
1

Épidémiologie de la migraine

P. HENRY, C. TZOURIO
avec la collaboration de V. Dousset et P. Michel

Ce chapitre se décompose en trois parties. Dans la première, nous verrons l'estimation de la prévalence de la migraine en France dans une étude basée sur les critères de l'International Headache Society. La deuxième partie traitera de l'épidémiologie analytique, c'est-à-dire de l'étude des facteurs de risque. Ce terme peut paraître impropre dans une pathologie comme la migraine et doit se comprendre au sens strict comme l'étude des facteurs influençant le risque d'observer une migraine, par exemple, le sexe ou l'âge. Enfin, une troisième partie, inhabituelle en épidémiologie, sera consacrée aux pathologies associées à la migraine. Cette partie se justifie par l'abondance de la littérature sur ce thème, concernant des pathologies aussi diverses que les accidents vasculaires cérébraux, l'épilepsie ou la dépression. Ces études d'association sont soumises à de nombreux biais potentiels qui seront discutés. Mais elles sont aussi les plus intéressantes par les hypothèses qu'elles génèrent et les pistes physiopathogéniques qu'elles permettent d'envisager.

Prévalence de la migraine

Problèmes méthodologiques généraux

Les taux de prévalence de la migraine retrouvés dans la littérature avant 1988 sont très disparates, compris entre 3,1 % et 26 %. Ces différences s'expliquent par les différents modes de sélection des populations étudiées et la plus ou moins grande précision des critères diagnostiques utilisés. Les études réalisées dans des structures spécialisées dans le domaine des céphalées sont probablement les plus satisfaisantes sur le plan de la qualité du diagnostic mais elles concernent des échantillons de population très sélectionnés. Les études réalisées en population générale sont moins exposées au biais de sélection mais les études publiées avant 1988 se fondaient sur les critères imprécis du Ad Hoc Committee (Ad Hoc Committee on the classification of Headache 1962).

La publication de la classification et des critères diagnostiques des céphalées établie par les experts de l'International Headache Society (Headache Classification Committee of the International Headache Society 1988) a permis de se référer à des critères homogènes reconnus par la communauté scientifique internationale. L'ensemble des travaux publiés depuis cette date se réfèrent à ces critères diagnostiques, ce qui leur confère une homogénéité certaine. Une méta-analyse, portant sur 24 études, publiée récemment par Stewart et coll. (1995), montre la remarquable stabilité des taux de prévalence retrouvés dans les différentes études utilisant ces critères, quels que soient par ailleurs les moyens d'enquête mis en œuvre.

Dans ces diverses études épidémiologiques, seules peuvent être retenues celles qui ont été pratiquées en population générale, puisque il apparaît clairement que plus de la moitié des céphalalgiques ne consultent jamais leur médecin pour ce symptôme (Rasmussen *et al.* 1992 ; Michel *et al.* 1996). Ces études en population générale se heurtent cependant à des obstacles notables : coût de ces études, représentativité de l'échantillon étudié, nécessité d'un taux de réponse suffisant, modalités de l'enquête. Idéalement, celle-ci devrait être faite, une fois la population sélectionnée, par des spécialistes des céphalées utilisant des critères précis faisant l'objet d'un consensus unanime. Pour des raisons évidentes, de telles modalités ne peuvent être mises en œuvre facilement. Les études pratiquées par enquêtes téléphoniques et auto-questionnaires laissent planer un doute sur la bonne compréhension des questions posées et laissent libre cours à la subjectivité du sujet interrogé. L'utilisation d'enquêteurs spécialisés permet probablement de diminuer ces biais.

Compte tenu des inconvénients propres à chaque méthode, il nous apparaît qu'une première étape de sélection est possible par téléphone ou auto-questionnaire (Michel *et al.* 1993) et qu'ensuite il est souhaitable d'utiliser des enquêteurs spécialisés, formés aux études épidémiologiques, de manière à combiner l'avantage des études portant sur de larges populations (Henry *et al.* 1992) et l'intérêt d'une étude clinique suffisamment fine (Russell *et al.* 1995).

Prévalence de la migraine en France

Méthodologie utilisée

Notre étude (Henry *et al.* 1993) repose sur un échantillon de 4 204 sujets représentatifs de la population française de plus de 16 ans, dont 35 % s'est déclarée céphalalgique. Ces sujets ont été soumis, par des enquêteurs spécialisés ayant eu une information sur la migraine, à un questionnaire diagnostique permettant d'identifier les principales caractéristiques de leurs maux de tête. Celles-ci ont été traitées selon un algorithme diagnostique basé sur les critères de l'IHS et permettant un diagnostic automatisé de migraine. Une étude

préalable nous avait permis d'établir la validité de notre outil diagnostique pour les études épidémiologiques en population générale, avec une sensibilité de 95 %, une spécificité de 78,5 %, une valeur prédictive positive de 87,5 % et une valeur prédictive négative de 93,5 %.

Résultats d'ensemble

Le taux de prévalence de la migraine en France est de 12,1 %, ce taux variant bien entendu en fonction du sexe et de l'âge. Il est de 6,1 % chez les hommes et de 17,6 % chez les femmes, avec un ratio femmes/hommes de 3,84.

Les variations de prévalence en fonction de l'âge se font parallèlement dans les deux sexes, la prévalence maximale se situant entre 30 et 39 ans (Fig. 1-1). La distribution du taux de prévalence n'est pas significativement différente selon les régions (Fig. 1-2). La prévalence de la migraine selon la profession varie considérablement même après standardisation. Les taux les plus faibles sont rencontrés chez les ouvriers non qualifiés tandis que la prévalence la plus forte est trouvée chez les instituteurs et les infirmières (Tableau 1-1).

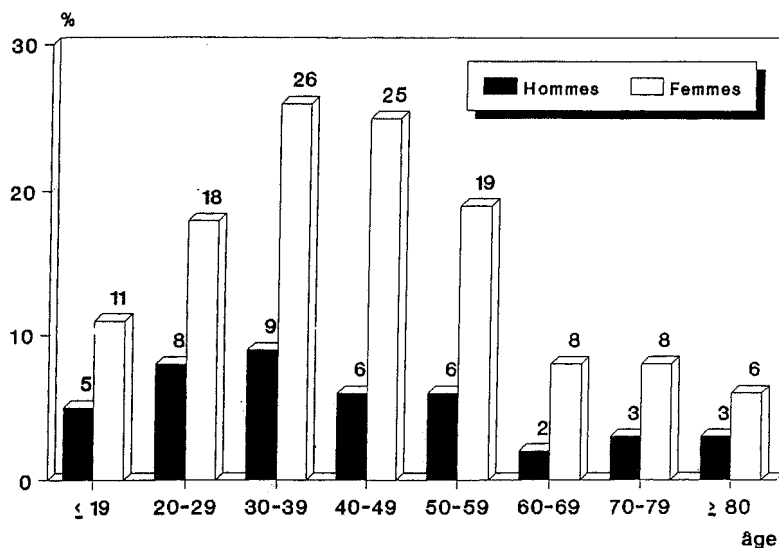


Fig. 1-1 Prévalence estimée de la migraine en France en 1989, en fonction de l'âge et du sexe.

Caractéristiques cliniques des crises

La durée des crises est relativement courte, entre 2 et 6 heures, chez la moitié des migraineux, cette durée étant vraisemblablement raccourcie sous l'effet

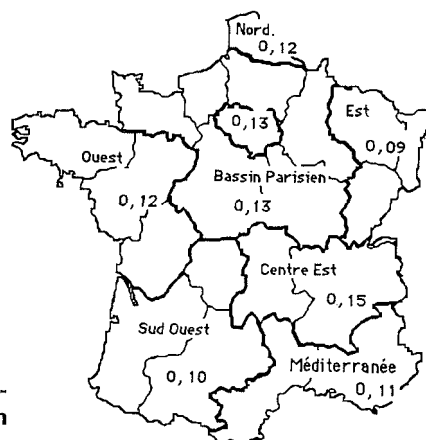


Fig. 1-2 Taux de prévalence estimée, standardisé sur le sexe et l'âge, de la migraine en France en 1989.

Tableau 1-1 Prévalence de la migraine en fonction de la profession (n = 340, résultats en %) et par ordre croissant

Profession	Prévalence (%)
Ouvriers non qualifiés	7,6
Ouvriers agricoles	9,0
Étudiants	10,6
Employés de commerce	10,8
Personnel de services directs aux particuliers	11,0
Ouvriers qualifiés	11,1
Cadres d'entreprise	11,4
Techniciens	11,7
Agriculteurs exploitants	12,2
Employés administratifs d'entreprise	12,6
Employés civils et agents de services de la fonction publique	14,5
Autres employés	15,4
Professions intermédiaires et administratives de la fonction publique	15,7
Professions intermédiaires	15,7
Professions intellectuels et artistiques	16,7
Artisans	17,5
Commerçants	17,5
Professions intermédiaires et commerciales des entreprises	19,6
Professions intermédiaires de la santé et du travail social	21,0
Instituteurs	24,4

d'un traitement symptomatique. Un quart des migraineux ont des crises de 24 heures et 10 % relèvent une durée de 48 heures. La durée des crises n'apparaît pas franchement différente, qu'il s'agisse d'hommes ou de femmes (Fig. 1-3).

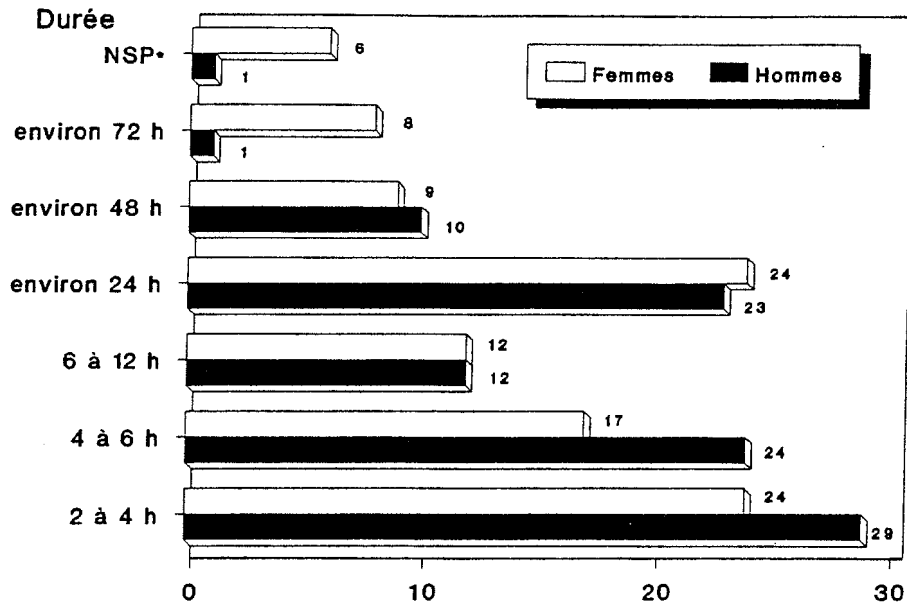


Fig. 1-3 Durée des crises, en fonction du sexe, chez 340 migraineux, en France en 1989.

La fréquence des crises est le plus souvent d'une par mois, particulièrement chez la femme du fait du rythme menstruel. Pour les trois quarts des migraineux, la fréquence est comprise entre une crise par semaine et une crise par mois. Environ 10 % des migraineux ont plusieurs crises par semaine. Dans l'ensemble, les femmes ont des crises plus fréquentes que les hommes (Fig. 1-4).

L'intensité des crises est vécue comme forte ou très forte pour environ 70 % des migraineux (Fig. 1-5). Dans l'ensemble, les femmes disent avoir des crises plus fortes que les hommes.

Le handicap rapporté par les migraineux est nettement supérieur à celui des autres céphalalgiques (Henry *et al.* 1993), les femmes migraineuses étant plus gênées que les hommes. Les mêmes résultats sont observés dans les études de qualité de vie des migraineux (Michel *et al.* 1997). Une exploration extensive du retentissement de la maladie semble indiquer que le déterminant majeur de gêne pendant les crises est représenté par l'existence de vomissements. En

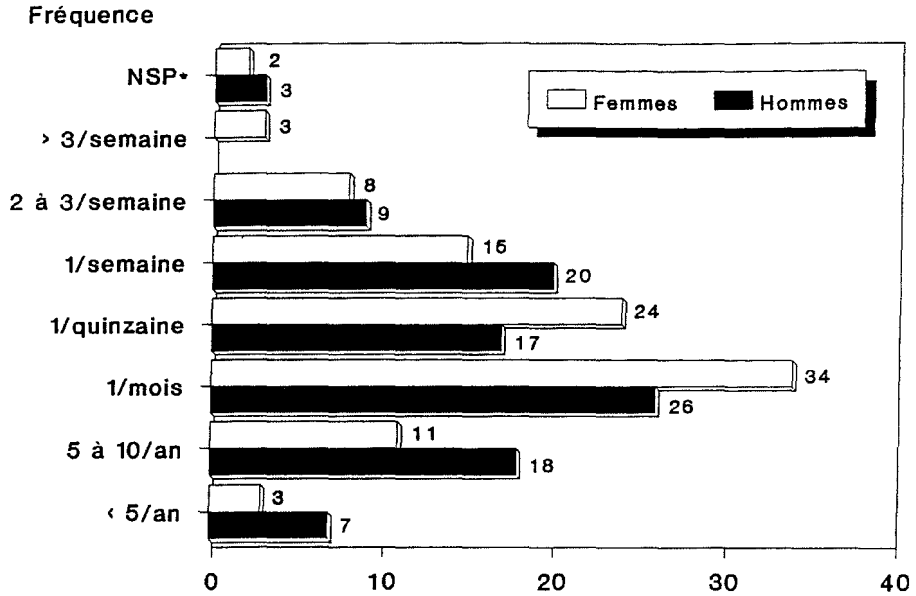


Fig. 1-4 Fréquence des crises, en fonction du sexe, chez 340 migraineux, en France en 1989.

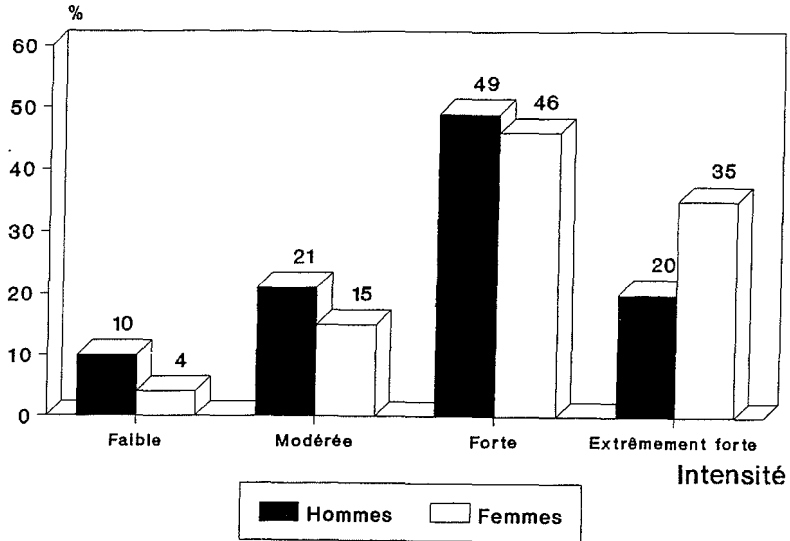


Fig. 1-5 Intensité des crises ressenties par 340 migraineux, en fonction du sexe, en France en 1989.

dehors des crises, les migraineux sont essentiellement gênés par des difficultés relationnelles et par des conduites d'évitement des facteurs déclenchants.

Discussion

Depuis l'utilisation des critères IHS de la migraine, les résultats des études de prévalence sont remarquablement homogènes, quelle que soit la méthodologie utilisée pour le recueil de l'information (Stewart *et al.* 1995) : 12 % de prévalence globale, 6 % chez les hommes, 15 à 18 % chez les femmes, les taux de prévalence les plus élevés se situant entre 30 et 40 ans.

La prévalence de la migraine avec aura par rapport à la migraine sans aura est diversement appréciée du fait de la difficulté clinique à faire décrire les symptômes de l'aura. La plupart des études font état d'environ 30 % de migraine avec aura par rapport à la population migraineuse globale (Rasmussen et Breslau 1993), ce résultat nous paraissant surestimé.

La plupart des études s'appuyant sur les critères diagnostiques de l'IHS font l'impasse sur une population importante se plaignant de céphalées dont les caractéristiques s'écartent de deux critères, ou plus, de la définition de l'IHS mais où le diagnostic de migraine ne peut être exclu. Ce groupe que nous avons appelé les migraineux possibles, représente 10,5 % de la population céphalalgique. Notre expérience clinique nous laisse penser qu'il s'agit de sujets ayant simultanément ou successivement des accès migraineux et d'autres variétés de céphalées, en particulier des céphalées de tension. Cette population pose le problème du continuum possible entre la migraine et les céphalées de tension mais, en l'absence de critère biologique de la migraine, il est difficile d'aller plus loin dans la définition de ce groupe.

Facteurs de risque de la migraine

Le terme de facteur de risque peut paraître impropre dans une pathologie comme la migraine. Il doit se comprendre au strict sens épidémiologique de facteurs associés à la migraine. Les pathologies associées à la migraine seront traitées dans le paragraphe suivant.

Âge

Les études de prévalence de la migraine chez l'enfant sont relativement rares. Le travail de Mortimer et coll. (1992) fait état d'une prévalence de 3,7 à

4,9 %, comparable au travail de référence de Bille (1962). Il s'agit d'une enquête pratiquée en milieu de médecine générale, amenant à une sous-estimation. En effet, Abu-Arafeh et Russell (1994), sur une population d'enfants scolarisés entre 5 et 15 ans, font état d'une prévalence globale de 10,6 %. Cette prévalence augmente avec l'âge, avec une prépondérance masculine en dessous de 12 ans et féminine au-delà de 12 ans. Ces auteurs, se référant aux résultats de Bille (1962), pensent qu'au-delà de variations liées aux différences méthodologiques, la prévalence de la migraine chez l'enfant a augmenté ces trente dernières années.

L'incidence de la migraine avec aura atteint un pic à l'âge de 5 ans chez les garçons et de 12 à 13 ans chez les filles ; celle de la migraine sans aura a un pic d'incidence à 10-11 ans chez les garçons et à 14-17 ans chez les filles. Le pourcentage de migraines avec aura par rapport à celui de migraines sans aura apparaît élevé chez l'enfant : 3 pour 7 dans l'étude de Mortimer et coll. (1992), 3,5 pour 10 dans l'étude d'Abu-Arafeh et Russell (1994) ; néanmoins, il est difficile de savoir si ces chiffres représentent des patients ou des crises. Bille, en 1989, a suivi une cohorte d'enfants migraineux pendant 37 ans. 62 % des enfants migraineux n'avaient plus de crise en tant qu'adulte jeune, mais, après l'âge de 30 ans, seulement 40 % d'entre eux continuaient à ne pas avoir de migraine.

Plusieurs études ont montré que la prévalence de la migraine était maximale vers 30-40 ans et avait tendance à diminuer par la suite (Ziegler *et al.* 1977 ; Henry *et al.* 1992 ; Stewart *et al.* 1992). Cette diminution n'est pas d'interprétation facile puisque les sujets sont généralement interrogés sur l'existence d'une migraine au cours de toute leur vie (*lifetime prevalence*). On devrait donc observer une augmentation de la prévalence en fonction de l'âge. Diverses hypothèses ont été envisagées : biais de remémoration des femmes âgées qui oublieraient qu'elles ont été migraineuses ; amélioration de la connaissance de la migraine parmi les médecins et le grand public, faisant que le diagnostic est plus fréquemment posé chez les sujets jeunes actuellement que par le passé ; augmentation réelle de la prévalence de la migraine chez les sujets jeunes liée à des facteurs d'environnement tels que pollution, modifications des habitudes alimentaires, stress, etc.

Sexe

La prépondérance féminine de la migraine a été mise en évidence dans toutes les études, avec un ratio femme/homme allant de 2 à 4 (Rasmussen *et al.* 1991 ; Henry *et al.* 1992 ; Stewart *et al.* 1992). Cette prédominance féminine et la survenue fréquente, voire élective, de crises de migraine au début de la période menstruelle sont généralement interprétées comme étant directement liées à des facteurs hormonaux. Le rôle des contraceptifs oraux dans la

migraine semble cependant peu clair dans une littérature, il est vrai, quasi inexistante. Ces aspects seront traités dans le chapitre 2 consacré à la clinique.

Antécédents familiaux

Des analyses de ségrégation ont montré que le risque de migraine était augmenté chez les proches au premier degré d'un migraineux. Ces aspects seront traités dans le chapitre 4 consacré à la génétique.

Race

Le problème de la variation de prévalence selon les races a été évoqué par différents auteurs (Rasmussen et Breslau 1993) avec des résultats contradictoires, certains trouvant des taux plus faibles, en particulier en Chine, d'autres des taux comparables aux études pratiquées dans le monde occidental. Un récent travail de Stewart et coll. (1996) a comparé la prévalence de la migraine chez des Américains d'origine caucasienne, africaine ou asiatique. Chez les femmes, la prévalence est plus élevée chez les Caucasiennes (20,4 %) que chez les Noires (16,2 %), le taux le plus faible étant retrouvé chez les Américaines d'origine asiatique (9,2 %). Une distribution comparable est retrouvée chez les hommes (8,6 %, 7,2 % et 4,2 %). Ces résultats n'ont pas d'explication univoque : ils peuvent être expliqués par des facteurs environnementaux comme les facteurs alimentaires ou par des facteurs génétiques.

Catégorie socioprofessionnelle

Selon une croyance ancienne, la migraine serait l'apanage des classes socio-professionnelles élevées. Les quelques études ayant abordé l'analyse de la prévalence en fonction des revenus ont montré qu'il n'en était rien. En particulier, l'étude récente de Stewart et coll. (1992) a montré que la migraine était plus fréquente chez les sujets ayant des revenus faibles. Les hypothèses avancées par les auteurs sont celles du stress, d'une mauvaise alimentation, voire d'une sélection sociale due à la migraine. Selon cette dernière hypothèse, les migraineux, gênés par leur maladie, feraient de moins bonnes études et auraient donc accès à des métiers moins rémunérateurs que les non-migraineux. Il faut considérer ces résultats avec une certaine prudence : le taux de non-participation était très élevé dans cette étude (37,6 %) et le diagnostic de migraine était fait à partir d'un autoquestionnaire dont les qualités méthodologiques n'ont pas été évaluées. D'autre part, des études sur des populations à très faibles revenus, comme en Chine, ont montré une

faible prévalence. Il semble donc ne pas exister de relation simple entre catégorie socioprofessionnelle et risque de migraine.

Tabac

Le rôle du tabac dans la migraine a été peu étudié et par des études antérieures à la parution des critères de l'IHS (Markush *et al.* 1975 ; Volans et Castleden 1976). Volans et Castleden se sont intéressés à la consommation tabagique de cent sujets consultant pour la première fois pour céphalées dans un centre spécialisé sur la migraine. Il y avait autant de consommateurs de tabac chez les migraineux que chez les sujets souffrant de céphalées de tension. D'autre part, environ deux-tiers des participants déclaraient que le tabac n'avait aucune influence sur leurs céphalées. Dans l'étude de Markush et coll. (1975), 451 femmes de 15 à 44 ans ont été interrogées sur leurs céphalées et leur consommation de tabac. Les femmes qui ne fumaient pas étaient moins sujettes aux céphalées. Cependant, cette relation était faible et les femmes non migraineuses étaient, dans cette étude, significativement moins éduquées, ce qui peut interagir sur leur attitude face au tabac. En conclusion, il n'existe pas de données permettant d'incriminer le rôle du tabac dans la migraine.

Pathologies associées à la migraine

L'association entre deux pathologies est un phénomène relativement fréquent en médecine et dont la mise en évidence peut avoir des conséquences importantes. Elle peut aider à générer des hypothèses physiopathogéniques sur l'une ou l'autre des pathologies impliquées, elle peut être une aide au diagnostic, elle peut orienter la prise en charge thérapeutique, elle peut enfin aider à la mise en place de mesures préventives sur un groupe de sujets.

Aspects méthodologiques des études d'association

De nombreuses études ont été consacrées à l'association entre la migraine et d'autres pathologies, et il serait fastidieux d'en dresser le catalogue complet. Un grand nombre de ces associations ont été décrites à partir d'une seule étude, parfois de petite taille, et certaines n'ont jamais été confirmées. Plusieurs explications, non mutuellement exclusives, peuvent être avancées pour expliquer l'abondance de cette littérature.

- La migraine est une pathologie fréquente et sa présence en conjonction avec une autre pathologie peut être le fait du simple hasard, même chez

plusieurs patients. Seules des études bien conduites sur le plan méthodologique peuvent permettre de préciser l'existence et la force de l'association observée.

- Les céphalées sont un symptôme de très faible spécificité et peuvent accompagner de nombreuses pathologies neurologiques et non neurologiques. En l'absence de critères de diagnostic précis ou si des critères précis sont appliqués de façon peu rigoureuse, le diagnostic de migraine peut être fait par excès ou par défaut. Ceci est particulièrement à craindre dans les études cas-témoins quand la personne qui interroge les patients connaît l'hypothèse testée et le statut du patient qu'il interroge. Il peut alors involontairement surestimer la fréquence de la migraine chez les cas en interrogeant ceux-ci de façon plus approfondie que les témoins (*biais d'interrogatoire*). On peut se prémunir partiellement de ce biais en utilisant des questionnaires structurés où les contraintes données à l'interrogateur sont plus ou moins fortes, allant parfois jusqu'à la formulation mot-à-mot des questions à poser aux patients. On peut également faire en sorte que l'interrogateur ne soit pas au courant de l'hypothèse testée ou du statut du patient qu'il interroge.
- Certaines pathologies ayant été associées à la migraine par le passé peuvent être recherchées plus attentivement chez des patients migraineux que chez d'autres (*biais de suspicion diagnostique*). Là aussi, seule une démarche codifiée et systématique peut permettre de limiter l'importance de ce biais.
- Certains patients porteurs d'une affection donnée et d'une migraine peuvent être adressés préférentiellement dans certains centres spécialisés parce que l'on considère que les céphalées présentées par ces patients sont un symptôme de gravité, ou sont source de complexité diagnostique. Les études réalisées à partir de ces centres peuvent alors mettre en évidence une association entre cette affection et la migraine par simple sélection des patients (*biais de sélection*).
- Les patients, surtout ceux atteints par une affection neurologique, peuvent être amenés à faire un effort pour se souvenir avec plus de précision de leurs problèmes médicaux. Ils peuvent ainsi être des meilleurs observateurs des caractéristiques de leurs céphalées et aider à faire le diagnostic de migraine plus fréquemment que des témoins moins motivés (*biais de remémoration*).

Des biais de participation sont également à rechercher dans le cas d'une maladie fréquente et invalidante comme la migraine, en particulier dans le groupe des témoins. Par exemple, si par maladresse l'étude est affichée comme portant sur les céphalées, les témoins céphalalgiques peuvent être tentés de participer plus fortement que des témoins non céphalalgiques (*biais de recrutement*). Alternativement, des témoins migraineux peuvent être susceptibles de refuser de participer à une étude de recherche clinique du fait de leur migraine et donc faire que la fréquence de la migraine soit sous-estimée chez les témoins (*biais de non-participation*).

Un grand nombre des biais que nous venons d'évoquer concernent surtout les études cas-témoins. Les études de cohorte pourraient permettre de répondre dans de meilleures conditions aux questions posées mais elles sont onéreuses par le nombre de sujets qu'elles concernent et par leur durée. Elles sont donc rares dans la littérature sur la migraine (Buring *et al.* 1995 ; Merikangas *et al.* 1997).

Exemples de pathologies associées à la migraine

Malgré les limitations évoquées ci-dessus, certaines associations entre la migraine et une autre pathologie ont été retrouvées par plusieurs équipes travaillant dans des conditions et sur des échantillons différents. On peut donc penser que ces associations sont réelles, tout en gardant à l'esprit que certains des biais évoqués plus haut sont des biais puissants et peuvent concerner l'ensemble des études portant sur une association donnée. Les pathologies qui ont souvent été associées à la migraine sont : l'hypertension artérielle (Markush *et al.* 1975 ; Ziegler *et al.* 1977 ; Cooper *et al.* 1989 ; Merikangas et Fenton 1994) ; l'épilepsie (Andermann et Andermann 1987 ; Ottman et Lipton 1994) ; les infarctus cérébraux (Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women 1975 ; Henrich et Horwitz 1989 ; Tzourio *et al.* 1993 ; Buring *et al.* 1995 ; Lidegaard 1995 ; Tzourio *et al.* 1995 ; Carolei *et al.* 1996) ; et certaines pathologies psychiatriques comme la dépression et l'anxiété (Merikangas *et al.* 1990 ; Breslau *et al.* 1991 ; Breslau et Davis 1993 ; Breslau *et al.* 1994). Chez l'enfant, l'association avec le mal des transports, l'atopie (asthme, eczéma, rhinites) et le somnambulisme a souvent été rapportée mais non formellement prouvée.

Migraine et psychopathologie

La dépression, l'anxiété, les attaques de panique ont été associées à la migraine (Merikangas *et al.* 1990 ; Breslau *et al.* 1991 ; Breslau et Davis 1993 ; Breslau *et al.* 1994). Les associations décrites sont fortes mais le nombre d'études ayant traité cet aspect est limité. Cette partie sera traitée dans le chapitre consacré à la clinique (voir p. 77).

Migraine et pathologie vasculaire

Hypertension artérielle

La suspicion d'une association entre migraine et HTA a très probablement pour origine le tableau clinique dramatique de l'encéphalopathie hypertensive et de la toxémie gravidique : dans ces pathologies, des chiffres tensionnels élevés sont associés à des céphalées qui sont au premier plan de la symptomatologie. Une réelle croyance en cette association s'est installée dans le corps

médical et, bien que les premières études négatives soient maintenant relativement anciennes (Waters 1971 ; Weiss 1972), un des tout premiers gestes médicaux devant une céphalée est toujours de prendre la tension artérielle. On peut donc faire l'hypothèse que le dépistage de l'hypertension artérielle est fait avec un soin particulier chez les patients consultant pour des céphalées.

A l'échelle d'une enquête épidémiologique, cette attitude systématique peut être responsable d'un biais de suspicion diagnostique (voir ci-dessus) et faire croire que l'hypertension artérielle est plus fréquente chez les patients se plaignant de céphalées. Une étude sur l'association devrait donc comprendre une mesure systématique de la pression artérielle et ne pas se contenter du simple interrogatoire sur les antécédents (Tableau 1-II). Curieusement, seules trois des principales études comprenaient une mesure des chiffres tensionnels (Waters 1971 ; Weiss 1972 ; Cooper *et al.* 1989). Sur ces trois études, deux ne montrent pas d'association entre migraine et HTA (Waters 1971 ; Weiss 1972) et la dernière ne peut être retenue du fait de son imprécision et de l'absence de toute analyse statistique (Cooper *et al.* 1989).

Les données les plus convaincantes viennent de la US Health Examination Survey, dans laquelle 6 672 sujets de 18 à 79 ans ont été interrogés sur leurs céphalées via un questionnaire et leur tension artérielle, mesurée. Il n'y avait aucune relation entre la fréquence des céphalées et le niveau de pression artérielle systolique ou diastolique (Weiss 1972).

En conclusion, l'hypertension artérielle modérée n'est pas un facteur de risque important de céphalées. Il n'en est peut-être pas de même quand les chiffres tensionnels sont très élevés, mais les données sont encore fragmentaires et ne permettent pas d'affirmer l'existence d'une association.

Pathologie coronarienne

Les données sur l'association entre migraine et pathologie coronarienne sont relativement contradictoires. Dans l'étude du Collaborative Perinatal Project portant sur des femmes de 15 à 45 ans consultant pour une prise en charge obstétricale (Chen *et al.* 1987), 508 migraineuses – selon les critères du Ad-Hoc Committee – étaient comparées à 3 192 non-migraineuses. Le risque de maladie coronarienne était multiplié par 3,4 chez les migraineuses mais la différence entre migraineuses et non-migraineuses n'était significative que dans le groupe des femmes noires consommatrices de tabac. Une étude de cohorte (Kaiser Permanent Medical Care Program) incluant 79 588 sujets suivis entre 1971 et 1987 a mis en évidence une augmentation de la fréquence des douleurs thoraciques chez les migraineux mais sans augmentation du risque d'infarctus du myocarde (Sternfeld *et al.* 1995). Une autre étude de grande taille, basée sur la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) a apporté des conclusions différentes (Merikangas et Fenton 1994). Dans cette étude, 12 220 sujets de 25 à 74 ans sélectionnés aléatoirement ont été suivis depuis 1971. Le risque d'infarctus du myocarde chez les

Tableau 1-II Migraine et HTA : principales études

Étude	Patients	Diagnostic de migraine	Diagnostic HTA	Relation migraine-HTA
• Waters WE BMJ 1971	1 838 sujets en population générale	Interrogatoire validé sur la migraine	Médecin ne connaissant pas les antécédents de céphalées	Non ni sur la TA moyenne ni sur la fréquence des hypertendus chez les migraineux et les non-migraineux
• Weiss NS NEJM 1972	6 672 sujets 18 à 80 ans en population générale	Autoquestionnaire	Médecin	Non même pourcentage de céphalalgiques dans les différents groupes de TA
• Markush <i>et al.</i> Neurology 1975	451 femmes 15-44 ans	Interrogatoire sur la migraine	Antécédents d'HTA	Oui 51,5 % des hypertendues 21,3 % des normotendues
• Ziegler <i>et al.</i> Neurology 1977	1 809 sujets non représentatifs (congrégations religieuses et organisations professionnelles)	Autoquestionnaire	Antécédents d'HTA	Oui chez les femmes 25 à 39 ans 12,4 % des céphalées sévères 4,8 % des non ou peu céphalalgiques
• Chen <i>et al.</i> Arch Neurol 1987	508 migraineuses 15-45 ans et 3 192 témoins dans le cadre d'une consultation prénatale	Autoquestionnaire	Antécédents d'HTA	Non 2,6 % des migraineuses 2,2 % des non-céphalalgiques
• Cooper <i>et al.</i> J Hum Hypertens 1989	11 710 patients suivis en médecine générale pour un essai thérapeutique	Autoquestionnaire	Médecins participant à l'essai	Oui (pas d'analyse statistique)

migraineux était de 1,8 [1,4 ; 2,3] et celui d'angine de poitrine était de 1,9 [1,4 ; 2,4]. Cependant, le diagnostic de migraine et des pathologies cardiaques n'était obtenu, dans cette étude, que par un simple questionnaire sur les antécédents, sans aucun contrôle de l'information. Ainsi, était considéré comme migraineux tout sujet chez lequel un médecin avait fait ce diagnostic. Cette méthode génère, bien évidemment, des biais de classification en ce qui concerne le diagnostic de migraine et celui de pathologie coronarienne. Ce type de biais, s'il n'est pas systématique, a pour seul inconvénient de sous-estimer la force de l'association. Cependant, des biais systématiques peuvent également être présents. Nous en citerons un, potentiellement majeur, qui est celui de l'accès aux soins : les migraineux consultent peu et l'on peut faire l'hypothèse que les migraineux chez lesquels le diagnostic de migraine a été

posé ont un meilleur accès aux soins que les autres. Ce meilleur accès aux soins a pour conséquence une meilleure reconnaissance des pathologies qu'ils pourraient présenter, comme l'infarctus du myocarde ou l'angine de poitrine, créant ainsi l'impression d'une association entre ces pathologies et la migraine. L'existence de biais systématiques de ce type peut être suspectée au vu de l'ensemble des résultats de cette étude : toutes les pathologies testées étaient uniformément associées à la migraine, avec des risques proches de 2, et sans cohérence globale (par exemple, l'hypertension artérielle et la pression artérielle basse étaient toutes deux associées à la migraine) (Tableau 1-III).

Tableau 1-III Association entre certaines pathologies et la migraine dans l'étude NHANES

Pathologies	Odds ratio	95 % CI
Infarctus du myocarde	1,8	1,4-2,3
Angine de poitrine	1,9	1,4-2,4
Pression artérielle basse	1,7	1,5-2,1
Accident vasculaire cérébral	1,7	1,2-2,3
Épilepsie	2,4	1,4-4,1
Colopathie fonctionnelle	2,3	1,8-2,9
Ulcère gastro-duodéal	2,2	1,9-2,6
Troubles respiratoires	2,0	1,7-2,3
Allergie	1,7	1,5-1,9
Hypertension artérielle	1,6	1,4-1,8

En conclusion, les problèmes méthodologiques que nous venons de décrire, le nombre limité des études et la variabilité des méthodes diagnostiques ne permettent pas de retenir actuellement l'existence d'une association entre migraine et pathologie coronarienne.

Infarctus cérébral

L'association entre migraine et infarctus cérébral est une de celles qui ont été le mieux étudiées. La principale raison de cet intérêt est l'existence d'infarctus migraineux, c'est-à-dire d'infarctus cérébraux survenant au cours d'une crise de migraine (Iglesias et Bousser 1990). Ces infarctus migraineux sont probablement beaucoup plus rares que ce que l'on a cru par le passé mais leur existence suggère que la migraine pourrait être un terrain favorisant pour la survenue d'un infarctus cérébral, même en dehors d'une crise de migraine.

Sur les huit études ayant analysé l'association entre migraine et infarctus cérébral, six sont des études cas-témoins et deux des études de cohorte (Tableau 1-IV). Les études de cohorte sont généralement considérées comme de bien meilleure qualité méthodologique que les études cas-témoins. En

Tableau 1-IV Principales études sur migraine et risque d'infarctus cérébral

Étude	Type d'étude	Patients	Critères IHS	Résultats	Commentaires
• CGSSYW JAMA 1975	Cas-témoins	140 femmes de 15 à 44 ans ayant un infarctus cérébral. 2 groupes de témoins appariés sur l'âge. Interview à domicile sur les céphalées.	Non	OR = 1,7 [1,2 ; 2,6] avec témoins de voisinage OR = 1,2 [0,8 ; 1,8] avec témoins hospitalisés	Absence de neuro-imagerie. Taux élevé de non-réponses (27 %). Absence de comparabilité des cas et des témoins. Recrutement rétrospectif.
• Henrich et Horwitz J Clin Epidemiol 1989	Cas-témoins	89 patients de 15 à 65 ans ayant un infarctus cérébral. 178 témoins appariés sur sexe, âge, race.	Non	OR = 1,8 [0,9 ; 3,6] OR = 2,6 [1,1 ; 6,6] pour la migraine de type « classic »	Petits effectifs dans les analyses par sous-groupes. Absence de comparabilité des cas et des témoins. Recrutement rétrospectif.
• Tzourio <i>et al.</i> BMJ 1993	Cas-témoins	212 patients de 15 à 80 ans ayant un infarctus cérébral. 212 témoins appariés sur le sexe, l'âge, les antécédents d'hypertension.	Oui	OR = 1,3 [0,8 ; 2,3] sur l'ensemble de l'échantillon OR = 4,3 [1,2 ; 16,3] chez les femmes de moins de 45 ans	Recrutement prospectif. Petits effectifs dans l'analyse du sous-groupe des femmes de moins de 45 ans (20 cas, 20 témoins). Interview face à face par un neurologue.
• Lidegaard Brit J Obst Gyn 1995	Cas-témoins	692 femmes de 15 à 44 ans ayant un infarctus cérébral. 1 584 témoins appariées sur l'âge.	Non	OR = 2,8 (P < 0,001. IC non disponible)	Diagnostic de migraine à partir d'un auto-questionnaire. Registre national des pathologies.
• Buring <i>et al.</i> Arch Neurol 1995	Cohorte	22 071 médecins américains mâles âgés de 40 à 84 ans suivis pendant 5 ans.	Non	RR = 2,0 [1,1 ; 3,6]	Auto-diagnostic de migraine.
• Tzourio <i>et al.</i> BMJ 1995	Cas-témoins	72 femmes de moins de 45 ans ayant un infarctus cérébral. 173 témoins appariés sur l'âge.	Oui	OR = 3,0 [1,5 ; 5,8] migraine sans aura OR = 6,2 [2,1 ; 18,0] migraine avec aura	Recrutement rétrospectif. Interview téléphonique par un neurologue.
• Carolei <i>et al.</i> Lancet 1996	Cas-témoins	308 patients de 15 à 44 ans ayant un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. 591 témoins appariés sur l'âge et le sexe.	Oui	OR = 1,9 [1,1 ; 3,1] sur l'ensemble de l'échantillon OR = 3,7 [1,5 ; 9] chez les femmes de moins de 35 ans OR = 8,6 [1 ; 75] pour la migraine avec aura	Recrutement prospectif.
• Merikangas <i>et al.</i> Arch Neurol 1997	Cohorte	12 220 sujets de 25 à 74 ans en population générale suivis pendant une dizaine d'années.	Non	RR = 2,8 [1,5 ; 5,4] à l'âge de 40 ans et diminuant en fonction de l'âge	Diagnostic de migraine et d'infarctus cérébral rapporté par le sujet.

effet, le recueil initial de l'information sur l'exposition – ici la migraine – est indépendant, par définition, de la survenue ultérieure d'un événement. Il n'existe donc pas de biais de remémoration, ni de biais d'interrogatoire, ni de biais de sélection. Malheureusement, comme souvent, ces études de très grande taille ne permettent pas d'avoir des renseignements précis sur l'exposition et sur la maladie. Dans la Physician Health Study, le diagnostic de migraine était fait à partir d'une seule question « Êtes-vous migraineux ? » (Buring *et al.* 1995). Il est très difficile de connaître les qualités de mesure de cette question isolée, même adressée à un médecin généraliste, par rapport à un interrogatoire appliqué par un spécialiste de la migraine selon les critères de l'IHS. On peut faire l'hypothèse que les erreurs de classification générées par cette méthode diagnostique sont aléatoires ou sont, au minimum, indépendantes de la survenue d'un infarctus cérébral lors du suivi. Le risque relatif serait alors sous-estimé. Mais il ne s'agit, en tout état de cause, que d'une hypothèse et la magnitude du problème est inconnue. Dans l'étude de Merikangas *et coll.* (1997) basée sur la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I), ce problème est encore plus crucial. En effet, le diagnostic de migraine et celui d'accident vasculaire cérébral étaient obtenus à partir de l'interrogatoire des sujets sur leurs antécédents. Plus précisément, on ne retenait un diagnostic que si celui-ci avait été posé par un médecin. C'est là un critère très imprécis en ce qui concerne le diagnostic de migraine car il peut varier en fonction du médecin (généraliste, neurologue, spécialiste des céphalées), des critères utilisés (IHS ou non), du patient (niveau d'éducation, accès aux filières de soins,...).

Globalement, ces études cas-témoins et de cohortes, montrent que le risque d'infarctus cérébral est augmenté chez les migraineux. Certains facteurs paraissent augmenter le risque : le type de migraine (migraine avec aura (Henrich et Horwitz 1989 ; Tzourio *et al.* 1995 ; Carolei *et al.* 1996)), le terrain (femme jeune (Tzourio *et al.* 1993 ; Carolei *et al.* 1996)), certains cofacteurs comme le tabac et les contraceptifs oraux chez les femmes jeunes (Tzourio *et al.* 1995).

En conclusion, le risque d'infarctus cérébral est augmenté chez les migraineux. Cette association génère de nombreuses questions dont, bien entendu, celle du mécanisme physiopathogénique et, plus largement, celle du rôle et du type de la migraine associée aux infarctus cérébraux. S'agit-il d'une migraine « habituelle » auquel cas tous les migraineux ont un risque augmenté d'infarctus cérébral ou, au contraire, la migraine n'est-elle ici qu'un symptôme d'une affection générale pouvant favoriser la survenue d'un infarctus cérébral ?

Autres pathologies vasculaires

D'autres pathologies, que nous ne détaillerons pas ici, ont également été associées à la migraine : le syndrome de Raynaud (Miller *et al.* 1980 ; O'Keeffe *et al.* 1992), les dissections des artères cervicales (d'Anglejean-Chatillon *et al.* 1989), certaines anomalies valvulaires cardiaques, le syndrome des anticorps

antiphospholipides (Briley *et al.* 1989 ; Silvestrini *et al.* 1993), certaines rares microangiopathies comme le CADASIL (Chabriat *et al.* 1995) ou le MELAS (Montagna *et al.* 1988).

Migraine et épilepsie

Les raisons pour lesquelles l'association entre migraine et épilepsie a été étudiée sont multiples : il s'agit de deux pathologies neurologiques évoluant par crises, fréquentes chez l'adulte jeune, entraînant parfois des symptômes sensitifs, associées toutes deux à des troubles de l'humeur et du comportement, enfin certains traitements sont efficaces dans les deux affections. Ces deux maladies peuvent d'ailleurs poser de difficiles problèmes de diagnostic différentiel aux cliniciens.

Andermann et Andermann (1987) ont fait l'analyse de 13 études sur l'association entre migraine et épilepsie chez des patients migraineux. Ils ont montré que la fréquence de l'épilepsie variait de 1 à 17 % chez les migraineux, avec une médiane de 5,9 %, nettement supérieure à la prévalence de l'épilepsie dans la population générale qui est de 0,5 %. Cette association a été étudiée dans l'autre sens dans une étude récente : les antécédents de migraine ont été recherchés chez 395 épileptiques venant consulter dans un hôpital général (Marks et Ehrenberg 1993). En appliquant les critères de l'IHS, les auteurs ont diagnostiqué une migraine chez 20 % d'entre eux, sans relation temporelle entre les crises de migraine et les crises d'épilepsie. Il n'existait pas de groupe témoin mais le chiffre de 20 % est proche de la prévalence observée en population générale. Cette question de l'association entre migraine et épilepsie a été abordée de façon originale par Ottman et Lipton (1994) qui ont comparé la fréquence de la migraine chez 1 948 sujets épileptiques et chez leurs 1 411 proches du premier degré. Des antécédents de migraine étaient présents chez 24 % des sujets épileptiques, 26 % des proches qui étaient épileptiques et 15 % des proches non épileptiques. Les sujets épileptiques avaient donc une augmentation significative du risque de migraine par rapport aux sujets non épileptiques (odds ratio 2,4). Cependant, comme le reconnaissent les auteurs, les critères de migraine ne sont pas ceux de l'IHS et les sujets ont été recrutés sur la base du volontariat, ce qui pourrait avoir une influence sur l'estimation du risque.

En conclusion, il existe encore peu de données fiables sur l'association entre migraine et épilepsie et l'étude « idéale » reste à faire. Elle devra être de taille suffisante, limiter au maximum les biais de sélection et utiliser les critères diagnostics actuels de l'épilepsie et de la migraine.

Conclusion sur les études d'association

Comme nous venons de le voir, les études d'association concernent des pathologies très variées. Il y a peu de doute que certaines de ces associations sont erronées et liées aux biais et erreurs de classification évoqués plus haut. Cependant, l'apparition des critères de l'IHS a permis de réduire de façon importante la variabilité du diagnostic de migraine entre les études. Certaines associations – comme celle entre migraine et infarctus cérébral – ont pu être ainsi confirmées dans plusieurs études utilisant des échantillons indépendants et peuvent être tenues pour certaines. Il reste maintenant à en expliquer les mécanismes.

RÉFÉRENCES

ABU-ARAFEH I, RUSSELL G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *Br Med J* 1994 **309** : 765-769

Ad hoc Committee on the classification of Headache. Classification of headaches. *JAMA* 1962 **179** : 717-718

ANDERMANN E, ANDERMANN F. Migraine-epilepsy relationships : epidemiological and genetic aspects. In FA Andermann, E Lugaresi (eds) : *Migraine and epilepsy*. Butterworths, Boston, 1987, pp. 281-291

BILLE B. Migraine in schoolchildren. *Acta Paediatrica* 1962 **51** Suppl 136 : 1-151

BRESLAU N, DAVIS GC, ANDRESKI P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts : An epidemiologic study of young adults. *Psychiatr Res* 1991 **37** : 11-23

BRESLAU N, MERIKANGAS K, BOWDEN CL. Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology* 1994 **44** : S17-S22

BRESLAU N, DAVIS GC. Migraine, physical health and psychiatric disorders : a prospective epidemiologic study in young adults. *J Psychiatr Res* 1993 **27** : 211-221

BRILEY DP, COULL BM, GOODNIGHT SH. Neurological disease associated with antiphospholipid-antibodies. *Ann Neurol* 1989 **25** : 221-227

BURING JE, HEBERT P, ROMERO J, KITROSS A, COOK N, MANSON J, PETO R, HENNEKENS C. Migraine and subsequent risk of stroke in the physicians' health study. *Arch Neurol* 1995 **52** : 129-134

CAROLEI A, MARINI C, DEMATTEIS G, FIESCHI C, FRONTONI M, ZANETTE E, INZITARI D, NENCINI P, GANDOLFO C, FINOCCHI C, PRENCIPE M, TOTARO R, LANDI G, MOTTO C, DEZANCHE L, PARMA M, SCODITTI U. History of migraine and risk of cerebral ischemia in young adults. *Lancet* 1996 **347** : 1503-1506

CHABRIAT H, VAHEDI K, IBA-ZIZEN MT, JOUTEL A, NIBBIO A, NAGY TG, KREBS MO, JULIEN J, DUBOIS B, DUCROCQ X, LEVASSEUR M, HOMEYER P, MAS JL, LYON-CAEN O, TOURNIER-LASSERVE E, BOUSSER MG. Clinical spectrum of CADASIL : a study of 7 families. *Lancet* 1995 **346** : 934-939

CHEN TC, LEVITON A, EDELSTEIN S, ELLENBERG JH. Migraine and other diseases in women of reproductive age. The influence of smoking on observed associations. *Arch Neurol* 1987 **44** : 1024-1028

Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women (CGSSYW). Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors. *JAMA* 1975 **231** : 718-722

COOPER WD, GLOVER DR, HORMBREY JM, KIMBER GR. Headache and blood pressure : evidence of a close relationship. *J Hum Hypertens* 1989 **3** : 41-44

D'ANGLEJEAN-CHATILLON J, RIBEIRO V, MAS JL, YOUL BD, BOUSSER MG. Migraine – A risk factor for dissection of cervical arteries. *Headache* 1989 **29** : 560-561

Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988 **8** (Suppl 7) : 1-96

HENRICH JB, HORWITZ RI. A controlled study of ischaemic stroke risk in migraine patients. *J Clin Epidemiol* 1989 **42** : 773-780

HENRY P, MICHEL P, BROCHET B, DARTIGUES JF, TISON S, SALAMON R. A nationwide survey of migraine in France. Prevalence and clinical features in adults. *Cephalalgia* 1992 **12** : 229-237

HENRY P, DURU G, CHAZOT G, DARTIGUES JF et le GRIM. *La migraine en France. Étude épidémiologique, impact socio-économique et qualité de vie*. John Libbey Eurotext, Paris, 1993

IGLESIAS S, BOUSSER MG. Migraine et infarctus cérébral. *Circ Métab Cérév* 1990 **7** : 237-249

LIDEGAARD O. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism : The influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1995 **102** : 153-159

MARKS DA, EHRENBERG BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology* 1993 **43** : 2476-2483

MARKUSH RE, KARP HR, HEYMAN A, O'FALLON WM. Epidemiologic study of migraine symptoms in young women. *Neurology* 1975 **25** : 430-435

MERIKANGAS KR, ANGST J, ISLER H. Migraine and psychopathology. *Arch Gen Psychiatr* 1990 **47** : 849-853

MERIKANGAS KR, FENTON BT, CHENG SH, STOLAR MJ, RISCH N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997 **54** : 362-368

MERIKANGAS KR, FENTON BT. Comorbidity of migraine with somatic disorders in a large-scale epidemiologic study in the United States. In J Olesen (Ed.) : *Headache classification and epidemiology*. Raven Press, New York, 1994, pp. 301-314

MICHEL P, HENRY P, LETENNEUR L, JOGEIX M, CORSON A, DARTIGUES JF. Diagnostic screen for assessment of the IHS criteria for migraine by general practitioners. *Cephalalgia* 1993 **13** (Suppl 12) : 54-59

- MICHEL P, PARIENTE P, DURU G, DREYFUS JP, CHABRIAT H, HENRY P. Mig-Acces : a population based, nationwide, comparative survey of acces to care in migraine in France. *Cephalalgia* 1996 **16** : 50-55
- MICHEL P, LINDOULSI A, DARTIGUES JF, HENRY P. Lost of productivity and quality of life in migraine sufferers among French workers : results of the GAZEL cohort. *Headache* 1997 **37** : 71-78
- MILLER D, WATERS DD, WARNIGA W, SZLACHCIC J, KREEFT J, THÉROUX P. Is variant angina the coronary manifestation of a generalized vasospastic disorder ? *N Engl J Med* 1980 **304** : 763-766
- MONTAGNA P, GALASSI R, MEDORI R, GOVONI E, ZEVIANI M, DI MAURO S. MELAS syndrome : characteristic migrainous and epileptic features and maternal transmission. *Neurology* 1988 **38** : 751-754
- MORTIMER MJ, KAY J, JARON A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad Hoc, Valquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992 **34** : 1095-1101
- O'KEEFE ST, TSAPATSARIS NP, BEETHAM WP. Increased prevalence of migraine and chest pain in patients with primary Raynaud disease. *Ann Int Med* 1992 **116** : 985-989
- OTTOMAN R, LIPTON RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994 **44** : 2105-2110
- RASMUSSEN BK, JENSEN R, SCHROLL M, OLESEN J. Epidemiology of headache in a general population - A prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991 **44** : 1147-1157
- RASMUSSEN BK, JENSEN R, OLESEN J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services. A Danish population study. *J Epidemiol Commun Health* 1992 **46** : 433-436
- RASMUSSEN BK, BRESLAU N. Migraine : Epidemiology. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.) : *The headaches*. Raven Press, New York, 1993
- RUSSELL MB, RASMUSSEN BK, THORVALDSEN P, OLESEN J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol* 1995 **24** : 612-618
- SILVESTRINI M, CUPINI LM, MATTEIS M, DE SIMONE R, BERNARDI G. Migraine in patients with stroke and antiphospholipid antibodies. *Headache* 1993 **33** : 421-426
- STERNFELD B, STANG P, SIDNEY S. Relationship of migraine headaches to experience of chest pain and subsequent risk for myocardial-infarction. *Neurology* 1995 **45** : 2135-2142
- STEWART WF, LIPTON RB, CELENTANO DD, REED ML. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992 **267** : 64-69
- STEWART WF, SIMON D, SCHECHTER A, LIPTON RB. Population variation in migraine prevalence : A meta analysis. *J Clin Epidemiol* 1995 **48** : 269-280
- STEWART WF, LIPTON RB, LIBERMAN J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology* 1996 **47** : 52-59
- TZOURIO C, IGLESIAS S, HUBERT JB, VISY JM, TEHINDRAZANARIVELO A, ALPÉROVITCH A, BIOUSSE V, WOIMANT F, BOUSSER MG. Migraine and risk of ischaemic stroke : a case-control study. *Br Med J* 1993 **308** : 289-292

TZOURIO C, TEHINDRAZANARIVELO A, IGLESIAS S, ALPÉROVITCH A, CHEDRU F, D'ANGLEJEAN-CHATILLON J, BOUSSER MG. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *Br Med J* 1995 **310** : 830-833

VOLANS GN, CASTLEDEN CM. The relationship between smoking and migraine. *Post-graduate Med J* 1976 **52** : 80-82

WATERS WE. Headache and blood pressure in the community. *Br Med J* 1971 **1** : 142-143

WEISS NS. Relation of high blood pressure to headache, epistaxis, and selected other symptoms. The United States health examination survey of adults. *N Engl J Med* 1972 **287** : 631-633

ZIEGLER DK, HASSANEIN RS, COUCH JR. Characteristics of life headache histories in a nonclinic population. *Neurology* 1977 **27** : 265-269