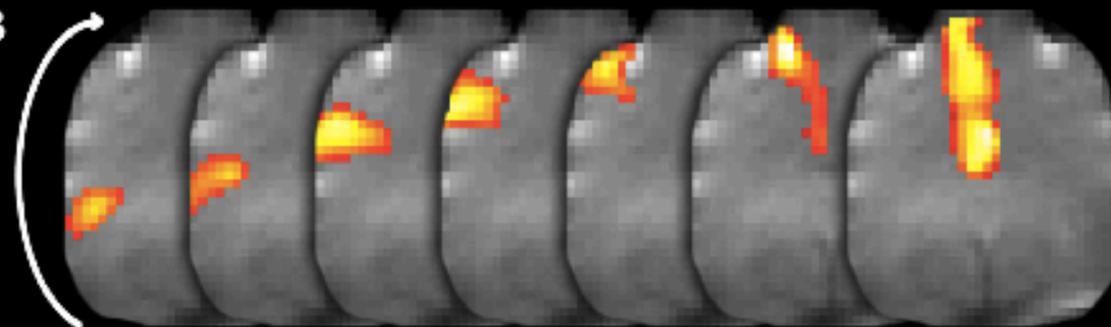
Obrenovitch, Neuroimage 2009, Shatillo Neuroscience 2013

Ayata, Cephalgia 2009 Busija, Prog Neurobiol 2009

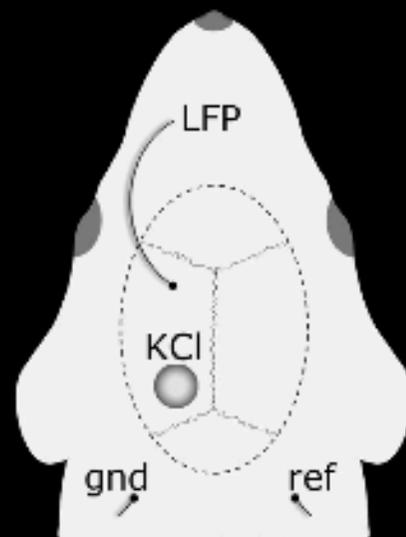
**A**



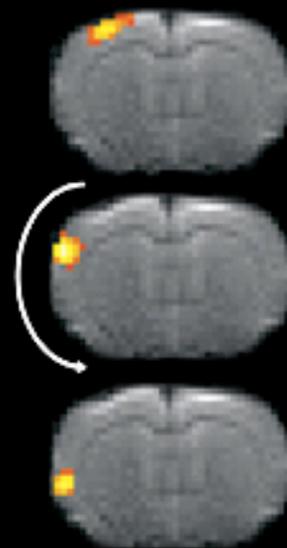
**B**



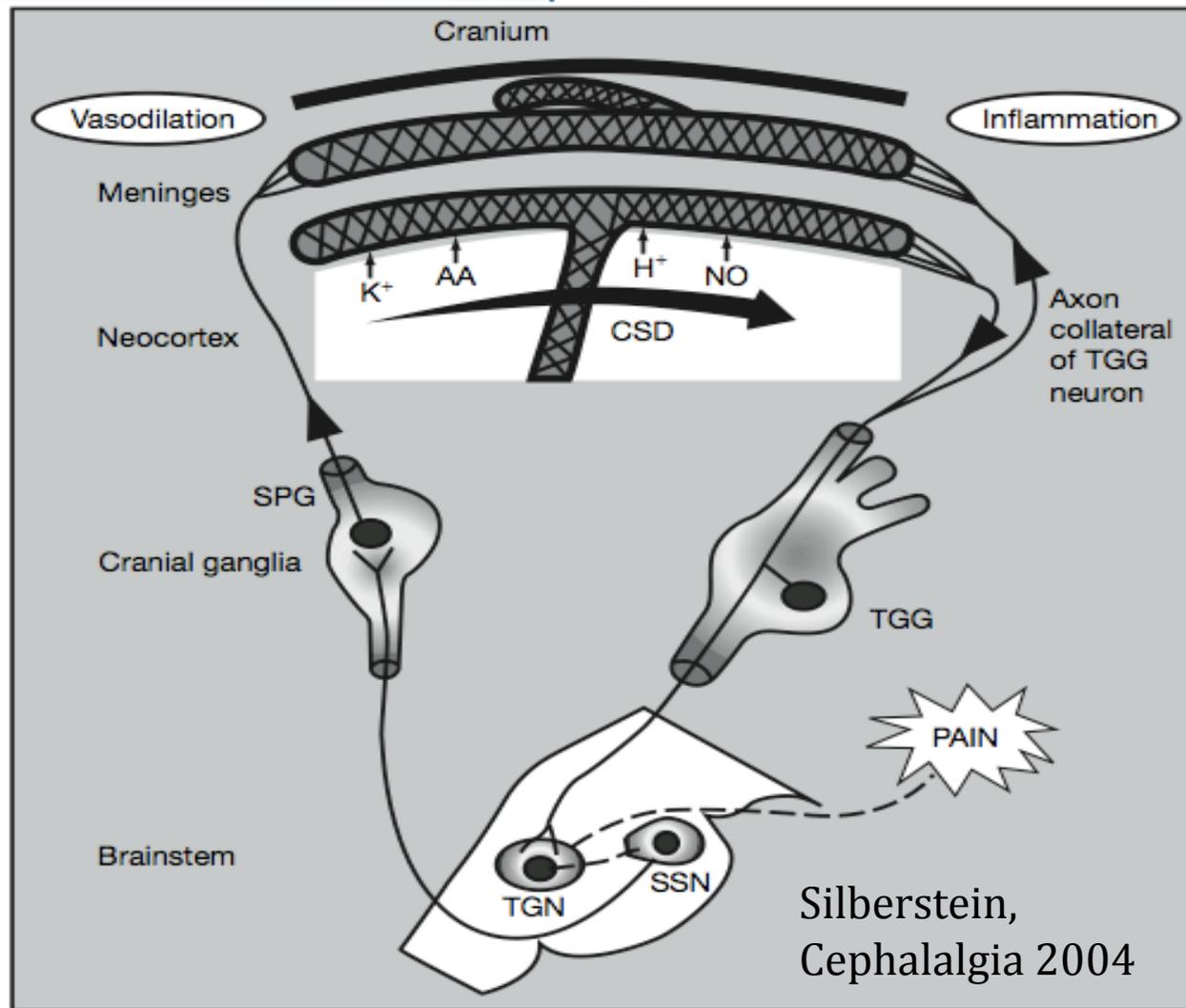
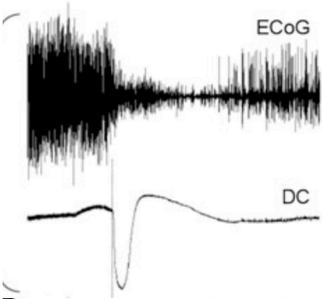
**C**



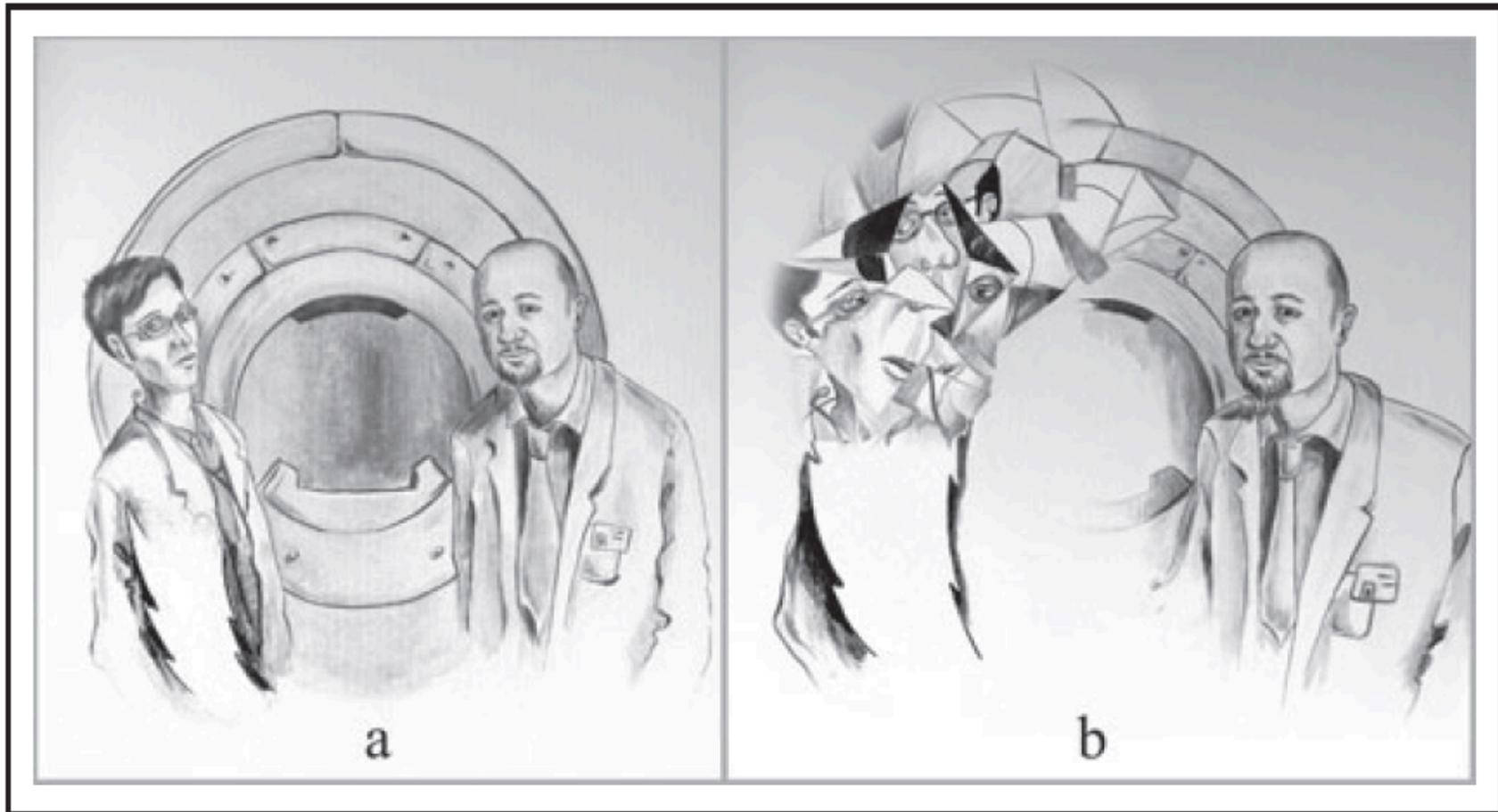
**D**



# La DCE déclenche la migraine?



# Cas 1



Morelli, Headache 2008



# Les déclencheurs de la DCE

Eikermann et Moskowitz, Curr Op Neurol 08

## 0 Modèles animaux bien documentés

0 Mécanique: pointe métallique

0 Chimique: KCl, soupe inflammatoire

0 Électrique:

0 Électrode

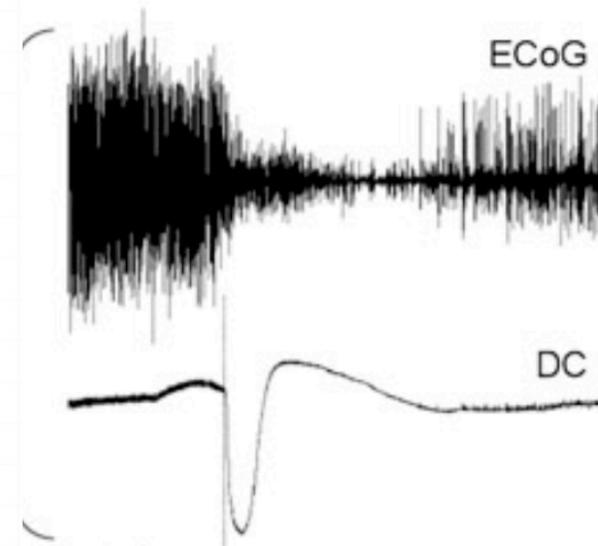
0 FHM (channelopathie)

0 Souris knock-out

0 **Ischémique:**

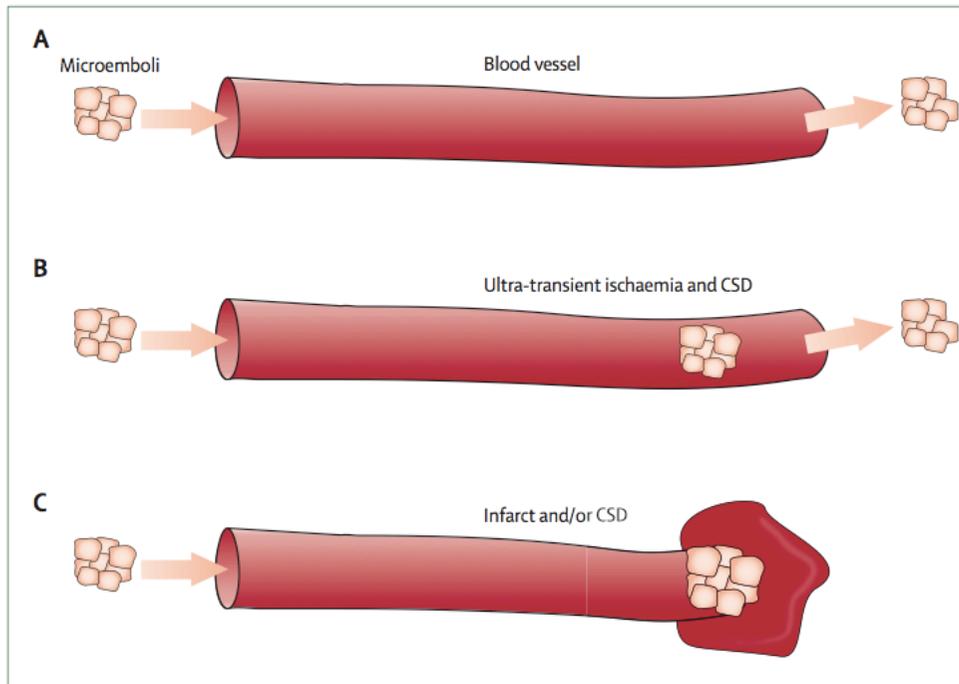
0 Endothéline

0 Microbulles



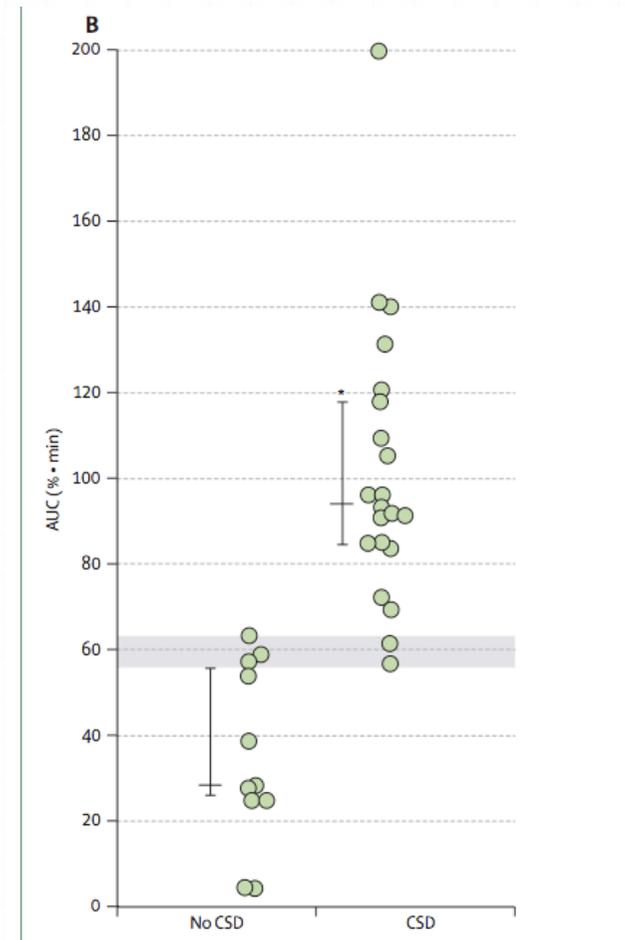
# Micro-emboles, ischémie, aura

Dalkara, Lancet Neurology 2010



**Figure 3: The risk of developing CSD after microembolisation partly depends on the location, size, and duration of vascular occlusion**

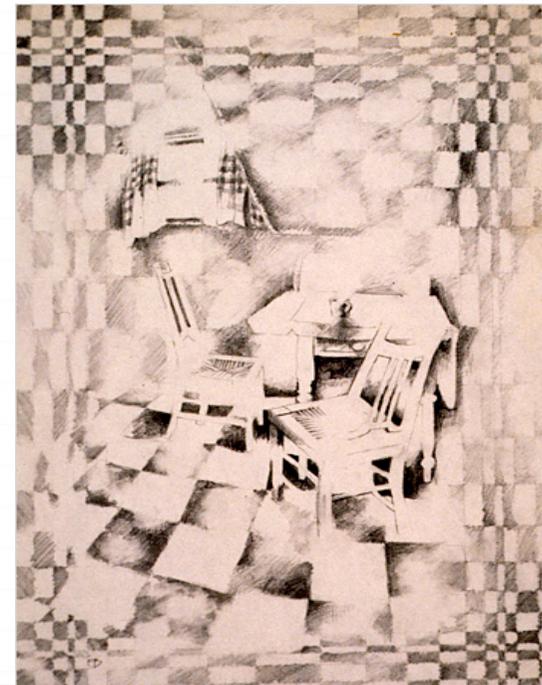
Although some microemboli can traverse the brain microcirculation without pathophysiological consequence (A), other microemboli can transiently occlude the circulation to a critical volume of tissue to initiate CSD (B) followed by recovery; more prolonged occlusion (C) will cause tissue microinfarction. CSD=cortical spreading depression.



**Figure 2: Association between CSD and CBF**

# Pathologies vasculaires associées aux auras

- 0 Angiographie (Whitty 1986)
- 0 Dissection (Olesen 1993, Silverman 1998, Morelli 2008)
- 0 Thrombose veineuse (Boussier 2007)
- 0 Echo avec microbulles (Caputi 2010)
- 0 Foramen ovale perméable
  - 0 54% MA vs 23% MO vs 17% témoin
  - 0 (Lucas 2013)
- 0 Autres shunts D/G (Yang 2012)
- 0 SVCR??
  - 0 HSA, dissection associées



# Autres pathologies avec auras

Shams, Survey of Ophthalmology 2011

0 Revue de la littérature, 40 cas

Vasculaire	Néoplasie	Infectieux	Autre
Thrombose veineuse 1	Subépendymome 1	Abcès 1	Calcifications 1
MAV 16	Métastase 1		Masse sans dx 1
Hémangiome caverneux 4	Astrocytome 1		Trauma 1
Anévrysme 1	Méningiome + fistule durale 1		
Dissection 2	Méningiome 3		
AVC 3	Oligodendrogliome 1		

# Symptômes suspects

Shams, Survey of Ophthalmology 2011

- 0 Aura sans céphalée surtout si  $< 50$  ans
- 0 Aura de  $< 5$  minutes
- 0 Age de  $> 40$  ans
- 0 Aura très stéréotypée
- 0 Augmentation en fréquence
- 0 Déficit du champ visuel
- 0 Scotome persistant



# Cas 2

- 0 Une jeune femme de 32 ans vous consulte.
- 0 Elle fait des migraines avec aura depuis l'âge de 13 ans.
- 0 Elle a en ce moment 5-10 épisodes par année
- 0 Son père, sa sœur et un oncle paternel font sans doute des migraines avec aura
- 0 Sa tante paternelle faisait des migraines sans aura, et a reçu un diagnostic de démence d'Alzheimer à 62 ans
- 0 Elle craint d'avoir un CADASIL et demande une investigation
- 0 Vous demandez une IRM et vous trouvez des hypersignaux de la substance blanche démesurés pour l'âge.

# CADASIL: impact du genre

**Table 2. Main Clinical Manifestations According to Gender in Subgroups of Patients According to Age Older Than or Younger Than 51 Years**

Prevalence (%)	Younger Than 51 Years			Older Than 51 Years		
	Women	Men	<i>P</i> *	Women	Men	<i>P</i> *
Migraine with aura	53.6	35.4	0.03	35.2	27.6	0.30
Transient ischemic attack	33.3	23.9	0.36	40.6	33.9	0.44
Stroke	40.5	70.8	0.0002	73.9	77.6	0.64
Age at first stroke, mean (SD)	39.1 (0.8)	39.2 (0.7)	0.91	55.2 (0.7)	54.0 (0.7)	0.17
Psychiatric symptoms	40.8	41.5	0.90	54.6	46.1	0.28
Apathy	3.3	44.8	0.0002	43.6	67.7	0.04
Dementia	2.4	6.2	0.40	18.2	23.7	0.39

SD indicates standard deviation.

\*Adjusted for history of cardiovascular disease, hypertension, and diabetes when appropriate.

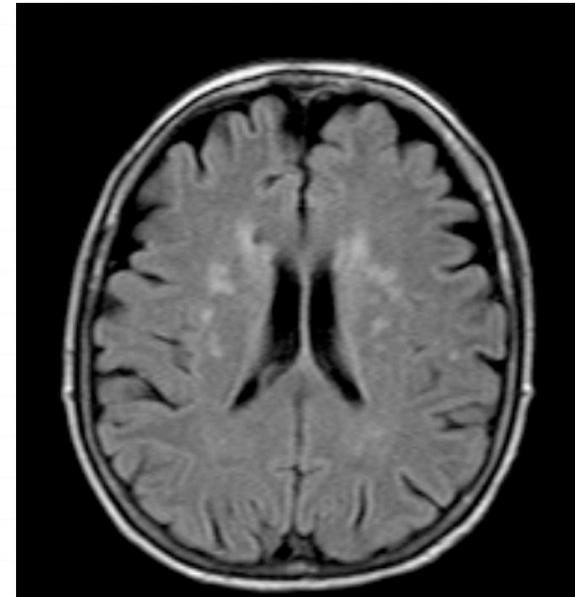
# CADASIL pathophysiologie

- 0 Dépôts de GOM (granular osmiophilic material)
- 0 Anomalie du muscle lisse
- 0 Hypoperfusion chronique
- 0 Sclérose vasculaire, dégénération de la substance blanche, état criblé
  
- 0 Aura:
  - 0 Hypoperfusion = DCE?
  - 0 Knock-out souris NOTCH3 = DCE favorisée
  - 0 (Eikermann 2010)

# Migraine et anomalies cérébrales

Substance blanche, images lacunaires, substance grise

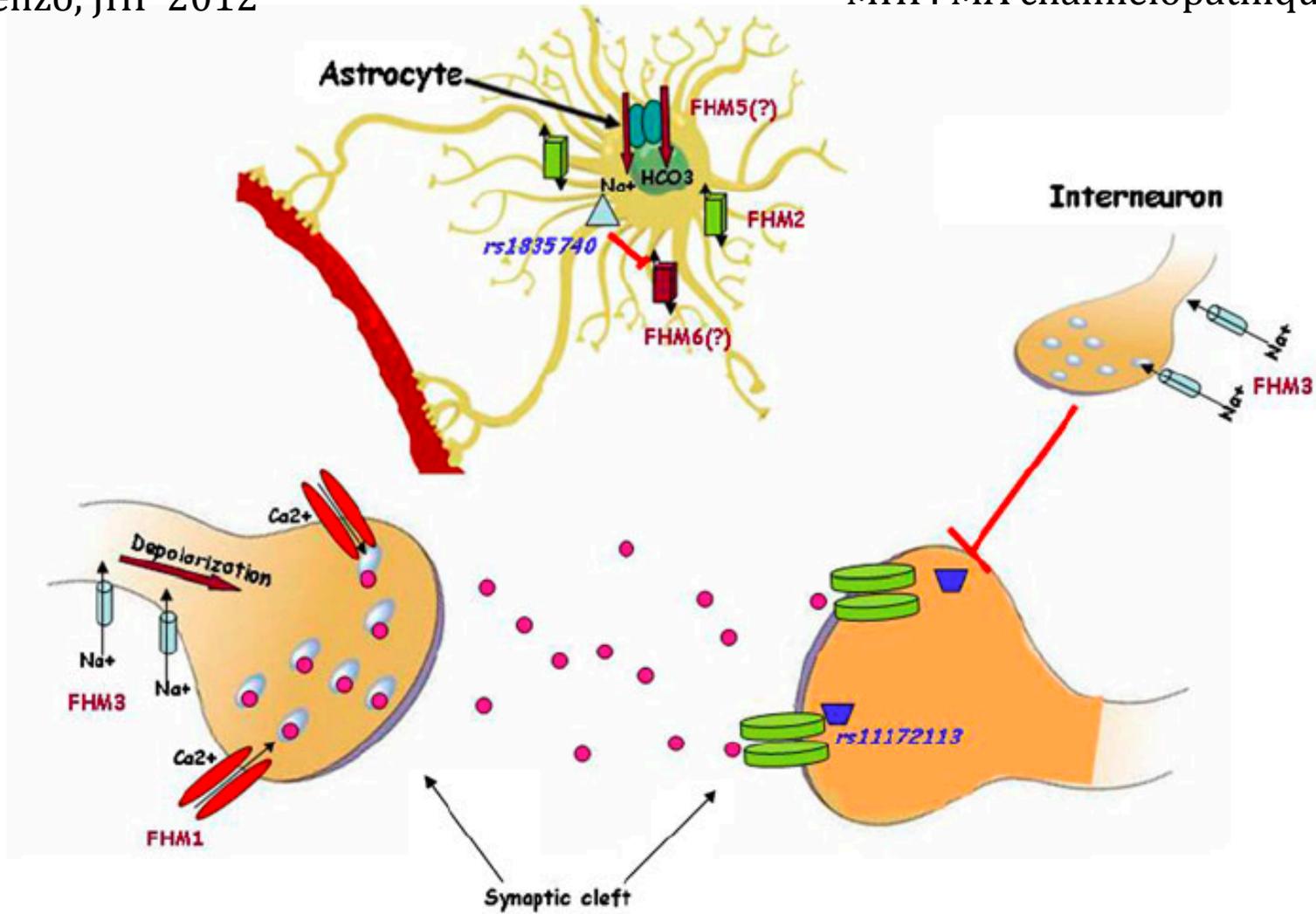
- 0 Littérature non homogène
- 0 Associations modestes
- 0 MA > MO (OR 1,68 vs 1,34 NS)
- 0 Pas de progression
- 0 Pas de lien avec fonction cognitive
- 0 Autres facteurs impliqués
  - 0 Facteurs vasculaires
  - 0 Abus dans l'enfance (Daniels, 2013)



# Migraine avec aura: vasculopathies et génétique

- 0 Héritabilité plus grande
- 0 Récurrence dans la fratrie 3,8 vs 1,9
  
- 0 CADASIL
  - 0 NOTCH3
- 0 Retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy
  - 0 TREX
- 0 Hereditary infantile hemiparesis, retinal arteriolar tortuosity and leucoencephalopathy
  - 0 COL4A1
- 0 MTHFR (Liu 2013)
- 0 TRESK (Lafrenière 2010)

Stam, Headache Currents 2009, Lafrenière Nature 2010,



# Méta-analyse des loci d'intérêt

Anttila, Nature Genetics 2013

**Table 1 Results of association analyses**

SNP	Chr.	Position (bp)	Location	Gene <sup>a</sup>	Minor allele	MAF	P value	OR (95% CI)	q value	P <sup>2</sup> (%)	Group or subgroup with the lowest P value	Additional subgroup with significant association
rs2651899	1	3073572	Genic	<i>PRDM16</i> <sup>b</sup>	C	0.41	3.28 × 10 <sup>-14</sup>	1.09 (1.07–1.12)	0.214	20	All samples	
rs10915437	1	4082866	Intergenic	Near <i>AJAPI</i>	G	0.36	2.81 × 10 <sup>-8</sup>	0.86 (0.82–0.91)	0.108	47	Clinics only	
rs12134493	1	115479469	Intergenic	Near <i>TSPAN2</i>	A	0.46	6.71 × 10 <sup>-14</sup>	1.14 (1.10–1.18)	0.480	14	All samples	
rs2274316	1	154712866	Genic	<i>MEF2D</i> <sup>b</sup>	C	0.37	3.14 × 10 <sup>-8</sup>	1.07 (1.04–1.09)	0.021	45	All samples	
rs7577262	2	234483608	Genic	<i>TRPM8</i> <sup>b</sup>	A	0.10	3.27 × 10 <sup>-13</sup>	0.87 (0.84–0.90)	0.070	33	All samples	Clinics only, MO only
rs6790925	3	30455089	Intergenic	Near <i>TGFBR2</i> <sup>b</sup>	T	0.38	2.16 × 10 <sup>-8</sup>	1.15 (1.10–1.21)	0.780	0	Clinics only	
rs9349379	6	13011943	Genic	<i>PHACTR1</i> <sup>b</sup>	G	0.40	2.81 × 10 <sup>-10</sup>	0.86 (0.82–0.90)	0.443	0	MO only	All samples
rs13208321	6	96967075	Genic	<i>FHL5</i>	A	0.22	2.15 × 10 <sup>-12</sup>	1.18 (1.13–1.24)	0.168	0	All samples	MO only
rs4379368	7	40432725	Genic	<i>c7orf10</i>	T	0.12	1.46 × 10 <sup>-9</sup>	1.11 (1.08–1.15)	0.441	2	All samples	MO only
rs10504861	8	89617048	Intergenic	Near <i>MMP16</i>	T	0.16	1.32 × 10 <sup>-8</sup>	0.86 (0.81–0.90)	0.755	0	MO only	
rs6478241	9	118292450	Genic	<i>ASTN2</i> <sup>b</sup>	A	0.38	1.04 × 10 <sup>-9</sup>	1.16 (1.11–1.22)	0.646	0	Clinics only	All samples
rs11172113	12	55813550	Genic	<i>LRP1</i> <sup>b</sup>	C	0.43	2.69 × 10 <sup>-19</sup>	0.90 (0.88–0.92)	0.188	22	All samples	MO only

12 loci

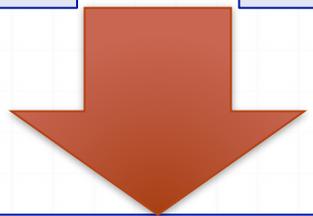
Aucun variant commun associé avec la MA

5 significatifs, pour la migraine SANS aura

4 gènes candidats connus: régulation neuronale et synaptique

Déclencheurs modèles animaux  
Électrode  
KCl  
Glutamate  
Emboles  
Activation astrocytes (photique)

Déclencheurs chez l'humain  
Vasculaire embolique  
TVC, dissection, angio  
Vasculaire hémorragique  
HSA, TVC  
Trauma crânien



**Prédisposition accrue**  
Génétique  
Vasculaire  
Canaux ioniques  
Estrogènes, dysthyroïdie

**Prédisposition diminuée**  
Androgènes  
Médications  
Stabilité fonctionnelle  
métabolique

Dépression corticale  
Activation gliale,  
neuronale  
Changements vasculaires  
Stress oxydatif  
Relâche médiateurs Ix

Aura clinique

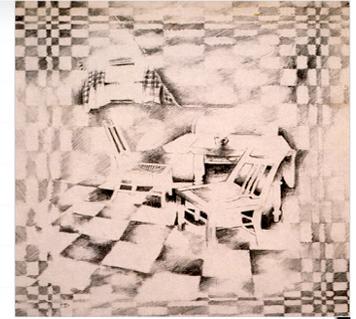
Afférents trigéminés  
Activation tronc, thalamus

Céphalée, migraine

D'après Di Lorenzo, 2012



# MO = MA?



- 0 La migraine commence avant l'aura
  - 0 (prodrome = hypothalamus?)
- 0 L'aura peut survenir sans migraine
- 0 La migraine survient souvent sans aura
- 0 Le ratio H/F n'est pas le même
- 0 L'héritabilité n'est pas la même
- 0 Auras asymptômatiques?
- 0 Prophylaxies migraineuses: diminuent CE

# Cas 3

- 0 Femme de 65 ans
- 0 Référée par l'optométriste qu'elle a consulté initialement
- 0 Sx visuels typiques en progression
  - 0 Zig Zag colorés hémichamp droit, 2 yeux
  - 0 Suivis d'un léger engourdissement de la main droite partant des doigts vers le coude
- 0 Examen optométrique normal
- 0 Examen neurologique normal
- 0 Bilan?

# Suite du cas

- 0 CT scan cérébral normal
- 0 Doppler carotidien normal

Ou encore

- 0 Doppler carotidien montre une sténose de 85% à gauche

# Aura et ICT

	Aura	ICT
Patient	Puberté, jeune adulte	Plus âgé Facteurs risque vasculaire
Progression	Evolue lentement	Soudain
Durée	< 1h (20-30 min typique)	En général <60 min
Relation avec la céphalée	Précède souvent la céphalée	Non spécifique
Symptômes visuels	99% des auras Sx POSITIFS Binoculaire	% des ICT Sx NÉGATIFS Monoculaire
Symptômes sensori-moteurs	Associés à sx visuels, en séquence progressive	Fréquents, sans sx visuels
Fréquence	Multiples stéréotypés Tempête d'auras	Un épisode ou plusieurs différents (embolies)

# Les accompagnements migraineux selon Fisher

- 0 Sx visuels évocateurs, scintillants
- 0 Progression d'un symptôme visuel ou sensitif
- 0 Survenue en séquence des sx
- 0 Durée de 15 à 25 minutes
- 0 Plusieurs épisodes, parfois en rafale
- 0 Évolution bénigne

# Aura sans céphalée dans l'étude Framingham

- 0 2110 sujets, questionnaire ciblé sx visuels
- 0 186 au total: AVC, ICT, ophtalmo, inconnu etc
- 0 1,2% dx migraineux (n=26)
- 0 Age moyen 56 ans, 65% femmes
- 0 42% sans hx de céphalée
- 0 60% jamais avec céphalée
- 0 Durée 15-60 min (50%) ou moins (27%)
- 0 >10 épisodes chez 70% des sujets

# Quel est le pronostic?

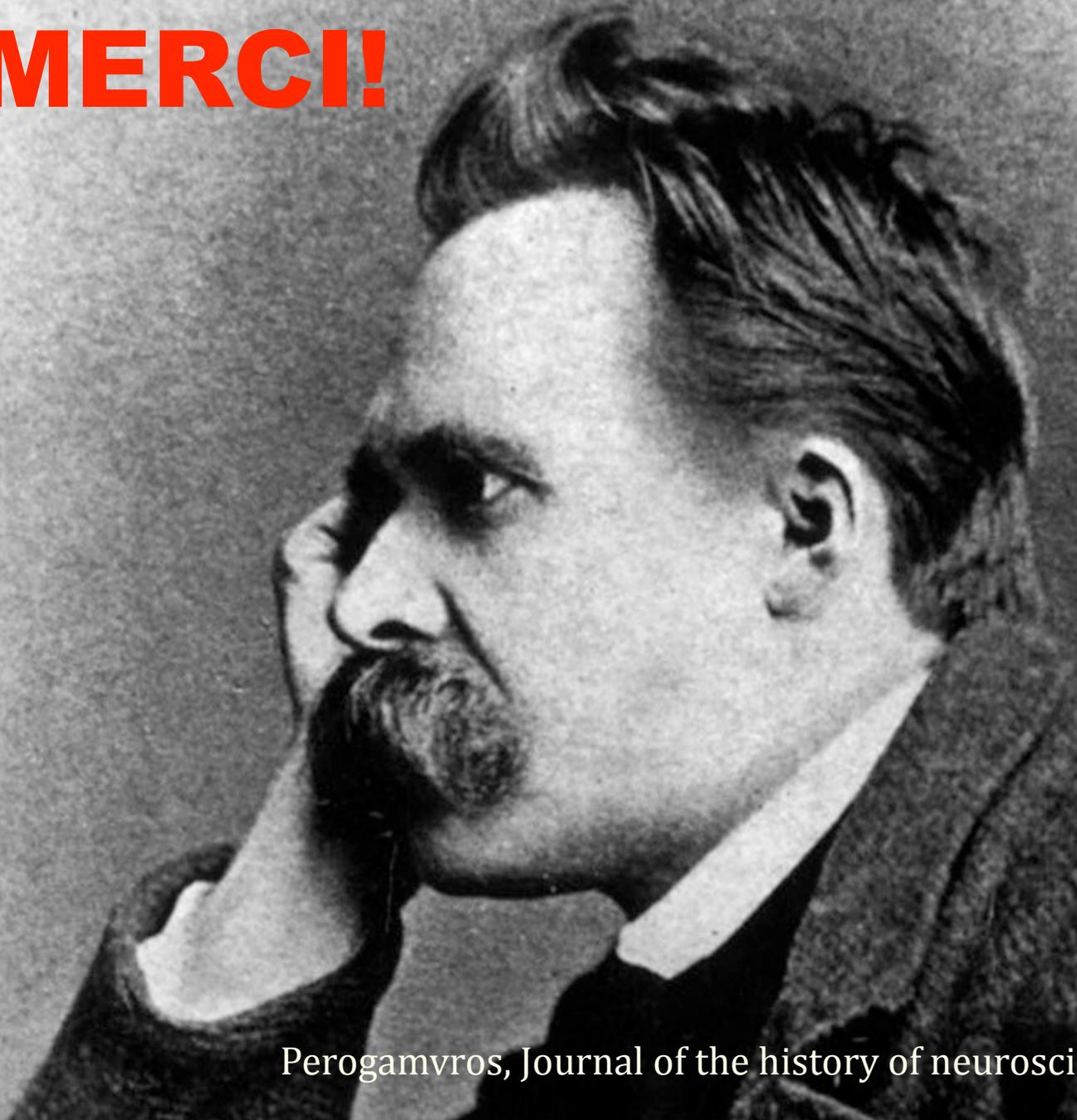
- 0 Sont-ils plus à risque d'AVC?
- 0 Doit-on investiguer ces patients?
- 0 Doit-on débiter l'aspirine?

	Dennis JNNP 1992	Wijman Stroke 1998	Tuna October 2013 abstract
N patients Durée suivi	50/50 Moyenne 4,5 ans	26/87	158 90j et plus
Risque AVC/vasc (aura)	2%	11,5%	1,2% 1.1%/ptXan
Risque AVC/vasc (ICT)	10%	33%	Aura/ICT HR 0,23
Risque population	NA	13%	0,4%/ptXan NS

# Concepts à retenir

- 0 L'aura peut-être déclenchée de multiples façons
- 0 Certaines céphalées secondaires, surtout vasculaires, se présentent avec des auras
- 0 La migraine avec aura est plus héritable
- 0 Il y a également des loci associés à la migraine sans aura
- 0 L'hyperexcitabilité corticale migraineuse n'entraîne pas nécessairement des auras
- 0 Les auras sans céphalée sont un phénomène fréquent sur lequel nous savons peu de choses
- 0 Les auras sans céphalée semblent avoir un pronostic favorable
- 0 L'aura n'est pas uniquement un phénomène migraineux

**MERCI!**



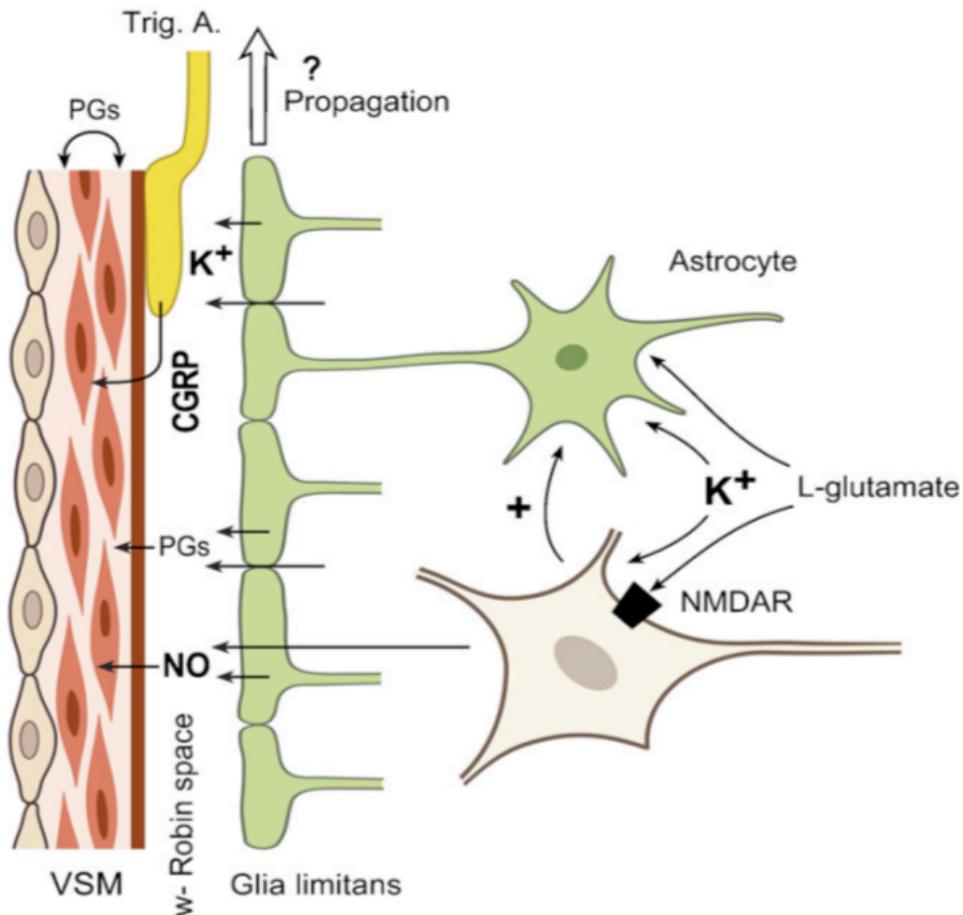
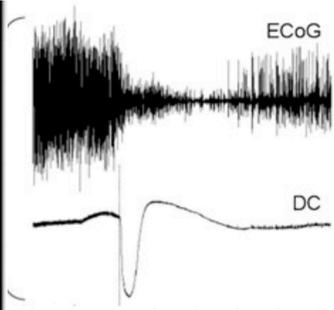
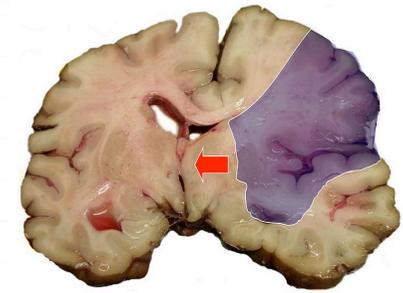
Perogamvros, Journal of the history of neuroscience 2013

# Migraine et aura: données

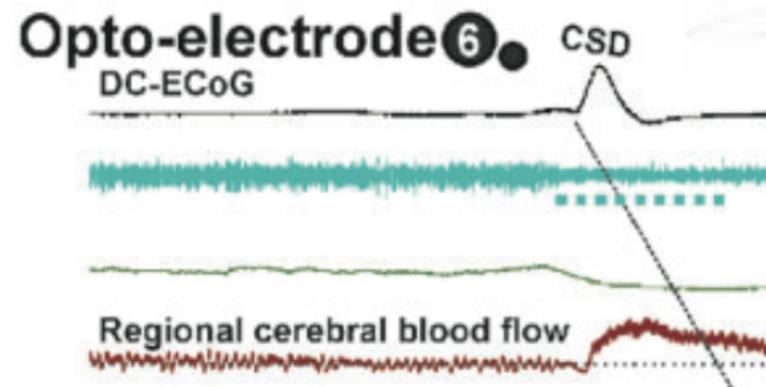
Fait	Données observationnelles	Conclusion
Sex ratio F/M	MO 2.7 MA 1.14 Russell 1999 MO 5.5 MA 1.66 Rasmussen 1995	MO ≠ MA
Coexistence	4% Russell 1996 13% Launer 1999 35% Kelman 2004	???
Aura sans céphalée chez pt avec MA	12% Alvarez 1960 44% Ziegler 1990, Sjaastad 2006 6% Stang 1992 30% Kelman 2004 37% Eriksen 2004	Fréquent
Aura sans céphalée (population générale)	1% Rasmussen 1991 1.23% Wijman 1998	Pas rare

# La DCE cause l'AVC?

Busija, Prog Neurobiol 2009

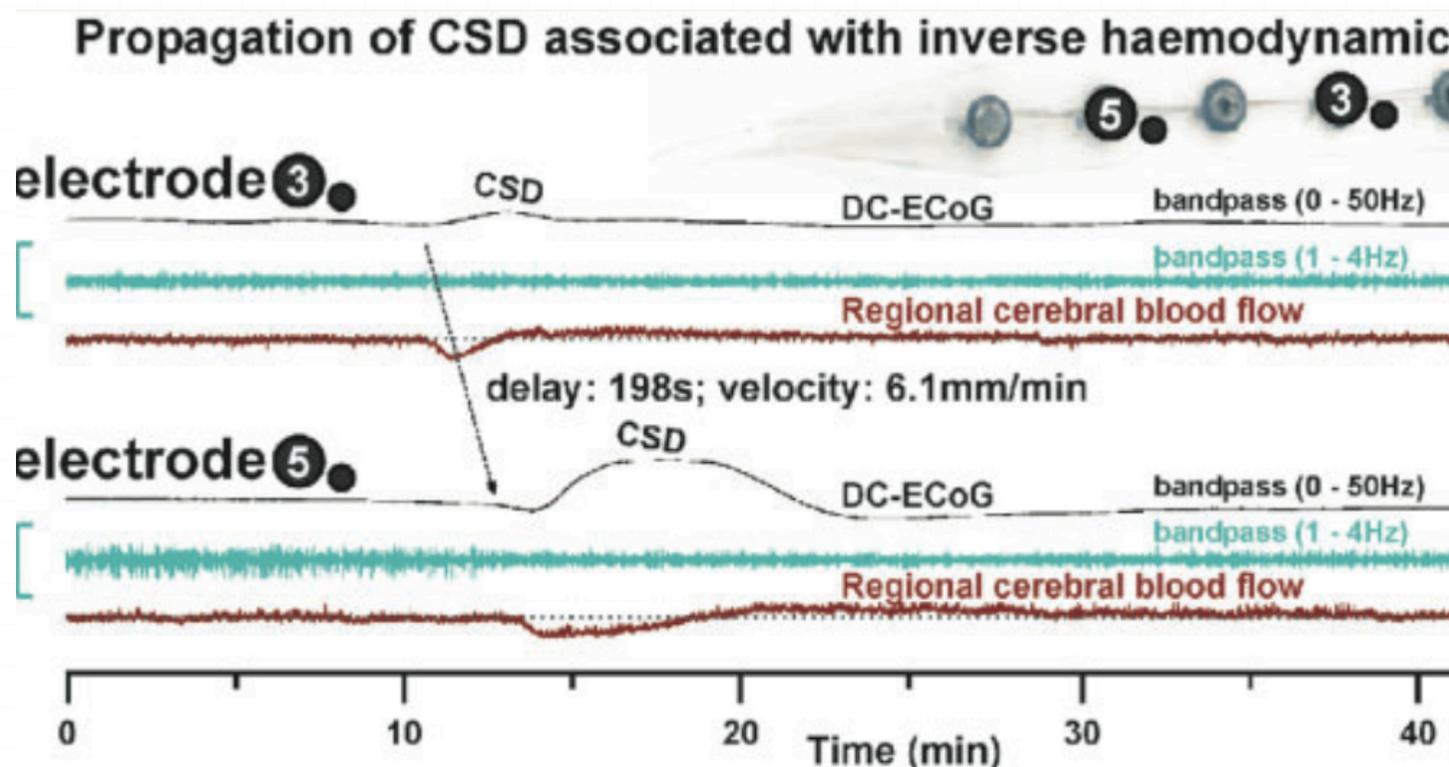


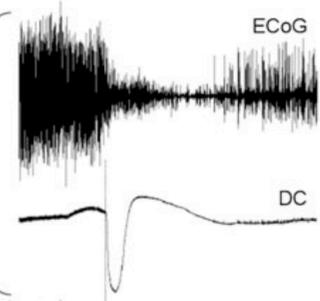
Réaction proportionnelle?  
Coupling neurovasculaire



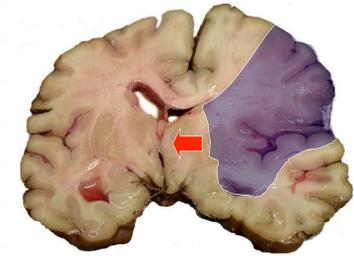
# La DCE in vivo chez l'humain: Perte du couplage en situation pathologique

Dreier, Brain 2009, patients avec HSA





# La DCE cause l'AVC?



- 0 Baisse du flot sanguin
  - 0 (Lauritzen 1983, Sanchez Del Rio Cephalalgia 1999)
- 0 Besoins en glucose non comblés
  - 0 (Hashemi J Cereb Blood Flow 2009)
- 0 Extraction O<sub>2</sub> augmentée
  - 0 (Friberg Stroke 1994, Piilgaard J Cereb Blood Flow 2009)

Réaction du cortex humain sain à la DCE: INCONNU  
Pathophysio de l'oligémie chez le migraineux:  
INCONNUE