



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE.  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE.



Université des Frères Mentouri Constantine.  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de la Biochimie et de la Biologie cellulaire et  
Moléculaire.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master.  
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie.  
Filière : Sciences Biologiques.  
Spécialité : *Biologie Cellulaire et Physiopathologie.*

Intitulé :

**La Détermination du Marqueur Biologique du  
Risque de l'Infarctus Cérébral Chez les Jeunes  
Migraineux.**

Présenté et soutenu par :

Le : 06-06-2016

- KHIYEL INES.
- SAHTEL NOUR EL HOUDA.

Jury d'évaluation :

- Président de jury : Mme. Rouabeh.L (Professeur UFM-Constantine)
- Rapporteur : Mr. Fakraoui.BS (Professeur CHU-Constantine)
- Examineur : Mr. Mzah'em (Professeur CHU-Constantine)

Année Universitaire : 2015/2016

## *Remerciements*

*Nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir accordé la volonté et le courage pour réaliser ce travail.*

*C'est avec respect que nous adressons nos remerciements les plus sincères à l'égard de notre encadreur Mr. FEKRAOUI.B.S (professeur au service de neurologie, CHUC) qui sans relâche nous a guidées, encouragées et conseillées. Nous espérons qu'il trouvera dans ce travail l'expression de notre plus grand respect.*

*Nous adressons nos remerciements les plus sincères à notre chef de filière (président de jury) et notre maître de toujours Pr. ROUABAH Laila (professeur à l'université Constantine 1), pour ses qualités humaines qui demeurent rares de nos jours, sa patience, sa générosité, et ses encouragements.*

*De même serait-il possible de composer nos remerciements à Pr. MZA'HEM (professeur au service de neurologie, CHUC) l'examineur du jury pour son aide, sa gentillesse et sa serviabilité.*

*Nous aimerons exprimer toute notre gratitude au Pr. ABADI (professeur au service de l'hormonologie, CHUC), pour sa serviabilité, et sa générosité.*

*De même, nous remercions tous les Profs de notre spécialité BCPP ainsi que toutes personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail*

## *Dédicace :*

*A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu*

*Réaliser ce travail que je dédie :*

♥ *Ma mère, DALILA, qui a œuvré pour ma réussite, de par* ♥

*Son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux  
Conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois a  
Travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et  
De mon éternelle gratitude.*

♥ *Mon père, NACER DINE, qui peut être fier et trouver ici le résultat* ♥

*De longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer  
Dans la vie. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien  
Permanent venu de toi.*

♥ *A mes Adorables frères* ♥

*Tarek; Marwen et Mohamed*

*A ma très chère belle-sœur Hadjer*

♥ *A tous les membres de ma famille, petits et grands* ♥

♥ *A tous mes Amies qui sont Chères* ♥

*A toutes ma promotion Master2 BCP*

*A toute personne qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce  
travail.*

*A tous ceux qui m'aiment*

♥ *INES* ♥



## *Dédicace :*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie cette thèse de master à :*

♥ *Mon cher papa qui m'a laissée un grand vide dans ma vie de son décès* ♥

♥ *A ma mère Fouziya pour toutes ses années d'efforts et de sacrifices Pour son dévouement sans faille, ses conseils et ses prières pour la réussite de ses enfants. Je t'aime maman...* ♥

♥ *A mes chers frères* ♥

*Raouf, Housseem et sa femme Manel*

*Et Islem que j'adore beaucoup.*

♥ *A mon très cher mari* ♥

*Tes sacrifices, ton soutien moral m'ont permis de réussir mes études. Ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

♥ *A mes très chers amies* ♥

*Meryouma, Amel, Nourhane, Hanene, et tout le groupe de BCPP.*

*A Toutes les personnes qui ont participés de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.*

♥ *A tous ceux qui m'aiment* ♥

♥ *NOUREL HOUDA* ♥





# Résumé

## **Résumé :**

### **Objectif :**

Cette étude transversale de type cas témoins a pour but de déterminer le marqueur biologique du risque de l'IC chez les jeunes migraineux.

### **Méthodes :**

La population d'étude a été constituée de 104 patients répartis en trois groupes :

Une population de malades migraineux présentant un infarctus cérébral (n= 22) sélectionnés parmi les patients admis au sein du service de neurologie au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC) et dans les consultations périphériques.

Et une population de cas témoins migraineux (n=30) tirés (es) de la population générale (étudiants de la faculté SNV Constantine, membre de famille, voisins...) ; selon la méthode de sondage aléatoire stratifiée ; la migraine a été diagnostiquée selon les critères de l'IHS établis en 2004, par un neurologue.

Une population de témoins sains (n=52), recrutée de la population générale (étudiants de la faculté SNV Constantine, membre de famille, voisins...) ; pris selon la méthode de sondage aléatoire stratifiée.

### **Résultats :**

Les résultats retrouvés montrent que la migraine avec aura est la plus fréquente comparativement aux autres types de migraine chez les deux populations de cas patients et de témoins migraineux soit 68% et 56,7% respectivement, ou la prédominance est féminine.

Nous avons retrouvé une association significative entre l'hyperhomocystéinémie et l'augmentation du risque de l'IC chez les migraineux sous un odds ratio de 3,5.

L'hyperhomocystéinémie est plus fréquente chez les cas malades et les témoins migraineux comparativement aux témoins sains. Cette dernière est plus fréquente chez les hommes dans les trois populations d'étude.

De même on a constaté une association significative entre la CRP élevée et l'augmentation du risque de l'IC chez les migraineux dont l'odds ratio est égal à 3,8.

Les taux de la CRP sont plus élevés chez les malades et les migraineux comparativement aux témoins sains.

### **Conclusion :**

Une association significative entre l'hyperhomocystéinémie, la CRP élevée et le risque d'infarctus cérébral chez les migraineux.

### **Mots clés :**

Protéine C réactive (CRP) ; Homocystéine ; Migraine ; Accident vasculaire cérébral ; Ischémie cérébral.

## **Summary:**

### **Objective:**

This cross-sectional study type control cases is to determine the biological risk score of IC in migraine youth.

### **Methods:**

The study population was comprised of 104 patients divided into three groups: A population of migraine patients with cerebral infarction (n = 22) selected among patients admitted to the neurology department at the University Hospital of Constantine (CHUC) and peripheral consultations.

And a population case-control migraine (n = 30) from of the general population (students of the Faculty SNV Constantine, family member, neighbor ...) according to stratified random sampling method; Migraine was diagnosed according to IHS established in 2004 by a neurologist.

A population of healthy controls (n = 52), recruited from the general population (students of the Faculty SNV Constantine, family member, neighbor ...) taken by the stratified random sampling method.

### **Results:**

Hidden results show that migraine with aura is the most common compared to other types of migraine in both patient populations and cases of migraine witnesses 68% and 56.7% respectively, and the prevalence is female.

We found a significant association between hyperhomocysteinemia and increased risk of HF in migraine as an odds ratio of 3.5.

The hyperhomocysteinemia is more common in patient's migraine cases and controls compared to healthy controls. The latter is more common in men in the three study populations.

Similarly, there was a significant association between high CRP and the increased risk of HF in migraine, which the odds ratio is equal to 3.8.

The rate of CRP were higher in patients and migraine compared to healthy controls.

### **Conclusion:**

A significant association between hyperhomocysteinemia, high CRP and the risk of ischemic stroke in migraineurs.

### **Key words:**

C-reactive protein (CRP); homocysteine; migraine; stroke; cerebral ischemia.

## ملخص:

### الهدف:

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد مخاطر العنصر البيولوجي الخاص ب السكتة الدماغية عند العينة الشبابية المصابة بالصداع النصفي

### الأساليب:

تألفت عينة الدراسة من 104 شخصا قسمت إلى ثلاث مجموعات :  
عدد مرضى الصداع النصفي يعانون من سكتة دماغية (ن = 22) تم اختيارهم من بين المرضى الذين أدخلوا إلى قسم الأعصاب في مستشفى جامعة قسنطينة(.CHUC.)  
و مجموعة من الحالات و الشواهد المصابين بالصداع النصفي (ن = 30) تم اختيارهم من عامة الناس (طلاب كلية ..... أو أحد أفراد العائلة، الجيران ...)  
وفقا لطريقة أخذ العينات العشوائية. تم تشخيص الصداع النصفي وفقا لمعايير IHS التي تأسست عام 2004 من قبل طبيب أعصاب  
و عينة من الاشخاص الغير مصابين (ن = 52) تم اختيارهم من مجموعة طلاب كلية علوم الطبيعة و الحياة لجامعة قسنطينة . أفراد العائلة، الجيران ... ) وفقا لطريقة العينات العشوائية

### النتائج:

وأظهرت النتائج المتوصل اليها ان الصداع النصفي مع هالة هو الأكثر شيوعا مقارنة مع أنواع أخرى من الصداع النصفي والمصابين بالسكتة الدماغية في كل العينات التي بلغت 68% و 56.7% على التوالي، وانتشارها عند الإناث. لقد وجدنا علاقة وثيقة بين فرط الهوموستئين في الدم وزيادة خطر الجلطة الدماغية في الصداع النصفي بنسبة 3.5 .  
فرط الهوموستئين في الدم هو أكثر شيوعا في حالات المرضى الذين يعانون من الصداع النصفي مقارنة مع الغير مصابين هذه الأخيرة هي أكثر شيوعا عند الرجال في الثلاث عينات المدروسة وبالمثل كان هناك ارتباط كبير بين زيادة نسبة CRP وزيادة خطر نقص التروية الدماغية في الصداع النصفي والتي تحتوي على نسبة تساوي 3  
ارتفاع معدل بروتين سي التفاعلي يكون أكثر شيوعا عند المرضى والمصابين بالصداع النصفي مقارنة مع الغير مصابين.

### الاستنتاج:

وجود ارتباط كبير بين فرط الهوموستئين في الدم، وارتفاع CRP ومخاطر السكتة الدماغية عند المصابين بالصداع النصفي.

### كلمات البحث :

بروتين سي التفاعلي(CRP)؛ الهوموستئين. الصداع النصفي؛السكتة الدماغية؛ نقص التروية الدماغية.

# **Table des Matières :**

**Remerciement**

**Dédicace**

**Résumé**

**Abstract**

**ملخص**

**Liste des abréviations**

**INTRODUCTION.....1**

## **Chapitre1 : Analyse Bibliographique.**

**I. Différents types d'accidents vasculaires cérébraux..... 3**

**I.1. Les AVC ischémiques ou infarctus cérébral (IC)..... 3**

**I.1.1. Accident vasculaire transitoire (AIT).....4**

**I.1.2. Accident ischémique cérébral (AIC).....4**

**II. Epidémiologie descriptive.....5**

**II.1. Incidence..... 5**

**II.2. prévalence.....6**

**II.3. Répartition selon l'âge.....7**

**II.4. Répartition selon le sexe.....7**

**II.5. Mortalité.....7**

**III. Facteurs de risques des accidents vasculaires cérébraux ischémiques du sujet jeune..8**

**III.1. Facteurs de risques non modifiables..... 8**

**III.1.1. Age.....8**

**III.1.2. Sexe..... 8**

**III.1.3. Facteurs génétiques et antécédents familiaux.....9**

**III.1.4. Race et ethnicité.....9**

**III.1.5. Petit poids de naissance.....9**

**III.2. Facteurs de risques modifiables.....10**

**III.2.1. Hypertension artérielle (HTA).....10**

**III.2.2. Le diabète.....10**

**III.2.3.La Dyslipidémie.....10**

**III.2.3.1. L'hypercholestérolémie.....10**

III.2.3.2. Hypertriglycéridémie.....	11
III.2.4. Le Tabagisme.....	11
III.2.5. Cardiopathie embolique.....	12
III.2.6. Accident ischémique transitoire (AIT).....	13
III.2.7. Obésité et obésité abdominale.....	13
III.2.8 Régime alimentaire et risque d'AIC.....	13
III.2.9. La sédentarité.....	14
III.3. Facteurs de risques potentiellement modifiables moins bien documentés.....	14
III.3.1. Syndrome métabolique.....	14
III.3.2 Consommation d'alcool.....	15
III.3.3. Consommation de drogue.....	15
III.3.4. Inflammation chronique et AIC.....	15
III.3.5. Ronflement et syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil (SAHS).....	15
III.3.6. La contraception orale et le traitement hormonal substitutif.....	16
III.3.7. L'évaluation des taux sériques de l'acide urique.....	16
III.4. Facteurs de risques spécifiques de l'adulte jeune.....	16
III.4.1. La migraine.....	16
III.4.1.1. Définition de la migraine.....	17
III.4.1.2. Épidémiologie de la migraine.....	17
III.4.1.2.1. Incidence.....	17
III.4.1.2.2. Prévalence.....	18
III.4.1.2.3. Répartition selon l'âge.....	19
IV.1.2.4. Répartition selon le sexe.....	19
III.4.1.2.5. Mortalité.....	19
III.4.1.3. Clinique.....	19
III.4.1.3.1. Migraine typique.....	20
✚ Migraine sans aura.....	20
A. Caractéristique de la céphalée.....	20
B. Signes d'accompagnements.....	21
✚ Migraine avec aura.....	21
A. Auras visuelles.....	23
B. Auras sensibles.....	24
C. Auras aphasiques.....	24

III.4.1.3.2. Migraine atypique.....	24
✚ Auras atypiques.....	24
A. Auras visuelles ou sensorielles atypiques.....	24
B. Auras avec troubles cognitifs.....	25
C. Auras atypiques avec signes moteurs.....	25
✚ Migraine basilaire.....	25
✚ Migraine hémiplégique.....	25
✚ Migraine rétinienne.....	26
III.4.1.4. Causes et Facteurs Déclenchant.....	26
III.4.1.4.1. Facteurs psychologiques.....	26
III.4.1.4.2. Rythme de vie.....	27
III.4.1.4.3. Facteurs alimentaires.....	27
III.4.1.4.4. Facteurs hormonaux.....	27
✚ Migraine et cycle menstruel.....	28
✚ Migraine et contraception orale.....	28
✚ Migraine et grossesse.....	29
✚ Migraine et ménopause.....	29
III.4.1.4.5. Facteurs environnementaux.....	29
III.4.1.4.6. Autres facteurs.....	29
III.4.1.5. Facteurs de risques.....	30
III.4.1.5.1. Hérité.....	30
III.4.1.5.2. Le sexe Féminin.....	30
III.4.1.5.3.L'âge.....	30
III.4.1.5.4. Les problèmes psychiatriques.....	30
III.4.1.5.5. L'épilepsie.....	31
III.4.1.5.6. L'obésité.....	31
III.4.1.5.7. Le Rhume des foins.....	31
III.4.1.6. Physiopathologie de la migraine.....	32
III.4.1.7. Complications.....	34
III.4.1.7.1. L'infarctus migraineux.....	34
III.4.2. L'Hyperhomocystéinémie.....	35
III.4.2.1. Structure de l'homocystéine.....	35
III.4.2.2. Métabolisme de l'homocystéine.....	36

III.4.2.3. Troubles de métabolisme de l'homocystéine.....	37
III.4.2.3.1. Hyperhomocysteinémie.....	37
✚ Classification de l'Hyperhomocysteinémie.....	38
✚ Etiologies de l'Hyperhomocysteinémie.....	38
III.4.3. La protéine C-réactive (CRP).....	40
III.4.3.1. Historique et nomenclature.....	40
III.4.3.2. Caractéristique de la CRP.....	40
III.4.3.3. La structure de la CRP.....	41
III.4.3.4. Génétique de la CRP.....	41
III.4.4. La drépanocytose «Sickle Cell Disease ».....	42
III.4.5. Foramen oval perméable (FOP).....	42
III.4.6. Grossesse et infarctus cérébral.....	43
IV. Etiologie des AVC Ischémiques.....	43
IV.1. L'athérosclérose des artères cérébrales.....	43
IV.2. Les cardiopathies emboligènes.....	43
IV.3. Autres causes de l'AVC ischémique.....	44
IV.3.1. La Classification de BALTIMORE.....	44
IV.3.2. La Classification de TOAST.....	45
V. Physiopathologie des AVC ischémiques.....	47
V.1. Calcium et excitotoxicité : déterminants initiaux de la mort cellulaire.....	47
V.2. NO (oxyde nitrique), stress oxydant et ischémie cérébrale.....	48
V.3. Inflammation post-ischémique.....	48
V.4. L'apoptose.....	49
V.5. La dépolarisation péri-ischémie.....	49

## Chapitre2 : Matériels et Méthodes

I. Population.....	50
I.1. Le groupe d'étude.....	50
I.2. Le groupe témoin migraineux.....	50
I.3. Le groupe témoin sain.....	50
I.4. Calcul de la taille de l'échantillon.....	50
II. Recrutement de la population.....	51
II.1. Recrutement des patients.....	51

✚ Critères d'inclusion des patients.....	51
✚ Critères d'exclusion des patients.....	51
<b>II.2. Recrutement des témoins migraineux.....</b>	<b>51</b>
✚ Critères d'inclusion.....	51
✚ Critères d'exclusion.....	52
<b>II.3. Recrutements des témoins sains.....</b>	<b>52</b>
✚ Critères d'inclusion.....	52
✚ Critères d'exclusion.....	52
<b>III. Méthodologie.....</b>	<b>52</b>
<b>III.1. Questionnaires.....</b>	<b>52</b>
<b>III.2. Prélèvements sanguins.....</b>	<b>53</b>
<b>III.3. Enregistrement.....</b>	<b>53</b>
<b>III.4. Manipulation sur le sang.....</b>	<b>53</b>
<b>III.5. Méthodes de dosage de différents paramètres biologiques.....</b>	<b>53</b>
✚ Dosage de l'homocystéine.....	54
✚ Dosage de la CRP.....	55
<b>IV. Etude statistique.....</b>	<b>56</b>
<b>IV. 1. Statistique descriptive.....</b>	<b>56</b>
<b>VI.2. L'enquête analytique.....</b>	<b>57</b>
<b>VI.3. Calcul de l'odds ratio.....</b>	<b>57</b>
<b>VI.4. Les intervalles de confiance.....</b>	<b>58</b>
<b>VI.5. P-Value.....</b>	<b>58</b>

### Chapitre.3 : Résultats et Interprétations

<b>I. Répartition selon le sexe et l'âge.....</b>	<b>59</b>
<b>I.1. Les sujets malades.....</b>	<b>59</b>
<b>I.2. Les sujets témoins migraineux.....</b>	<b>60</b>
<b>I.3. Les sujets témoins sains.....</b>	<b>61</b>
<b>II. Fréquence des facteurs de risques.....</b>	<b>62</b>
<b>II.1. Les sujets malades.....</b>	<b>62</b>
<b>II.2. Les témoins migraineux.....</b>	<b>63</b>
<b>II.3. Les témoins sains.....</b>	<b>64</b>
<b>III. Fréquences des paramètres biologiques.....</b>	<b>67</b>

<b>III.1. La CRP élevée.....</b>	<b>67</b>
✚ Chez les cas patients.....	67
✚ Chez les témoins migraineux.....	68
✚ Chez les témoins sains.....	69
<b>III.2. L'Hyperhomocystéinémie.....</b>	<b>70</b>
✚ Chez les cas patients.....	70
✚ Chez les témoins migraineux.....	71
✚ Chez les témoins sains.....	73
<b>IV. Répartition de la migraine.....</b>	<b>74</b>
✚ Chez les patients malades.....	74
✚ Chez les cas témoins migraineux.....	75
<b>V. Bilan biologique et type de migraine.....</b>	<b>76</b>
<b>V.1. chez les cas patients.....</b>	<b>76</b>
✚ La CRP élevée.....	76
✚ L'hyperhomocystéinémie.....	77
<b>V.2. Chez les cas témoins migraineux.....</b>	<b>78</b>
✚ La CRP élevée.....	78
✚ L'hyperhomocystéinémie.....	79
<b>VI. Calcul de l'odds ratio.....</b>	<b>81</b>
<b>VI.1. Odds ratio de la CRP élevée.....</b>	<b>81</b>
<b>VI.2. Odds ratio de l'hyperhomocystéinémie.....</b>	<b>81</b>

#### Chapitre.4 : Discussion

<b>Discussion.....</b>	<b>82</b>
------------------------	-----------

<b>Conclusion.....</b>	<b>90</b>
------------------------	-----------

Annexes

Liste des figures

Liste des tableaux

Références bibliographiques

## ***Liste des Abréviations :***

***ACFA :*** Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire.

***ADN :*** Acide Désoxyrébose Nucléotide.

***ADP :*** Adénosine Di-Phosphate.

***AHA :*** American Heart association.

***AIC :*** Accident Ischémique Cérébrale.

***AIT :*** Accident Ischémique Transitoire.

***ASA:*** American Stork Association.

***ATP III:*** Adulte Treatment Panel.

***AVC :*** Accident Vasculaire Cérébrale.

***AVC H :*** Accident Vasculaire Cérébrale Hémorragique.

***BIP :*** Bezafibrate Infarction Prevention.

***CHUC :*** Centre Hospitalier Universitaire de Constantine.

***CO :*** Contraception Orale.

***COX-2 :*** Cyclo-Oxygénase de type 2

***CRP :*** La protéine C-réactive.

***CSD:*** Cortical Spreading Dépression.

***CT:*** Cholestérol Totale.

***EDTA:*** Ethylene Diamine Tetraacetic Acid.

***FA :*** Fibrillation Auriculaire

***FOP:*** Foramen Oval Permeable.

***FR :*** Facteur de Risque.

***HCY :*** Homocysteine.

***HHCY:*** Hyperhomocystéinémie.

**HDL:** *High Density Lipoprotein.*

**HIP :** *Hémorragie Intra Parenchymateuse.*

**HM :** *Hémorragie Méningée.*

**HR :** *Hasard Ratio.*

**HTA :** *Hypertension Artérielle.*

**IC :** *Infarctus Cérébrale.*

**IDF :** *International Fédération de Diabète.*

**IHS :** *International Headache Society.*

**IL-1 $\beta$  :** *Interleukine 1 $\beta$*

**IMC :** *Incidence de Masse Corporelle.*

**INSP :** *Institut National de Santé Publique.*

**MCV :** *Maladies Cardiovasculaire.*

**NO:** *Oxyde Nitrique*

**OMS :** *Organisation Mondiale de la Santé.*

**OR:** *Odds Ratio.*

**PAB :** *Périmètre Abdominale.*

**RLP1 :** *Receptor-Related Protein 1.*

**PRDM16 :** *PR Domain Containing 16.*

**RR :** *Risque Relatif*

**SANNC :** *Société Algérienne de Neurologie et Neurophysiologie Clinique.*

**SAHS :** *Syndrome d'Apnées-Hypopnées du Sommeil.*

**SAM:** *S-adénosyl-L-methionine.*

**SAH:** *S-adénosyl-L-homocysteine.*

**SAS :** *Syndrome d'Apnée de Sommeil.*

***SDC: Spreading Depression Cortical.***

***SOD : Super Oxyde Dismutase.***

***THS: Traitement Hormonal Substitutif.***

***TSIP: The Tanzania Stroke Incidence***

***TT : Tour de Taille.***

***TNF alpha: Tumor Necrosis Factor***

***TRPM8: Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily Member 8.***

***US NCEP: United States National Center for Environnemental Publication.***

***USA: United States American.***

***USA: United States American.***

***VS : Vitesse de Sédimentation.***

***VAR : Variance.***



# Introduction

Introduction

## **INTRODUCTION :**

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'accident vasculaire cérébrale (AVC) comme la survenue brutale de signes cliniques localisés ou globaux de dysfonction cérébrale avec des symptômes durant plus de 24 heures. (Balogou et all., 2011).

Des études épidémiologiques récentes montrent que l'incidence des infarctus cérébraux survenant chez les patients jeunes ne cesse d'augmenter, y compris en France (Béjot, 2014). Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques récents, ils constituent une pathologie grave, pouvant être source de handicap fonctionnel majeur, d'altération de la qualité de vie, et cela à très long terme, avec des conséquences socioéconomiques lourdes.

Les infarctus du sujet jeune représentent donc un nouvel enjeu de santé publique, ayant incité l'American Academy of Neurology à établir un groupe de travail à ce sujet, ainsi que l'Organisation Mondiale de la Santé à organiser une grande campagne afin de sensibiliser la population à l'idée que les infarctus cérébraux ne sont plus une pathologie du sujet âgé.

Devant ce problème de santé publique, des mesures de prévention primaire et secondaire incisives doivent être instaurées chez ces patients. Ces stratégies doivent être ciblées, et leur mise en place nécessite l'identification des différents facteurs de risque impliqués dans la survenue des infarctus cérébraux du sujet jeune.

Les études épidémiologiques attestent que la migraine doit être considérée comme un facteur de risque neurovasculaire, c'est-à-dire que la probabilité de survenue d'un accident vasculaire cérébral est plus grande chez les sujets migraineux que chez les sujets non migraineux. Il est cependant essentiel de rappeler que cette augmentation du risque neurovasculaire ne concerne qu'une sous-population de migraineux. En effet, les études épidémiologiques n'ont mis en évidence un tel risque que chez les migraineux jeunes.

## **Problématique :**

L'augmentation de l'incidence des infarctus cérébraux (IC) chez les jeunes migraineux de notre population constitue un problème délicat de santé publique ; nécessitant des études épidémiologiques plus poussées mais également des études étiopathogéniques à fin d'élucider les causes probables.

Récemment, d'autres facteurs d'appréciation du risque des maladies cardiovasculaires ont commencé à être pris en considération, en particulier ; l'homocystéine (Hcy) et la protéine C réactive (CRP).

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque qui n'est pas recherché systématiquement devant un AIC d'où l'intérêt d'évaluer sa fréquence dans cette population de patients jeunes migraineux atteints d'infarctus cérébral.

La protéine C réactive est notée comme un nouveau facteur qui pourrait révéler un meilleur indicateur du risque d'IC et de la migraine via ces propriétés pro inflammatoires ; d'où l'intérêt de quantifier sa fréquence dans notre population.

## **Objectifs :**

L'objectif principal de cette modeste recherche consiste à déterminer le marqueur biologique du risque de l'infarctus cérébral chez les jeunes migraineux en évaluant les paramètres biologiques suivants :

- Evaluer la fréquence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients jeunes migraineux atteints d'IC.
- Evaluer la fréquence de la CRP élevée chez les patients jeunes migraineux atteints d'IC.
- Calculer un odds ratio de l'hyperhomocystéinémie et de la CRP élevée chez les patients jeunes migraineux atteints d'IC.



**Chapitre : 01**

# Analyse Bibliographique

## Analyse Bibliographique :

---

### I. Différents types d'accidents vasculaires cérébraux :

Les AVC est un cadre nosologique qui regroupe plusieurs affections :

- ✚ L'accident ischémique transitoire.
- ✚ Les infarctus cérébraux.
- ✚ Les hémorragies méningées.
- ✚ Les thromboses veineuses cérébrales.

Les sociétés savantes (ASA/AHA/EO) définissent l'accident vasculaire cérébral comme étant un déficit neurologique soudain d'origine vasculaire présumé. Le terme implique d'une part un dysfonctionnement cérébral dû à une lésion du parenchyme cérébral secondaire focal et une atteinte vasculaire. Cette lésion peut être ischémique ou hémorragique s'exprimant cliniquement par un déficit neurologique brutal, transitoire ou permanent. Généralement il s'agit d'une lésion vasculaire artérielle (ou très rarement veineuse) (Crossi, 2012)

#### I.1. Les AVC ischémiques ou infarctus cérébral (IC) :

Les registres ont montré que les accidents ischémiques cérébraux viennent en tête ; et ils représentent 80 % environ de l'ensemble des AVC (Bourrillon A et all., 2003).

Les AVC I ne sont pas une entité homogène, leurs tailles et leurs territoires sont très variables ; surtout les étiologies en sont très nombreuses, (Nicolot P *et all.*, 2003) à la différence de l'ischémie myocardique où l'athérome représente la principale voire l'unique cause. (Deplanque D, 2003).

Elles sont dominées par trois variétés principales : l'athérosclérose en cause dans 20 à 25% des cas, les embolies d'origine cardiaque en cause dans également 20 à 25 % des cas et les maladies des petites artères perforantes représentent de 25 à 30% des infarctus cérébraux mais susceptibles également de provoquer, quoique beaucoup plus rarement des hémorragies cérébrales. (Deplanque D, 2003).

Les nombreuses autres étiologies telles que ; la dissection de l'aorte, les angéites, la dysplasie fibromusculaires, les maladies hématologiques et les troubles de l'hémostase [citons la polyglobulie drépanocytose, syndrome des anticorps anti -phospholipides....etc.].

## Analyse Bibliographique :

Représentent tous ensembles moins de 10 % des infarctus cérébraux. De plus dans un pourcentage de cas qui varie entre 10 à 30 % selon les séries et atteint 40% dans d'autres, aucune cause d'imputabilité indiscutable n'est mise en évidence (Nicolot P *et all.*, 2003)

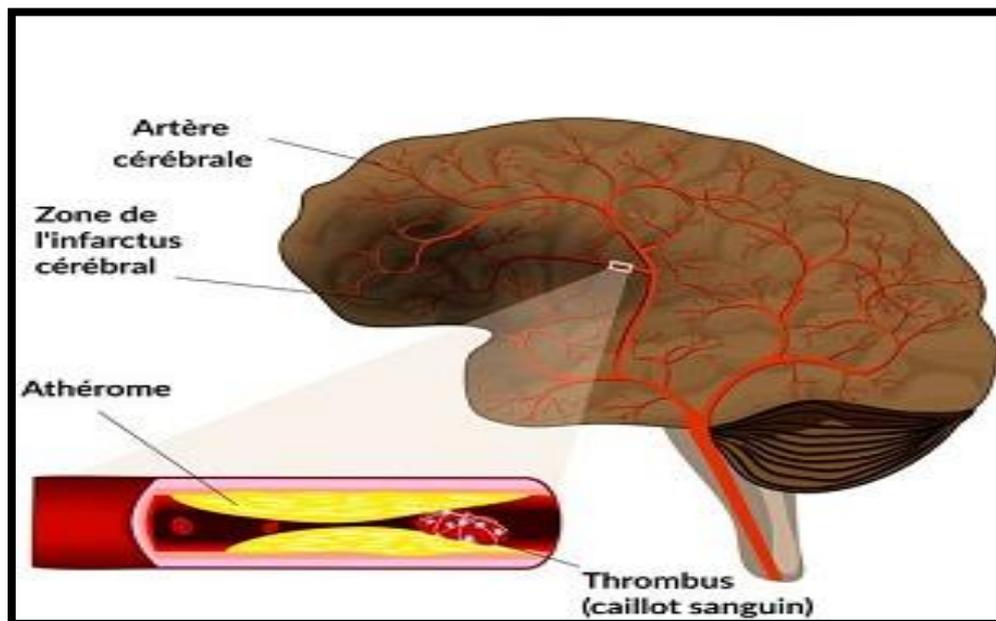
### I.1.1. Accident vasculaire transitoire (AIT) :

En 2004 la Haute Autorité de Santé a validé cette définition : un AIT est un épisode bref de dysfonction neurologique dû à une ischémie focale cérébral ou rétinienne, dont les symptômes cliniques durent typiquement moins d'une heure, sans preuve d'infarctus aigu (HAS, 2004).

### I.1.2. Accident ischémique cérébral (AIC) :

La définition de l'AIC a connu des modifications apportées par les nouvelles données de l'imagerie médicale ainsi que les nouvelles méthodes et moyens thérapeutiques. Un changement des termes utilisés pour désigner cette entité était publié par (HAS) en 2008 :

La définition actuellement admise est : un IC correspond à un déficit neurologique focale d'installation brutal durant plus de 24h pour lequel la neuro-imagerie cérébrale (scanner et IRM) exclue toutes autres causes potentielles et notamment une hémorragie cérébrale. (HAS ; 2008).



**Figure.1** : Accident vasculaire cérébral ischémique (Griffiths & Sturm, 2011).

## Analyse Bibliographique :

---

### II. Epidémiologie descriptive :

#### II.1. Incidence :

Elle est définie comme étant le nombre de nouveaux cas d'IC par an. L'incidence moyenne des AVC est de 145cas/100000 habitants/an (registre de Dijon ,2008). Les données de l'organisation mondiale de la santé (OMS) apportent un chiffre de 5.5 millions de décès par AVC en 2002 (OMS, 2003).

Des données récentes montrent que l'incidence des infarctus cérébraux est actuellement en nette augmentation chez les sujets jeunes. Une large étude américaine montre que leur incidence a significativement augmenté, indépendamment de l'origine ethnique, entre 1993 et 2005, et que l'âge moyen de survenue a diminué (Kissela, 2012).

Les hospitalisations des patients âgés de 14 à 44 ans victimes d'infarctus cérébral ont ainsi augmenté annuellement aux Etats-Unis entre 1995 et 2008 (George, 2011).

Cette tendance est également valable en France. D'après le registre Dijon ; l'incidence des AVC est également en nette augmentation sur les trois dernières décennies. Du fait de l'augmentation des infarctus cérébraux (celle des accidents hémorragiques étant stable) ; indépendamment du sexe, et ceci de façon encore plus marquée sur les dernières années (Béjot, 2014).

En 2002 une étude norvégienne portant sur les IC rapporte une incidence de 11,4/100000h en milieu hospitalier chez les sujets âgés entre 15 et 49 ans avec une nette prédominance masculine 12,9/100000 contre 9,7/100000 (Naess & col, 2002).

Plus récemment en Tanzanie, une étude d'incidence sur les AVC a été menée dans le cadre du projet TSIP en milieu rural (Hai District) et urbain (Dar-Es-Salaam) avec une incidence brute de 94,5/100000 ha et 183 respectivement, l'incidence brute évaluée à 107,9/100000.L'OMS estime une incidence annuelle pour 100000 ha de 108,6 pour le district de (Hai District) et 315,9 pour (Dar-Es-Salaam) (Walker *et all.*, 2010).

## Analyse Bibliographique :

---

En Algérie les AVC demeurent un problème de santé publique. Constituent la première cause de mortalité dans le pays.

Les maladies vasculaires cérébrales sont responsables de plus de 26 % des décès enregistrés chaque année, couplées aux accidents cardiovasculaires, Décès /AVC en 2002 : 16223. Environ 60.000 nouveaux cas d'AVC sont enregistrés chaque année en Algérie. Ces nouveaux cas d'AVC induisent 20.000 décès annuellement, soit quatre à cinq fois plus que le nombre des victimes des accidents de la circulation. Quand ils n'entraînent pas la mort, il laisse des séquelles invalidantes irréversibles dans la plupart des cas [Société algérienne de neurologie et neurophysiologie clinique (SANNCC)]. Les AVC ischémiques sont plus fréquents que les AVC hémorragiques.

Dans la wilaya de Tlemcen On estime entre 1500 et 2000 nouveaux cas d'AVC par an, entraînant des conséquences socio-économiques graves. (Benbekhti S *et all.*, 2012).

A Constantine une étude prospective au CHU Benbadis montre une augmentation de l'incidence des AVC qui passe de 4,12/100000 h (2003/2007) à 13,4/100000 h (2008/2010). Cette augmentation concerne les catégories (16-50ans) et (45-50ans) (Dr. Fekraoui., 2012).

### **II.2. Prévalence :**

La prévalence est le nombre par unité de population à un moment précis. Une étude de prévalence réalisée sur 11 sites (Amérique Latine, Inde et Chine) de trois continents différents a porté sur 15000 participants ; Les résultats de cette étude montrent que la prévalence était très variable selon les sites et généralement plus élevée en milieu urbain qu'en milieu rural.

A l'exception du milieu rural au Pérou, les sites de l'Amérique latine avaient des prévalences similaires allant de 6,5 % à Mexico (milieu rural) à 8,4% en République Dominicaine. (Ferri *et all.*, 2011).

Le milieu urbain chinois avait la prévalence la plus élevée (9,3%). En milieu rural, des prévalences plus basses ont été retrouvées en Inde (1,1%), en Chine (1,6%) et au Pérou (2,7%). En Inde, en milieu urbain la prévalence des AVC était de 1,9 % (Ferri *et all.*, 2011).

## Analyse Bibliographique :

---

Aux Etats-Unis, la prévalence globale des AVC pour l'année 2008 a été estimée à 3,0 % avec environ sept millions d'Américains de plus de 20 ans qui auraient eu un AVC durant la période (Roger *et all.*, 2011).

Peu d'étude sont réalisées en Afrique Sub-saharienne, la prévalence des AVC serait autour de 200 à 300/100000h. Ces chiffres apparaissent plus bas que ceux retrouvés dans les pays développées (Kengne & Anderson, 2006).

### **II.3. Répartition selon l'âge :**

Fortement liée à l'âge (très faible chez l'enfant et l'adulte de moins de 45 ans. Les  $\frac{3}{4}$  des AIC surviennent chez des sujets de plus de 65 ans) (Larrue V *et all.*, 2011).

### **II.4. Répartition selon le sexe :**

Une prédominance masculine en occident et féminine dans les pays du Maghreb dont l'Algérie sexe ratio=0,72 (Dr. Fekraoui., 2013).

### **II.5. Mortalité :**

Les accidents vasculaires cérébraux représentent 10% de l'ensemble de décès. (Lopez *et all.*, 2006).

A l'échelle mondiale, 87 % des décès par AVC en 2005, quel que soit la tranche d'âge sont survenus dans les pays à moyen ou à bas revenus. Ce chiffre atteint 97 % lorsqu'on considère les personnes âgées de moins de 70 ans. Ces statistiques créent un contraste entre les pays en développement et ceux développés. Dans ces derniers, tous les décès survenus par AVC sont estimés à 13 % quelque que soit la tranche d'âge ; lorsqu'on ne considère que les personnes âgées de moins de 70 ans, les décès sont de l'ordre de 6 %. (Strong *et all.*, 2007).

La mortalité de l'AVC standardisée selon l'âge dans les pays membres de l'OMS Afrique va de 107 à 189 pour 100 000 personnes chez les femmes et de 95 à 168 pour 100000 dans la population masculine. (Strong *et all.*, 2007)

La mortalité globale dans la série constantinoise était de 4,67% concernant plus les femmes (5,38%) que les hommes (3,70%) dans une cohorte de 321cas suivis pendant 9ans (Dr. Fekraoui, 2013).

## Analyse Bibliographique :

---

### **III. Facteurs de risques des accidents vasculaires cérébraux ischémiques du sujet jeune :**

De nombreux facteurs de risque sont suspectés de favoriser la survenue des infarctus cérébraux des sujets jeunes, certains étant superposables à ceux des sujets âgés, notamment les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, et d'autres étant considérés comme plus spécifiques des sujets jeunes, tels que la maladie migraineuse, la grossesse, les contraceptifs oraux, la prise de toxiques, l'Hyperhomocystéinémie.

#### **III.1. Facteurs de risques non modifiables :**

##### **III.1.1. Age :**

L'âge est le facteur de risque non modifiable le plus puissant. On estime que le risque d'AVC double chaque décennie après 55ans. (Goldstein *et all.*, 2011).

L'incidence augmente avec l'âge, elle est de moins de 0 à 9 cas/100000h chez les moins de 35ans et de 22 à 45/100000 entre 35 à 44ans. (Sturm *et all.*, 2011).

##### **III.1.2. Sexe :**

Le sexe masculin n'est pas un facteur de risque majeur d'infarctus cérébral ou d'AIT. Le taux d'incidence des IC est un peu plus élevé chez l'homme dans les tranches d'âge de moins de 75ans, mais la tendance s'inverse ensuite. Les femmes ayant une espérance de vie plus longue que celle des hommes, le nombre absolu d'IC et d'AIT est plus important chez elles que chez les hommes. (Crossi, 2012).

L'incidence des ischémies cérébrales est plus élevée chez les hommes après 35ans, et avant 30ans chez les femmes. Ce constat peut s'expliquer par le risque puerpéral et la prise de contraception orale. (Sturm *et all.*, 2011).

Une étude Norvégienne de Berger retrouve une nette prédominance masculine des IC entre 18 et 49 ans (72% contre 28% de femmes). (Naess *et all.*, 2004).

## Analyse Bibliographique :

---

### III.1.3. Facteurs génétiques et antécédents familiaux :

Un antécédent familial paternel ou maternel d'accident vasculaire cérébral double le risque d'AVC. En dehors des rares maladies mono géniques, il pourrait exister des interactions complexes avec le sexe, non expliquées par une transmission génétique classique. En effet, les femmes victimes d'un accident ischémique cérébral transitoire ou constitué ont plus souvent un antécédent maternel que paternel d'AVC, tandis que chez les hommes, la prévalence des antécédents maternels et paternels est identique. (Touzé, 2008).

### III.1.4. Race et ethnicité :

Le registre de Manhattan a montré que l'incidence des infarctus cérébraux était deux fois plus importante chez les sujets d'origine africaine et hispanique que chez les sujets caucasiens. (White, 2005).

Les sujets de race noire ont un risque accru d'AVC. Aux USA, le risque d'AVC est deux fois plus élevé chez les Noirs avec une incidence ajustée sur l'âge de 6,6 pour 1000 chez les hommes de race noire et de 3,6 pour 1000 chez les hommes de race blanche. Chez les femmes de race noire, cette incidence est de 4,9 pour 1000 contre 2,3 pour 1000 chez les femmes de race blanche. Un peu comme chez les personnes de race noire, les Hispano-américains ont deux fois plus de risque d'IC ou d'HC que les non Hispaniques (Goldstein *et al.*, 2006).

### III.1.5. Petit poids de naissance :

Une étude en Grande-Bretagne et au pays de Galles a démontré que des personnes de faible poids de naissance avaient une mortalité par AVC plus élevée que les autres adultes. Une étude similaire réalisée en Caroline du Sud est arrivée aux mêmes conclusions. Les bébés de faible poids de naissance (<2500 g) avaient deux fois plus de chance de faire un AVC que les autres ayant un poids de 4000g. (Goldstein *et al.*, 2011).

Les raisons potentielles de ces associations restent encore incertaines et l'association statistique ne prouve pas une relation de causalité entre le faible poids de naissance et une plus grande probabilité de faire un AVC. (Goldstein *et al.*, 2011).

## Analyse Bibliographique :

---

### **III.2. Facteurs de risques modifiables :**

#### **III.2.1. Hypertension artérielle (HTA) :**

L'HTA est considérée comme le facteur de risque modifiable le plus important des AVC quel que soit le type (Niclot P *et all.*, 2003 ; Lawes C.M *et all.*, 2004). Dans plus de la moitié des cas, l'HTA est la cause de l'AVC. (Blecic S., 2006).

La relation entre le niveau de pression artérielle systolique ou diastolique et le risque d'IC et d'HC est connue et établie. Chaque augmentation de la pression artérielle systolique de 20 mmHg ou de la pression artérielle diastolique de 10 mmHg est associée à un doublement du risque d'AVC quel que soit l'âge (Béjot *et all.*, 2009b ; Touzé & Béjot, 2009).

En Algérie, dans l'étude de TAHINA la fréquence de l'HTA était de 16,59%. Elle était de 13,77% chez les hommes et 18,60% chez les femmes. (Atek *et all.*, 2010).

#### **III.2.2. Le diabète :**

Le diabète est un facteur de risque bien établi d'infarctus cérébral. La plupart des études portant sur la relation entre diabète et AVC ont inclus des patients souffrant de diabète de type 2, en sachant que 75 à 90% des patients diabétiques présentent un diabète de type 2.

L'augmentation du risque d'ischémie cérébrale augmente avec la durée d'évolution du diabète : ainsi le risque d'infarctus cérébral est de 3% par an chez les sujets diabétiques, et ce risque est triplé après dix ans d'évolution. (Banerjee, 2012).

Plusieurs études épidémiologiques montrent que la prévalence du diabète augmente dans les pays occidentaux (Mokdad, 2003), y compris en France, ce facteur de risque représentant ainsi un défi de prévention primaire des infarctus cérébraux. (Kusnik-Joinville, 2008),

#### **III.2.3. La Dyslipidémie :**

##### **III.2.3.1. L'hypercholestérolémie :**

L'hypercholestérolémie est présente chez 9,1% (5,7-13,8) des cas d'IC avec un RR de 1,5 (1,3-1,8) d'IC de tout âge. (Larry *et all.*, 2001).

## Analyse Bibliographique :

---

En Algérie la fréquence de l'hypercholestérolémie totale est évaluée à 38.5% (36,6% pour les hommes et 40,5% pour les femmes). Le risque de l'IC augmente chez les sujets fumeurs avec une cholestérolémie  $\geq 7$ mmol/L. (OMS, 2008 ; Zhang *et all.*, 2003).

Une étude algérienne réalisée à Constantine retrouve un taux moyen élevé de CT chez les patients avec AVC âgés entre 20 et 49 ans notamment les femmes moins de 40 ans [taux moyen de  $2,5 \pm 0,55$ g/L ( $P < 0,01$ )] (Grundy SM *et all.*, 2004).

### III.2.3.2. Hypertriglycéridémie :

Le rôle de l'hypertriglycéridémie dans la physiopathologie des infarctus cérébraux reste controversé, les données des études étant divergentes. L'étude BIP (Bezafibrate Infarction Prevention) a en effet montré que l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque d'accident ischémique cérébral transitoire ou constitué chez les patients coronariens. (Tanne, 2001).

Par la suite, une méta-analyse a démontré que le taux de triglycérides était un facteur de risque indépendant d'infarctus cérébral, fatal ou non (Asia Pacific Cohort Study Collaboration, 2004). Cette augmentation du risque existe chez les sujets jeunes, puisqu'il a été prouvé que l'hypertriglycéridémie multipliait par près de 4 fois le risque d'infarctus cérébral chez les femmes âgées de moins de 55 ans. (Rigal, 2007).

### III.2.4. Le Tabagisme :

Il a été démontré dans plusieurs études que les fumeurs avaient deux fois plus de risque que les autres de faire un AVC. Plusieurs études ont également montré que le tabagisme passif est un facteur de risque d'IC, avec un risque relatif de l'ordre de 2 (Goldstein *et all.*, 2006). Les fumeurs ont donc deux fois plus de risque d'AVC que les non-fumeurs et le tabagisme est associé à 1 AVC sur 5.

Dans une enquête algérienne réalisée en 2010 sur le tabagisme dans 4 grandes villes du pays la prévalence de l'utilisation du tabac est de 19,3% (33,9% pour les hommes et 2,4% pour les femmes). (WHO, 2011).

La cigarette potentialise la nocivité de certains facteurs de risques des AVC telles l'HTA et surtout la contraception orale (CO). (Thun *et all.*, 2000)

## Analyse Bibliographique :

Le tabagisme passif est un FR bien établi dans les cardiopathies ischémiques mais également dans les AVC. Ce risque est deux fois plus important que chez les fumeurs actifs. L'arrêt du tabac réduit le risque de survenue d'AVC de 50% en une année. (Peter *et all.*, 2008 ; Larry *et all.*, 2011).

### III.2.5. Cardiopathie embolique :

20% des IC tout âge confondu sont d'origine cardio-embolique. En dehors de la fibrillation auriculaire, les autres causes cardiaques d'IC représente 18% chez les sujets de moins de 50 ans contre 5,5% chez les sujets  $\geq 50$  ans. Ces causes sont subdivisées en trois groupes selon le risque emboligène. (Tableau.1) (Sacco *et all.*, 2006).

Cardiopathie présentant un risque majeur	Cardiopathie potentiellement emboligène	Pathologie cardiovasculaire récemment évaluée comme un risque	Procédé thérapeutique cardiaque avec un risque emboligène
Fibrillation auriculaire	Prolapsus valvulaire mitrale	Plaque d'athérome au niveau de l'arc aortique > 4mm d'épaisseur	Pontage coronarien
Prothèse valvulaire	Classification annulaire mitrale	Syndrome coronarien aigue	Cathétérisme cardiaque
Rétrécissement mitral	Rétrécissement aortique calcifié	Fraction d'éjection du ventricule gauche basse (<35%)	Implantation de Pace Maker
Infarctus du myocarde récent < 6 semaine	Foramen ovale perméable FOP	Cardiomyopathie hypertrophique	Cardio-version d'une FA

**Tableau.1** : Principales causes d'embolie à point de départ cardiaque. (Pinto *et all.*, 2006)

## Analyse Bibliographique :

---

### III.2.6. Accident ischémique transitoire (AIT) :

Le risque de survenue d'un IC est plus élevé durant la première année après un AIT, le RR durant cette période est de 13 à 16, il est moins important quand le territoire de l'artère rétinienne est concernée 40% des IC qui surviennent après un AIT touchent un territoire artériel différent que celui de l'AIT. (Mukmal *et all.*, 2005).

### III.2.7. Obésité et obésité abdominale :

L'obésité est quantifiée par l'indice de masse corporelle IMC. Selon les critères l'US NCEP ATP III, l'obésité abdominale est définie par un tour de taille  $\geq 102$ cm pour les hommes et  $\geq 88$ cm chez les femmes. Selon l'IDF : il est  $\geq 94$  cm pour les hommes et  $\geq 80$  cm pour les femmes originaire d'Europe (Ogden *et all.*, 2006).

L'obésité et le surpoids sont des facteurs de risques vasculaires aussi bien chez les adultes que chez les enfants. En Algérie dans l'étude TAHINA, l'obésité chez les personnes âgées entre 35 et 59 ans et de 18,64% à 23,33 % ; elle est plus élevée chez les femmes (24,13 %) que chez les hommes (9,58 %). (Atek *et all.*, 2010).

La corrélation étroite entre l'IMC et le PAB est retrouvée dans plusieurs études. et que l'obésité abdominale est un puissant facteur prédictif de la survenu d'AVC. (Suk *et all.*, 2003).

L'ensemble des études montre une association entre l'obésité et l'IC aussi bien chez l'homme que chez la femme. (Hu *et all.*, 2007).

### III.2.8 Régime alimentaire et risque d'AVC :

Le régime alimentaire est également un facteur indépendant d'infarctus cérébral, puisqu'une méta-analyse de sept études a montré une association négative entre la consommation de fruits et légumes et le risque d'infarctus cérébral (Dauchet, 2005).

Il est clairement établi aujourd'hui que le risque d'AVC est influence par des facteurs alimentaires (Schneider *et all.*, 2007 ; Johnsen, 2004).

Une consommation importante de fruits et de légumes est associée à une diminution du risque d'IC avec une relation dose-effet. Ainsi, un régime alimentaire riche en fruits et légumes et pauvre en graisses (graisses saturées) diminue la pression artérielle.

## Analyse Bibliographique :

---

Une consommation régulière de poisson, plus d'une fois par mois, est associée à une réduction de 40 à 50 % du risque d'IC chez les hommes et chez les femmes. Une alimentation élevée en sodium et faible en potassium serait un facteur de risque d'AVC cause des effets de ces derniers sur la pression artérielle. (He *et all.*, 2002).

### III.2.9. La sédentarité :

La sédentarité et l'absence de l'activité physique sont sources de surpoids et d'obésité, responsables de maladies métaboliques et cardiovasculaires dont les AVC. Dans notre pays la fréquence de l'inactivité physique est estimée à 39,2% de l'ensemble de la population (30,8% pour les hommes et 47,6% pour les femmes). (OMS, 2008).

Le manque d'activité physique régulière est associée à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire dans la plupart des études épidémiologiques. Ainsi, l'activité physique régulière a des bénéfices, car permettrait de réduire la pression artérielle, le poids et de réguler la glycémie. L'activité physique régulière est un facteur protecteur d'AVC. Elle réduit le risque d'IC de 0,78 et celui de HC de 0,74. (Wendel-Vos *et all.*, 2004).

### III.3. Facteurs de risques potentiellement modifiables moins bien documentés :

#### III.3.1. Syndrome métabolique :

Il est défini selon les critères de l'ATP III (CNEP, 2001) par l'association de l'obésité abdominale, un taux de triglycérides  $\geq 150$ mg/dl, un taux HDL  $< 40$  mg/dl pour les hommes et  $< 50$  mg/dl pour les femmes, une pression artérielle  $\geq 130/\geq 85$  mmHg et une glycémie à jeun  $> 110$ mg/dl.

En Algérie à Constantine la prévalence selon les critères ATP III il est de 19,5% chez les hommes et de 20,6% chez les femmes. Selon les critères de l'IDF la prévalence globale est de 26,4%. (Zaamouche, 2012).

La relation entre le syndrome métabolique et l'IC est retrouvée dans plusieurs études et le risque ratio ajusté est entre 2,10 et de 2,47 et un HR de 5,15. Cette relation n'est pas influencée par l'origine ethnique, le sexe ou l'âge. (Koren-Morag *et all.*, 2005 ; Chen *et all.*, 2006 ; kurl *et all* 2006 ; Najarian *et all.*, 2006).

## Analyse Bibliographique :

---

### III.3.2 Consommation d'alcool :

La consommation excessive d'alcool augmente le risque de survenu de tous type d'AVC, D'après les données d'une méta-analyse de 35 études observationnelles, une consommation régulière d'alcool supérieure à 60g par jour est associée à un risque accru d'infarctus cérébral (Reynolds, 2003).

### III.3.3. Consommation de drogue :

Les drogues peuvent favoriser la survenue d'une ischémie cérébrale de différentes façons L'injection de toxique par voie intraveineuse est source d'endocardite infectieuse représentant une cause cardio-embolique, certaines drogues ont des effets sympathomimétiques et entraînent donc des poussées hypertensives, elles augmentent l'agrégation plaquettaire et peuvent être à l'origine de vasculopathie.

La recherche de cette intoxication doit donc être minutieuse à l'interrogatoire, et éventuellement par des recherches toxicologiques sanguines en l'absence d'étiologie évidente chez les patients jeunes. (De los Rios, 2012).

### III.3.4. Inflammation chronique et AIC :

L'inflammation systémique chronique augmente le risque des AIC, avec un Odds Ratio entre 1,4 et 2 dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) (Gabriel SE *et all.*, 2004) il est multiplié par 2 à 52 fois dans le lupus érythémateux systémique(LES) dont le diagnostic est fait à un âge précoce. (Esdaile JM *et all.*, 2002).

Les plaques d'athérome au niveau des carotides sont beaucoup plus observées dans ces deux affections ; Ce groupe de patients doit être considéré comme des patients à haut risque vasculaire nécessitant une surveillance particulière et un traitement préventif. (Salmon JE *et all.*, 2008)

### III.3.5. Ronflement et syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil (SAHS) :

Chez les patients atteints d'un syndrome d'apnée du sommeil d'origine obstructive, le risque d'un premier AVC ischémique est évalué avec un HR=2,52. (Munoz R *et all.*, 2006 ; Valham *et all.*, 2008).

## Analyse Bibliographique :

---

### III.3.6. La contraception orale et le traitement hormonal substitutif :

L'utilisation de la CO est associée à une augmentation du risque d'ischémie cérébrale et il est d'autant plus important que la dose d'œstrogène est élevée et en cas d'âge supérieur à 35 ans. Le risque relatif est de 2.75 dans une méta-analyse récente portant sur 16 études. Néanmoins, le risque absolu est faible : un infarctus cérébral supplémentaire pour 24.000 femmes. (Gillum *et al.*, 2000).

Elle est contre indiquée chez les femmes ayant un risque élevé en particulier celles qui cumulent plusieurs facteurs de risque (HTA, diabète, hypercholestérolémie tabagisme, migraine avec aura) et celles qui ont déjà présenté un AVC I. (Bousser *et al.*, 2006).

### III.3.7. L'évaluation des taux sériques de l'acide urique :

L'hyper-uricémie est responsable d'une élévation du risque d'AVC ischémique avec un HR de 1,77 (1,10 à 2,83). (Michiel J *et al.*, 2006).

## III.4. Facteurs de risques spécifiques de l'adulte jeune :

### III.4.1. La migraine :

La migraine est reconnu comme un FR des AIC depuis plusieurs années et surtout chez les femmes de moins de 35ans avec un RR de 2,16 ; il est à 2,76 chez les femmes de moins de 45ans, il est majoré avec l'utilisation des contraceptifs oraux (RR= 8,72 (5,05 à 15,05 IC=95%). (Etminam M *et al.*, 2005 ; Kurth T *et al.*, 2008).

Une récente méta-analyse montre que les patients migraineux avec aura ont un risque d'infarctus cérébral deux fois plus important que celui des sujets non migraineux tandis que la migraine sans aura ne semble pas augmenter ce risque. Ce risque est plus marqué chez les sujets de moins de 45 ans, et est multiplié par plus de trois chez les patientes migraineuses, par neuf chez les fumeurs, et par sept chez les patientes sous contraceptifs oraux. (Schürk, 2009).

## Analyse Bibliographique :

---

### III.4.1.1. Définition de la migraine :

La migraine est un des syndromes les plus fréquemment rencontrés en neurologie. La plupart des études réalisées en France montre que 10 à 12% de la population adulte en souffre.

La migraine peut être un trouble débilitant caractérisé par des maux de tête avec douleur pulsatile qui durent de quelques heures à plusieurs jours et qui s'accompagnent de nausées, de vomissements et/ou d'une sensibilité à la lumière et au bruit. Elle est exacerbée par l'activité physique et a tendance à interférer avec elle. La migraine se produit habituellement d'un seul côté de la tête, même si chez les enfants et les jeunes, elle a tendance à être bilatérale. (Breslau N & Rasmussen B.K, 2001)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), compte la migraine parmi les 20 maladies ayant le plus d'impact pour l'ensemble de la population ; il s'agit d'une maladie fréquente et largement tolérée qui par ailleurs se révèle très invalidante. (Breslau N & Rasmussen B.K, 2001).

### III.4.1.2. Épidémiologie de la migraine :

#### III.4.1.2.1. Incidence :

Les études épidémiologiques se rapportant à la migraine ont été effectuées aux Etats Unis, en Europe (France, Allemagne) et peu de données sont disponibles en ce qui concerne le continent africain. Ces études ayant utilisées les critères des IHS «International Headache Society» et indique que l'incidence de la migraine est 601 par 100,000 ha chez les femmes ; et 222 par 100,000 ha chez les hommes par année. (Stewart *et all.*, 2000)

La population française compte 8 million de personnes adultes souffrantes de la migraine, soit 12,5 %1 des Français dont trois femmes pour un homme. (Silberstein S.D, 2008)

En Algérie les résultats d'une enquête, réalisée récemment par le service épidémiologie de l'Institut national de santé publique (INSP), l'EHS Aïssat-Idir (spécialisé dans les pathologies neurologiques) et Pfizer Algérie Pharma, sur la prévalence de la migraine dans notre pays, estime soit près de 5 millions de personnes, souffrent d'une migraine de gravité variable, avec une prédominance féminine. (Achouri M *et all.*, 2010).

## Analyse Bibliographique :

### III.4.1.2.2. Prévalence :

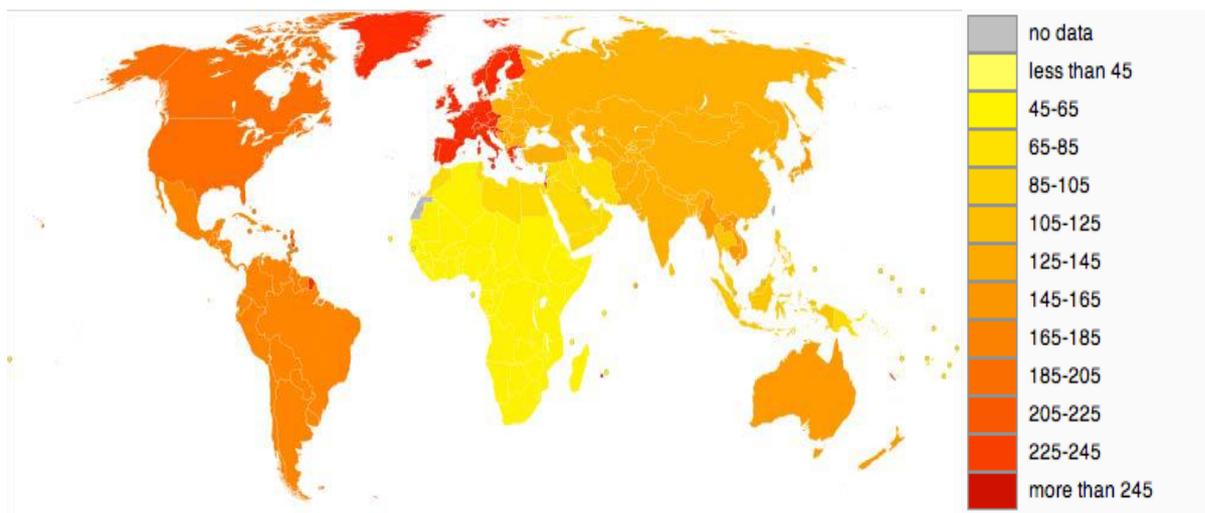
La migraine est une maladie qui parcourt les siècles ; L'Europe fait partie des « zones rouges » où la migraine atteint un nombre considérable d'individus (Fig.2).

On estime que 14 % de la population mondiale a été atteinte de migraines à un moment ou l'autre de sa vie<sup>2</sup>. Les études montrent uniformément que les femmes sont les plus susceptibles que les hommes d'en être atteintes. (Clarac F& Ternaux J.P, 2008).

Les études de populations les plus récentes chez l'adulte en Europe et aux Etats-Unis, basées sur les critères diagnostiques de l'International Headache Society (IHS), ont trouvé chez l'adulte un taux de prévalence des migraines très similaire : environ 15% (7,6% chez les hommes et 19,1% chez les femmes). (Steiner TJ *et all.*, 2003)

La migraine touche 12 à 15% des adultes de 18 à 65 ans, 8% des enfants et adolescents et 3% des plus de 65 ans soit environ 8 millions de migraineux en France. Mais cette prévalence est sous-estimée en raison du nombre important de personnes non diagnostiquées. (OMS, 2003 ; Abdelkader el- Hasnaoui *et all.*, 2004)

En Algérie la migraine touche 13.5% de la population ; Les femmes sont davantage affectées par les migraines que les hommes. La proportion est même très importante puisque les migraines touchent 71,4% de femmes contre 28,6% d'homme. (Achouri M *et all.*, 2010)



**Figure. 2** : Prévalence de la migraine pour 100000 habitants dans le monde en 2002.

(Servais. M, 2005)

## Analyse Bibliographique :

---

### III.4.1.2.3. Répartition selon l'âge :

Les migraines débutent souvent à la période de la puberté, mais elles peuvent se manifester dès l'âge de 3 ans, il est rare qu'une première migraine apparaisse en vieillissant. Plusieurs études ont montré que la prévalence de la migraine était maximale entre 30 et 40 ans et avait tendance à diminuer par la suite. (Jernbaum S, 2008).

Le pic de la prévalence de la migraine en France se situe entre 30-39 ans quel que soit le sexe (Henry P *et al.*, 2000).

### IV.1.2.4. Répartition selon le sexe :

L'épidémiologie de cette maladie est bien connue avec un sex-ratio de 3 femmes pour un homme (Michel P *et al.*, 2003).

En Algérie une prédominance féminine : 71,4 % de femmes, contre 28,6 % d'hommes ; soit un sex-ratio de 2,49. La Littérature indique un sex-ratio de 2 à 3 femmes, pour un homme, avec des variations, en fonction de la tranche d'âge. (Achouri M *et al.*, 2010).

### III.4.1.2.5. Mortalité :

La migraine n'est pas considérée comme une maladie mortelle. Mais dans de rares cas cela favorise des attaques, "artères qui se bouchent", qui peuvent engendrer une paralysie voire rarement la mort. (Jules C, 2008).

### III.4.1.3. Clinique :

Il existe plusieurs types de migraines dont les plus fréquentes sont la migraine sans aura (ou migraine commune) et la migraine avec aura. Différents types de migraine peuvent coexister chez un même patient. Les critères de diagnostic de la migraine ont été définis en 1988 par L'*International Headache Society (IHS)* et révisés en 2004. Ils permettent de poser un diagnostic spécifique et fiable de la migraine.

## Analyse Bibliographique :

---

### III.4.1.3.1. Migraine typique :

#### ✚ Migraine sans aura :

La migraine sans aura est la plus fréquente des migraines, on la retrouve dans 80 à 90% des cas. Pour poser le diagnostic de migraine sans aura, il est nécessaire d'avoir 5 crises selon les critères de l'IHS. Ces critères qui définissent la migraine commune sont indiqués dans le Tableau.2 (Géraud G *et all.*, 2009 ; ANAES, 2002).

#### A. Caractéristique da la céphalée :

La céphalée peut débuter à tout moment de la journée, elle commence le plus souvent la nuit ou au petit matin et atteint son intensité maximum en 2 à 4 heures ; elle se résout spontanément, en l'absence de traitement, en 4 à 72 heures. La céphalée ne s'installe jamais de manière brutale mais de manière progressive. (Bousser MG, 2005).

La douleur est typiquement unilatérale mais elle peut irradier et être diffuse ; l'hémisphère concerné peut changer selon les crises. La douleur siège le plus souvent dans la région antérieure, frontotemporale, mais elle débute et prédomine parfois dans la région occipitale ou la nuque. (Lévy-Chavagnat D, 2011).

La céphalée migraineuse est le plus souvent pulsatile, elle est décrite par le patient comme un cœur qui bat dans la tête ou des coups de marteau. Cependant ce caractère pulsatile n'apparaît parfois qu'à l'effort ou lorsque la crise atteint son paroxysme. Dans certaines crises de migraine, la céphalée est continue et est alors décrite comme une sensation de serrement ou d'écrasement.

L'intensité de la douleur varie d'un sujet à l'autre, mais aussi chez un même sujet d'une crise à l'autre. Près des trois quarts des patients présentent une douleur sévère ou très sévère, cotée à 7 ou 8 sur une échelle de 0 à 10. (Géraud G *et all.*, 2001).

L'exacerbation de la douleur par les mouvements, les efforts même minimes, est un des critères de l'IHS. En revanche, le repos, l'immobilité, l'occlusion des yeux diminuent l'intensité de la douleur. Dans environ un tiers des crises, le patient doit arrêter son activité et s'aliter. (Bousser MG, 2005).

## Analyse Bibliographique :

---

### **B. Signes d'accompagnements :**

Les nausées accompagnent la céphalée dans près de 90% des crises ; les vomissements interviennent plus rarement et leur fréquence diminue après quelques années d'évolution de la maladie. Néanmoins les signes d'accompagnement digestifs gênent l'absorption des médicaments et contribuent à la sévérité de la crise car ils altèrent la qualité de vie. (Bousser MG, 2005).

Le migraineux est souvent gêné par la lumière, le bruit et les odeurs ; sa douleur est accentuée par la lumière, même dans des conditions d'éclairage habituelles ou par le bruit, y compris à des niveaux sonores ordinaires. Spontanément, les patients se retirent si possible dans une pièce calme et semi-obscur. Ces signes sensoriels sont inconstants et sont également moins marqués avec l'évolution de la maladie. (Géraud G *et al.*, 2007).

De nombreux autres signes cliniques peuvent être associés à la crise de migraine : pâleur du visage, hypotension orthostatique, vertiges, vision floue, asthénie intense, larmoiement ou écoulement nasal, somnolence, irritabilité, état dépressif transitoire, difficulté de concentration. (Lévy-Chavagnat D, 2011).

### **Migraine avec aura :**

L'aura est constituée par l'ensemble des signes neurologiques totalement réversibles qui précèdent ou accompagnent la crise de migraine. Une aura survient dans 10 à 20% des crises de migraine. Dans la très grande majorité des cas, ces signes se caractérisent par des critères typiques tels qu'ils ont été définis par l'IHS (*tableau 2*). Ces signes se caractérisent par des troubles visuels bilatéraux, des paresthésies ou engourdissements unilatéraux, une aphasie ou des difficultés de langage inclassables. (Bousser MG, 2005 ; ANAES, 2002).

L'aura se développe graduellement dans le temps et dans l'espace en 4 à 20 minutes, c'est la « marche migraineuse », élément essentiel du diagnostic, qui permet de distinguer l'aura migraineuse d'autres troubles neurologiques. La durée de l'aura est généralement inférieure à 60 minutes, mais plusieurs types d'aura peuvent se succéder ; leur durée respective s'additionnant. (Géraud G *et al.*, 2009).

## Analyse Bibliographique :

La céphalée s'installe lors de la disparition des signes de l'aura. Parfois un intervalle libre inférieur à une heure entre aura et céphalée existe. Plus rarement, l'aura s'installe en même temps que la céphalée, voire après le début de celle-ci. Dans certains cas, la céphalée est absente, on parle alors d'aura isolée. (Lévy-Chavagnat D, 2011).

Critères de la migraine sans aura	Critère de la migraine avec aura
<p><b>A.</b> Au moins 5 crises répondant aux critères B à D.</p> <p><b>B.</b> Crises de céphalées durant de 4 à 72 heures (sans traitement)</p> <p><b>C.</b> Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Unilatérale.</li> <li>✓ Pulsatile.</li> <li>✓ Modérée ou sévère.</li> <li>✓ Aggravation par les activités physiques de routine, telles que montée ou descente d'escaliers.</li> </ul> <p><b>D.</b> Durant les céphalées au moins l'un des caractères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nausée et/ou vomissement.</li> <li>✓ Photophobie et phonophobie.</li> </ul> <p><b>E.</b> L'examen doit être normal entre les crises. En cas de doute, un désordre organique doit être éliminé par les investigations complémentaires appropriées.</p>	<p><b>A.</b> Au moins deux crises répondent au critère B.</p> <p><b>B.</b> Au moins 3 des 4 caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Un ou plusieurs symptômes de l'aura totalement réversibles.</li> <li>✓ Le symptôme de l'aura se développe progressivement sur plus de 4 minutes et si plusieurs symptômes sont associés, ils surviennent successivement.</li> <li>✓ La durée de chaque symptôme n'excède pas 60 minutes.</li> <li>✓ La céphalée fait suite à l'aura après un intervalle libre de 60 minutes, mais parfois commence avant ou pendant l'aura.</li> </ul> <p><b>C.</b> L'examen clinique doit être normal entre les crises. En cas de doute, un désordre organique doit être éliminé par les investigations complémentaires appropriées.</p>

**Tableau. 2 :** Critères de diagnostic de la migraine adaptés d'après l'IHS (HAS, 2004)

## Analyse Bibliographique :

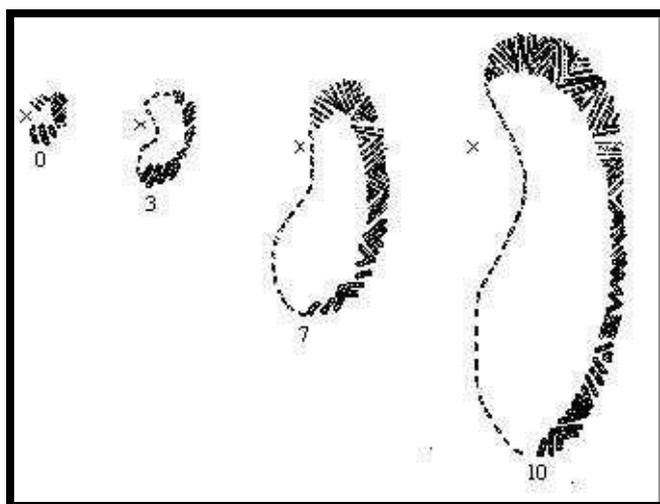
### A. Auras visuelles :

Les auras visuelles sont les plus fréquentes, elles représentent 90% des auras migraineuses. De plus, 99% des auras comportent des signes visuels ; ainsi les auras sensitives ou aphasiques sont dans la majorité des cas, associées à des troubles visuels. (Lévy-Chavagnat D, 2011).

Les deux manifestations visuelles les plus fréquentes sont le scotome scintillant et les phosphènes.

Le scotome scintillant est typique de la migraine et se caractérise par une zone aveugle dans le champ visuel, bordé d'un arc scintillant dessinant une ligne hachurée. Il est au début tout petit et près du point de fixation central, puis se développe progressivement vers la périphérie du champ visuel pour envahir en 10 à 30 minutes la totalité de l'hémi champ visuel (Fig. 3). Ces symptômes persistent les yeux fermés et touchent de façon identique la vision des deux yeux. A la fin de l'aura, le scotome disparaît progressivement en sens inverse de sa formation. (Ollat H, 2004).

Les phosphènes sont des tâches lumineuses scintillantes noires et blanches ou plus rarement colorées, décrites comme des zigzags, des étoiles ou des flashes répétés, se transformant parfois en scotome. Ces phénomènes lumineux ont le plus souvent une topographie latérale homonyme, mais affectent parfois l'ensemble du champ visuel ou se déplacent d'un champ visuel à l'autre. (Ollat H, 2004).



**Figure. 3 :** Evolution temporelle du scotome visuel migraineux (Ollat H, 2004).

## Analyse Bibliographique :

---

### **B. Auras sensitives :**

L'aura sensitive consiste en des paresthésies, à type de fourmillements ou d'engourdissements débutant à la main, parfois à un doigt puis successivement aux autres, s'étendant à l'avant-bras puis gagnant l'hémiface homolatérale, prédominant sur le contour des lèvres, la joue et la langue. La progression est lente et l'extension maximale se fait en une dizaine de minutes. (Géraud G et al., 2009)

### **C. Auras aphasiques :**

Les troubles du langage sont dans la majorité des cas associés aux troubles visuels et sensitifs. Ils sont caractérisés par des difficultés d'élocution (dysarthrie), des difficultés à choisir ses mots et à les combiner pour construire des phrases (aphasie) ou encore par des troubles de la lecture ou de la compréhension. (ANAES, 2002).

### **III.4.1.3.2. Migraine atypique :**

Les migraines atypiques sont beaucoup plus rares que les migraines précédemment décrites et exigent donc une grande vigilance. Ces formes de migraine nécessitent des examens complémentaires pour confirmer le diagnostic. (Lantéri-Minet M *et al.*, 2005)

### **Auras atypiques :**

#### **A. Auras visuelles ou sensorielles atypiques :**

Elles sont de différentes formes : les objets ou les sujets peuvent être vus déformés ou leur taille modifiée (micropsie ou macropsie) ; ils peuvent être entourés d'un liseré lumineux, animés de mouvements, multipliés ou encore il peut y avoir une persévération visuelle de l'objet qui a disparu du champ de vision ou une vision en mosaïque ; le champ visuel peut être inversé (le plafond à la place du plancher) ; la vision en couleur peut disparaître. (Géraud G *et al.*, 2009).

Dans les auras sensorielles atypiques, il peut aussi y avoir des troubles de la perception du schéma corporel, tout ou une partie du corps apparaît rétréci, allongé, déformé ; le patient peut avoir l'impression d'un dédoublement de son corps ou même d'être en dehors de son corps. (Valade D, 2010).

## Analyse Bibliographique :

---

### **B. Auras avec troubles cognitifs :**

Un syndrome confusionnel aigu peut survenir au cours d'une crise de migraine, notamment chez l'enfant, se manifestant par une désorientation temporo-spatiale, des troubles du comportement avec agitation agressive ou perplexité.

L'accès dure de 2 à 24 heures et se termine habituellement par une phase de sommeil profond. (Annequin D, 2000)

### **C. Auras atypiques avec signes moteurs :**

Un déficit moteur unilatéral à type d'hémi-parésie, voire d'hémiplégie, est une forme rare d'aura migraineuse. Il s'associe le plus souvent à des auras visuelles, sensitives ou aphasiques typiques. (Pradalier A, 2004).

### **✚ Migraine basilaire :**

Il s'agit d'une migraine qui se voit essentiellement chez l'adulte jeune. La migraine basilaire postérieure se caractérise par la survenue de symptômes dus à une perturbation du fonctionnement du tronc basilaire (partie du système nerveux central situé en dessous du cerveau), notamment la survenue de vertiges.

Les céphalées sont précédées d'une aura qui évoque une atteinte du territoire vascularisé par les vaisseaux de chaque côté des vertèbres et du cou.

Les symptômes visuels ou sensitifs de la migraine basilaire sont bilatéraux : paresthésies des quatre membres, perturbations des deux héli-champs visuels ; ce qui la différencie de l'aura typique. D'autres symptômes peuvent intervenir tels que des vertiges, une ataxie, une baisse du niveau de conscience, des acouphènes, une diplopie. (Géraud G *et al.*, 2009)

### **✚ Migraine hémiplégique :**

Il s'agit d'une variété rare de migraine. Ce type de migraine se distingue par la présence d'une hémi-parésie (une déficience motrice du membre supérieur ou inférieur, du côté droit ou gauche) ou une hémiplégie qui est cette fois la paralysie de tout le côté touché. Elle a lieu durant la phase de l'aura, cette phase dure 10 minutes à 1 heure et dans de rares cas elle peut durer jusqu'à plusieurs semaines. Elle est alors accompagnée de troubles de la conscience, jusqu'au coma chez 40% des patients avec une récupération complète. (Ducros A, 2008).

## Analyse Bibliographique :

La migraine hémiplégique est due à une mutation des gènes CACNA1A, ATP1A2 et SCNA1 du chromosome 19 qui codent pour des transporteurs ioniques. Ces mutations sont responsables d'une hyperexcitabilité neuronale causant l'hémiplégie. (Guendler *et all.*, 2012).

### ✚ **Migraine rétinienne :**

La migraine rétinienne provoque un trouble visuel monoculaire, évoluant par crises répétées, comportant des scintillements, un scotome ou une cécité, associé à une céphalée migraineuse.

Il s'agit d'une forme extrêmement rare, dont le caractère monoculaire ne peut être authentifié que si le patient a pensé à fermer un œil puis l'autre lors d'une crise ou si il a pu être examiné au cours de l'une d'elle. (El Hasnaoui A *et all.*, 2004).

### **III.4.1.4. Causes et Facteurs Déclenchant :**

Les facteurs déclenchant ne sont pas la cause de la migraine mais ce sont des éléments susceptibles de provoquer une crise de migraine. En évitant ces facteurs, on peut diminuer l'intensité et la fréquence des crises.

La plupart des sujets migraineux décrivent plusieurs facteurs à l'origine de leurs crises ; il est rare que les crises soient déclenchées par un facteur unique. Les facteurs déclenchant sont nombreux et variables selon les patients et d'une crise à l'autre chez un même patient, mais la crise peut aussi survenir sans aucune raison particulière, de façon imprévisible. Par ailleurs, un facteur donné peut ne pas déclencher systématiquement une crise. (Linde K *et all.*, 2009)

#### **III.4.1.4.1. Facteurs psychologiques :**

Le stress, l'anxiété, les contrariétés sont les facteurs déclencheurs de crise les plus fréquemment retrouvés chez les migraineux. En effet, le stress de la vie quotidienne, les obligations familiales, professionnelles ou scolaires sont autant d'éléments qui empêchent le sujet de vivre à son propre rythme et qui le mettent en permanence sous contrainte provoquant ainsi des crises de migraine. Les situations de conflits, les agressions verbales, les soucis répétés sont aussi cités comme des facteurs pouvant déclencher des crises (Violon A, 2001).

Les facteurs émotionnels positifs tels qu'un événement heureux, une joie intense peuvent aussi, chez certaines personnes, provoquer une crise de migraine. (Cassidy.E *et all.*, 2003)

## Analyse Bibliographique :

---

### III.4.1.4.2. Rythme de vie :

Les migraineux sont très sensibles à toutes les variations pouvant modifier leur rythme de vie.

Ainsi les fluctuations du temps de sommeil (grasse matinée ou soirée prolongée) ; les changements de rythme de vie comme les week-ends ou les départs en vacances, un surcroît ou relâchement d'activité professionnelle ainsi qu'une activité physique peu habituelle sont des facteurs déclencheurs communs d'une crise de migraine. (Galan G, 2009)

Les sujets migraineux doivent essayer d'adopter, dans la mesure du possible, une certaine routine dans leur quotidien ; d'avoir un sommeil régulier, de se coucher tous les jours à peu près à la même heure et d'avoir un nombre d'heure de sommeil similaire chaque nuit (Faure S, 2009).

### III.4.1.4.3. Facteurs alimentaires :

Les variations du comportement alimentaire dans un sens ou dans l'autre (excès ou repas sauté) sont beaucoup plus importantes dans la survenue de la crise que la consommation d'un aliment spécifique. Des études ont montré que le jeûne ou l'hypoglycémie peuvent chez certains sujets déclencher de façon quasi systématique une crise de migraine. Chez ces patients, des repas équilibrés et répartis régulièrement dans la journée permettraient d'éviter bon nombre de crises. (Géraud G *et al.*, 2001).

Les aliments à risque les plus cités en France sont le chocolat, les graisses cuites, les œufs ainsi que la charcuterie. Les aliments capables de déclencher une crise de migraine chez un patient sont strictement individuels ; le sujet doit donc repérer le ou les aliments mis en cause et les éviter pour diminuer la fréquence des crises. (Bousser MG *et al.*, 2005)

Un excès de café ou à l'inverse, une diminution de la consommation de café chez les grands consommateurs sont des facteurs reconnus comme déclencheurs de crise chez certains migraineux. (Géraud G *et al.*, 2001).

### III.4.1.4.4. Facteurs hormonaux :

Il existe des liens étroits entre les hormones féminines et la migraine. En effet, certaines périodes de la vie d'une femme ont une influence positive ou négative sur le déclenchement des crises de migraine, voire sur leur intensité. (Faure S, 2009).

## Analyse Bibliographique :

---

### ✚ **Migraine et cycle menstruel :**

10 à 20% des migraineuses voient débuter leur maladie au moment de la puberté. Avant ces modifications hormonales, la migraine touche autant les garçons que les filles ; mais après la puberté, le sex-ratio atteint 2 à 4 femmes pour 1 homme. Cette prépondérance féminine est retrouvée uniquement pour la migraine sans aura ; la prépondérance féminine étant déjà retrouvée dans l'enfance pour la migraine avec aura. (Violon A, 2001)

24 à 56% de migraineuses souffrent de migraines menstruelles associées à d'autres crises durant leur cycle ; la migraine menstruelle pure concerne seulement 7% des migraineuses. Les crises menstruelles, aussi appelées crises cataméniales, surviennent dans une période qui va de 2 jours avant le début des règles aux 3 premiers jours de celles-ci. La migraine menstruelle est dite « pure » lorsqu'elle survient au moins lors de deux cycles sur trois et à aucun autre moment du cycle ; elle est appelée « migraine associée aux règles » lorsqu'elle survient au moins deux cycles sur trois et qu'il existe des crises durant le reste du cycle. (Pradalier A, 2004)

Plusieurs études montrent que c'est la chute des œstrogènes lors des règles qui serait le facteur déclenchant des crises menstruelles. (Violon A, 2001).

### ✚ **Migraine et contraception orale :**

La prise de contraceptifs oraux peut aggraver, améliorer ou ne pas modifier une maladie migraineuse. Les crises de migraine peuvent débuter suite à la mise en place de la contraception orale, dans ce cas, l'arrêt de la pilule ne permet pas dans tous les cas de diminuer la fréquence des crises. (Hallin & Rolf G, 2003).

L'influence exacte de la composition hormonale de la pilule est mal connue, il faudra rechercher au cas par cas la meilleure solution concernant la contraception afin de ne pas augmenter la fréquence ou la sévérité des crises chez une migraineuse. Cependant on privilégiera les pilules faiblement dosées en œstrogènes chez les migraineuses afin de diminuer le risque vasculaire cérébral ; en effet, migraine (en particulier migraine avec aura) et pilule sont des risques d'accident vasculaire ischémique cérébral. (Violon A, 2001).

## Analyse Bibliographique :

---

### ✚ Migraine et grossesse :

L'incidence des crises de migraine varie lors de la grossesse du fait des variations hormonales. Pour 55 à 90% des migraineuses, on observe une diminution de la fréquence des crises voire une rémission complète durant la grossesse ; cette amélioration serait plus nette au cours des deuxième et troisième trimestres et pour les migraines sans aura. Pour 3 à 7% des migraineuses, la fréquence reste inchangée ou s'aggrave durant les grossesses, surtout chez les femmes souffrant de migraines avec aura. (Hallin & Rolf G, 2003)

### ✚ Migraine et ménopause :

Classiquement la prévalence de la migraine diminue avec l'âge chez l'homme comme chez la femme. Mais chez la majorité des patientes, la migraine s'aggrave durant la période de péri- ménopause (phase de fluctuation hormonale intense) et s'améliore après la ménopause. (Hallin & Rolf G, 2003).

Les effets du traitement hormonal substitutif (THS) sur la migraine sont très variables, le nombre de crises suite à la mise en place du THS peut être augmenté, diminué ou inchangé ; il sera alors nécessaire d'adapter le traitement pour trouver celui qui sera le mieux adapté à la patiente. La migraine n'est pas une contre-indication du THS, qui ne représente pas un facteur de risque vasculaire cérébral. (Violon A, 2001).

### III.4.1.4.5. Facteurs environnementaux :

Les facteurs climatiques tels que les variations de pression atmosphérique, l'altitude, les vents violents, une luminosité intense ou clignotante, les grandes chaleurs ou le froid sont des facteurs susceptibles de déclencher des crises. Ces facteurs se révèlent extrêmement handicapant pour le sujet car il est difficile de les éviter. (Marcus *et all.*, 2005).

Certains facteurs sensoriels sont également répertoriés comme déclencheurs de crises de migraine. En effet certains patients se plaignent de migraines provoquées par des odeurs fortes (parfum, peinture, fumée de cigarettes, produits d'entretien). (HAS, 2004).

### III.4.1.4.6. Autres facteurs :

D'autres facteurs sont possibles ; ainsi un traumatisme crânien, même minime (par exemple suite à une « tête » d'un footballeur), un effort violent, l'activité sexuelle, ou encore les abus médicamenteux peuvent déclencher une crise de migraine. (Ducros A, 2008)

## Analyse Bibliographique :

---

### III.4.1.5. Facteurs de risques :

#### III.4.1.5.1. Hérité :

Un antécédent familial de migraine est le facteur de risque le plus puissant et constant associé à la migraine. Par exemple dans le cadre de la migraine hémiplegique familiale, trois mutations sur le chromosome 1 et 19 sont en cause dans la maladie. (Ollat H, 2004).

Il existe une association entre la migraine et les variants de trois gènes : TRPM8 : exprimé dans les neurones, qui joue un rôle dans la sensibilité au froid et à la douleur ; LRP1 exprimé dans tout le corps et qui module la transmission de l'information entre les neurones et PRDM16, moins spécifique, impliqué dans plusieurs types de maux de tête. (Daniel I *et all.*, 2011).

#### III.4.1.5.2. Le sexe Féminin :

La migraine touche les deux sexes mais, chez l'adulte, les femmes sont trois fois plus souvent atteintes que les hommes. La migraine concerne 12 % de la population adulte, 6 % des hommes et 19 % des femmes. Elle commence dans la majorité des cas avant l'âge de 40 ans. (H. Massiou, 2005).

#### III.4.1.5.3.L'âge :

Elle est variable d'un individu à l'autre et tout au long de sa vie. Une diminution voire une disparition des crises chez le sujet âgé est habituelle. Les études démographiques montrent un pic de prévalence vers 40 ans puis une diminution progressive de la fréquence et de l'intensité des crises. Cela s'explique par le fait que le stress, la lumière vive, le jeûne et le manque de sommeil comme déclencheurs de crises sont moins fréquents avec l'âge. De plus, les vertiges, la photophobie, les nausées et les vomissements ont tendance à diminuer chez les plus de 50 ans. (Leslie, 2006).

#### III.4.1.5.4. Les problèmes psychiatriques :

Près de la moitié des migraineux souffrent d'anxiété et de dépression. Chez les migraineux anxieux, les crises sont plus fréquentes, plus intenses et plus longues, la prise de médicaments pendant la crise est plus importante, mais aussi moins efficace. Le stress généré par l'angoisse de subir une nouvelle crise est lui-même un déclencheur de la migraine, surtout si les crises fréquentes et fortes, par anticipation de la douleur. (Cassidy.E *et all.*, 2003).

## Analyse Bibliographique :

---

### III.4.1.5.5. L'épilepsie :

La fréquence de l'épilepsie chez les patients atteints de migraines est en moyenne de 5,9%, ce qui est nettement supérieur à la prévalence de l'épilepsie dans la population générale : 0,5%. (Radwa A.B, 2012).

En appliquant les critères de l'IHS à des centaines de patients épileptiques lors d'une étude, les auteurs ont diagnostiqué une migraine chez 20 % d'entre eux, ce qui est supérieur à la prévalence de la migraine observée dans la population générale. Les sujets épileptiques auraient une augmentation de 2,4 fois du risque de migraine par rapport aux sujets non épileptiques. (Polvi.A *et all.*, 2012).

Les deux pathologies ont en commun une hyperexcitabilité corticale, suggérant l'implication des mêmes circuits. (Radwa A.B, 2012).

### III.4.1.5.6. L'obésité :

Il existe une incidence de la migraine de 48%, en particulier avec aura (77% des migraineuses) chez les femmes présentant une obésité morbide. Cette incidence particulièrement élevée pourrait être due à la production d'estrogènes au niveau du tissu adipeux, ainsi qu'au syndrome métabolique associé à l'obésité qui est pro-inflammatoire et pro-thrombotique. (Horev & Itzhak Wirguin *et all.*, 2005)

Il existe une véritable corrélation entre l'augmentation de l'IMC et la fréquence et la gravité des migraines. (Horev ; Itzhak Wirguin *et all.* ; 2005)

### III.4.1.5.7. Le Rhume des foins :

Un tiers des individus souffrant de rhume des foins présentent aussi des symptômes de migraineux contre seulement 4% des non allergiques. Les personnes souffrant de rhinite allergique ont 8 fois plus de risques d'être touchées par la migraine, surtout chez les personnes de plus de 40 ans. (Bernard Silverman, 2006).

Ce lien pourrait reposer sur l'histamine, qui provoque une inflammation et une dilatation des vaisseaux sanguins. (Saberri & Shadman Nemati *et all.*, 2012).

## Analyse Bibliographique :

### III.4.1.6. Physiopathologie de la migraine :

Historiquement il existe 2 théories physiopathologiques de la migraine, qui selon les connaissances actuelles semblent coexister :

- ❖ Théorie vasculaire : modification de calibre des artères lors de la crise : l'aura est déclenchée par une ischémie transitoire suite à une vasoconstriction et la céphalée résulte d'une vasodilatation « rebond » des vaisseaux intra et extra cérébraux qui active les nocicepteurs vasculaires. La pulsatilité de la céphalée et l'effet bénéfique de substances vasoconstrictrices sont également en faveur de cette hypothèse. (Bousser MG *et all.*, 2005).
- ❖ Théorie de dysfonctionnement neuronal « primaire » : dont les modifications artérielles ne seraient que la conséquence. L'activité neuronale était évaluée par technique de tomодensitométrie par émission de positrons. (Bousser MG *et all.*, 2005).

Ainsi peut-on distinguer 3 phases de déroulement de la pathologie migraineuse :

**Le déclenchement de la crise** : par une sensibilité génétique à l'hyperexcitabilité du cortex cérébral et l'activation du tronc cérébral par augmentation du débit sanguin. Le tronc cérébral agirait comme un « centre générateur » du fait de l'implication de structures concernant la transmission nociceptive. (Géraud G, 2006)

**L'aura migraineuse** : par processus de type Spreading Depression Corticale (SDC). Celui-ci résulte d'une stimulation physique ou chimique déclenchant une hyperactivité neuronale avec hyperperfusion locale brève. Survient ensuite une inactivité neuronale durable avec diminution modérée du débit sanguin cortical. Puis ce phénomène se propage à la surface du cortex, pouvant être arrêté par un sillon ou une scissure. (Bousser MG *et all.*, 2005).

### La céphalée migraineuse :

- L'activation du système trigémino-vasculaire :

Le système trigémino-vasculaire est constitué du ganglion trijumeau, d'autres noyaux cérébraux et des vaisseaux des méninges.

## Analyse Bibliographique :

---

L'activation par stimulation du ganglion trigéminal provoque la sortie de protéines plasmatiques et la libération périvasculaire de neuropeptides (CGRP, substance P, neurokine A) Parallèlement le système parasympathique est mis en jeu au niveau du ganglion salivaire supérieur et joue un rôle d'amplification.

L'addition de ces deux effets provoque l'inflammation des vaisseaux méningés, donc une vasodilatation, et l'activation des cellules mastocytaires plaquettaires.

Une quantité de sérotonine importante est alors libérée dans la circulation sanguine : ce neuromédiateur est un puissant vasoconstricteur. (M. Denuelle *et al.*, 2005)

➤ La sensibilisation périphérique et centrale :

On parle de sensibilisation, car les neurones sensitifs impliqués dans la douleur réagissent différemment à mesure qu'ils sont activés : en résulte alors une réaction amplifiée à une même stimulation, une activation pour des stimulations normalement indifférentes et une activation spontanée. (M. Denuelle *et al.*, 2005)

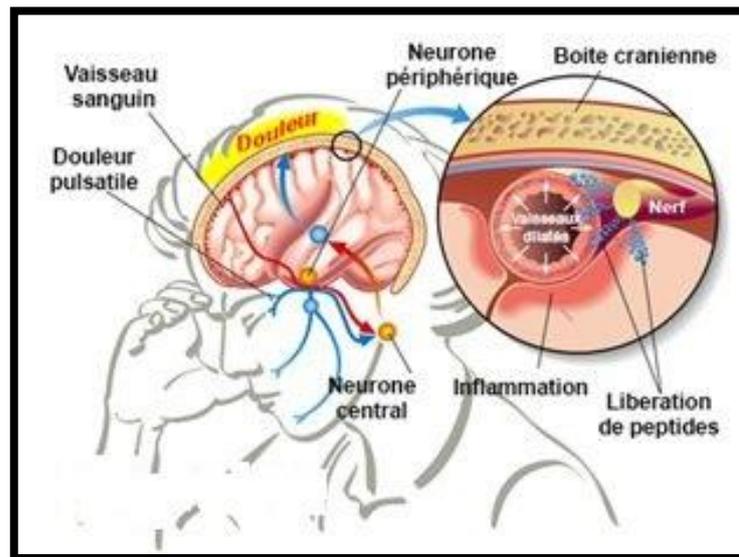
Comme toute douleur, la douleur migraineuse entraîne des phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale.

La sensibilisation des nocicepteurs périphériques périvasculaires (terminaisons proches des vaisseaux méningés) pourrait expliquer le caractère pulsatile de la céphalée, traduisant une sensibilité anormale aux pulsations céphaliques (augmentation de la pression intracrânienne lors d'une toux ou d'un mouvement vers l'avant), normalement non algogènes. (M. Denuelle *et al.*, 2004)

La sensibilisation des nocicepteurs centraux dans le sous-noyau trigéminal caudal serait responsable de l'allodynie cutanée (c'est-à-dire la survenue d'une douleur déclenchée par un stimulus normalement indolore) observée par certains patients dans le territoire péri-orbitaire. De même, l'extension de l'allodynie dans les autres branches du nerf trijumeau et la présence de douleurs cervicales pendant la crise pourrait traduire une sensibilisation du complexe trigémino-cervical, alors qu'une allodynie péri-orbitaire controlatérale et/ou localisée au niveau des membres pourrait être le reflet d'une sensibilisation des neurones à l'étage thalamique.

## Analyse Bibliographique :

Un neurone ou groupe de neurones du noyau du trijumeau est activé : il libère des substances vasodilatatrices, en réaction les vaisseaux se dilatent et retransmettent au neurone du trijumeau un signal activateur via le système nerveux périphérique, transmis aux noyaux du tronc cérébral et du trijumeau vers le thalamus. Le thalamus sert de relais jusqu'au cortex où la sensation douloureuse est en fait une sensibilisation centrale. (M. Denuelle *et al.*, 2004)



**Figure.4** : Mécanisme physiopathologique de la migraine (G. Géraud, 2006)

### III.4.1.7. Complications :

Les complications de la migraine selon l'IHS sont les suivantes :

- ✓ La migraine chronique.
- ✓ L'état de mal migraineux.
- ✓ L'aura persistante sans infarctus.
- ✓ **L'infarctus migraineux.**
- ✓ La crise d'épilepsie déclenchée par la migraine.

#### III.4.1.7.1. L'infarctus migraineux :

L'infarctus migraineux peut se définir comme un accident vasculaire cérébral ischémique survenant dans les suites immédiates d'une crise migraineuse et étant considéré comme causé par cette dernière.

En fait, l'infarctus migraineux ne concerne que la migraine avec aura et, selon la classification de l'International Headache Society, son diagnostic répond aux critères suivants

- antécédents d'aura migraineuse typique.

## Analyse Bibliographique :

- aura identique à celles présentées auparavant mais persistant plus de 60 minutes.
- infarctus cérébral de topographie cohérente (avec la clinique de l'aura) en neuro imagerie.
- absence de toute autre cause (après un bilan exhaustif).

Il s'agit d'une complication de la migraine qui est tout à fait exceptionnelle au point que son existence est même parfois contestée. (IHS, 2004).

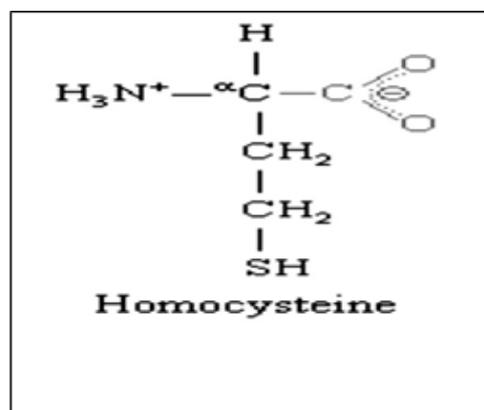
### III.4.2. L'Hyperhomocysteinémie :

L'Hyperhomocysteinémie est un FR vasculaire qui favorise le développement de l'athérosclérose ; et est associée à une augmentation du risque d'infarctus cérébral par atteinte des vaisseaux de large calibre, à moindre degré aux infarctus par atteinte des petits vaisseaux, mais pas avec ceux d'origine cardio-embolique. (Eikelboom, 2000)

#### III.4.2.1. Structure de l'homocystéine :

L'homocystéine est un acide aminé synthétisé par toutes les cellules de l'organisme, durant le cycle métabolique de la méthionine qui est un acide aminé essentiel apporté par l'alimentation. (Demuth *et al.*, 2000 ; Elizabeth *et al.*, 2005).

L'Hcy circule dans le plasma sous deux formes, une forme libre et une forme liée. L'Hcy libre (25-30%) existe sous deux formes, une forme libre oxydée et principalement représentée par le disulfide mixte homocystéine-cystéine, par le disulfide Hcy-Hcy qui est appelé homocystéine et par l'Hcythiolactone. La forme liée aux protéines, principalement l'albumine, par l'intermédiaire de ponts disulfures réversible ou de ponts peptidiques représente 75 à 80% de l'Hcy total. Par convention, l'homocystéine totale représente la somme de toutes ces fractions libres ou liées d'Hcy (Demuth *et al.*, 2000).



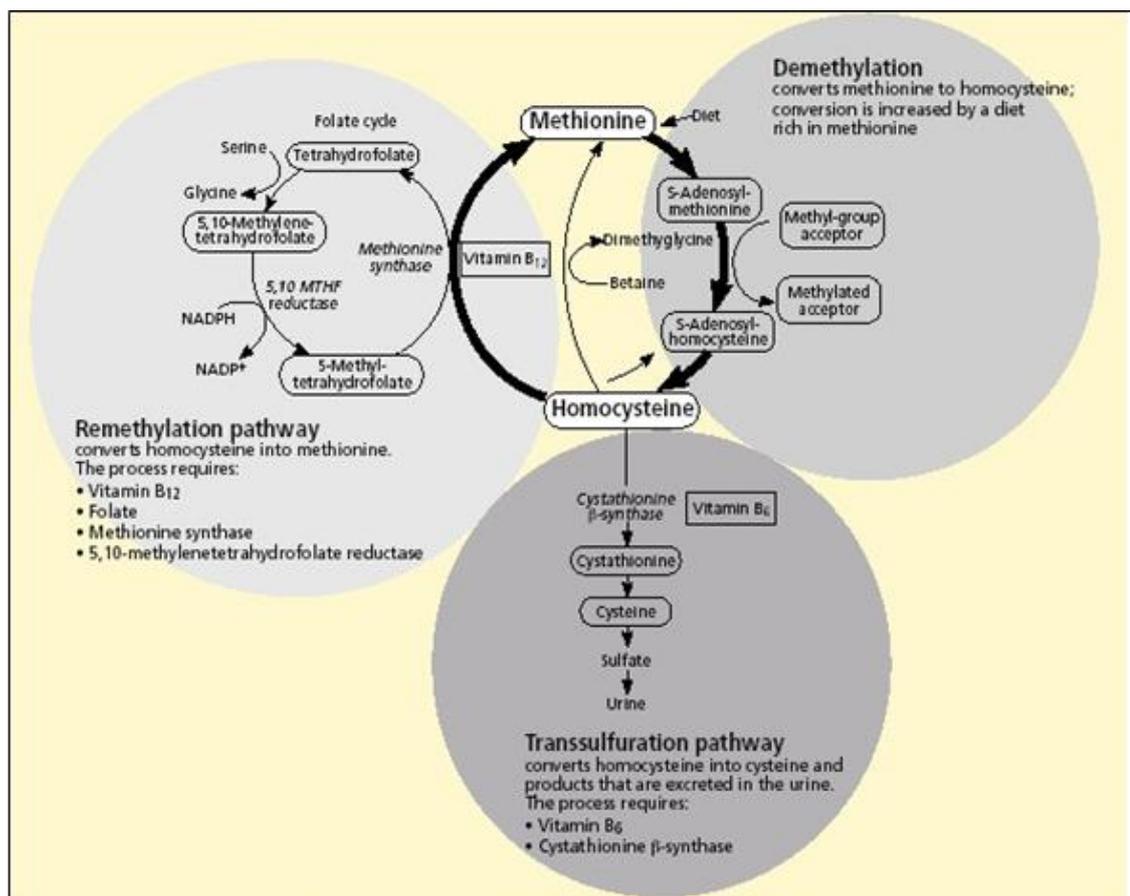
**Figure. 5** : Structure de l'homocystéine (Zoungas *et al.*, 2006).

## Analyse Bibliographique :

### III.4.2.2. Métabolisme de l'homocystéine :

L'Hcy est formé durant le cycle métabolique de la méthionine, ce cycle est initié par la conversion de la méthionine en S-adenosyl-L-méthionine (SAM). La SAM qui est le principal donneur du groupement méthyle dans l'organisme, cède ce groupement pour donner naissance à la S-adenosyl-L-homocystéine qui est hydrolysée par la S-adenosyl-L-homocystéine-hydrolase en adénosine et en homocystéine (Demuth *et al.*, 2000).

L'homocystéine formé et catabolisé par deux voies métaboliques qui sont essentiellement hépatiques. En cas d'apport protéique excessif ou lorsqu'il existe un besoin accru en cystéine, la voie de la transsulfuration est favorisée ; l'Hcy catabolisée en cystathionine puis en cystéine. A l'inverse en cas de déficit protéique, la voie de la reméthylation est favorisée et l'Hcy est recyclée afin de maintenir un pool cellulaire suffisant en méthionine (Fig.6) (Buyschaert & Hermans, 2003).



**Figure. 6 :** Métabolisme de l'homocystéine (Steven R & Lentz M, 2004).

## Analyse Bibliographique :

---

### III.4.2.3. Troubles de métabolisme de l'homocystéine :

#### III.4.2.3.1. Hyperhomocystéinémie :

Dans les conditions physiologiques, un équilibre entre la formation et la dégradation d'Hcy est présent et environ 50% de l'Hcy est reméthylé en méthionine. En cas d'excès d'Hcy, cette dernière passe dans la circulation sanguine, causant ainsi une augmentation du taux plasmatique d'Hcy et c'est l'hyperhomocystéinémie (HHcy), ou encore une élévation du taux d'Hcy dans les urines et on parle dans ce cas de l'hyperhomocystinurie. (Trabetti, 2008).

L'Hyperhomocystéinémie est liée à une carence nutritionnelle par défaut d'apport ou d'absorption des vitamines B9, B6 et B12 ou secondaires à des maladies telles l'hypothyroïdie et l'insuffisance rénale chronique ou à une anomalie génétique (ex : le polymorphisme C677T de la MTHFR). Cette défaillance métabolique est essentiellement due à un déficit enzymatique de la cystathionine synthétase et du méthylène-tetrahydrofolate réductase (MTHFR) causées par une des anomalies génétiques (Chabi & Nicodème W, 2009).

Le déficit enzymatique de la MTHFR peut être dû à une variante thermolabile qui résulte d'une mutation ponctuelle au niveau de son gène avec remplacement de la cytosine par la méthionine en position 677 (MTHFR C677T). Le risque des maladies vasculaires dont l'IC secondaires à l'athérosclérose est de 2 à 3 fois plus élevé avec l'Hyperhomocystéinémie. L'augmentation de l'épaisseur intima-media est constatée à partir d'un taux d'homocystéinémie  $> 11,7\mu\text{mol/L}$  (Kelemen L *et al.*, 2004).

Une méta-analyse retrouve qu'une augmentation de  $5\mu\text{mol/L}$  d'homocystéine augmente le risque d'AVC de 59% et une réduction de  $3\mu\text{mol/L}$  entraîne une réduction du risque d'AVC de 24%. (Wald DS *et al.*, 2002).

Une vitaminothérapie à base de pyridoxine, d'acide folique et de cobalamine entraîne une réduction du taux de l'homocystéine plasmatique, mais son effet préventif pour les AVC ischémique reste discuté. (Hodis H *et al.*, 2009 ; Group The VITATOPS Trial Study, 2010).

## Analyse Bibliographique :

### ✚ Classification de l'Hyperhomocystéinémie :

Les valeurs normales de l'Hcy totale varient en fonction de la technique de dosage employée (Mouchabac, 2008). Elles se situent aux alentours de 9  $\mu\text{mol/l}$ . Le seuil à partir duquel l'homocystéinémie est considérée comme anormale varie de 11 à 15  $\mu\text{mol/l}$  selon la population à l'étude et selon la méthodologie (Guilland *et al.*, 2003). En prenant 12  $\mu\text{mol/l}$  comme valeur seuil de l'homocystéinémie, les Hyperhomocystéinémie peuvent être classées en trois catégories comme au tableau 3 (Faeh *et al.*, 2006).

Classe	[Hcy] $\mu\text{mol/l}$
HHcy modérée	12 – 30
HHcy intermédiaire	31 – 100
HHcy sévère ou majeure	> 100

**Tableau. 3** : Classification des Hyperhomocystéinémie. (Faeh *et al.*, 2006).

### ✚ Etiologies de l'Hyperhomocystéinémie :

Dans le cas d'un organisme sain, une surcharge en méthionine augmente le taux d'Hcy sanguin qui devrait être rapidement régulé par les voies précédemment décrites (Mouchabac, 2008). L'HHcy est une condition multifactorielle (Trabetti, 2008), qui peut avoir pour causes des facteurs nutritionnels, génétiques ou environnementaux (Bottiglieri, 2005 ; Mouchabac, 2008). Le tableau 4 illustre les causes des différentes classes d'HHcy.

## Analyse Bibliographique :

Étiologie	HHcy modérée (12-30µmol/l)	HHcy intermédiaire (31-100µmol/l)	HHcy sévère (>100µmol/l)
<b>Anomalies génétiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutation hétérozygote de la MTHFR.</li> <li>- Mutation hétérozygote de la CBS.</li> <li>- Polymorphisme de transcobalamine.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carence en VB 12 due à un défaut génétique.</li> <li>- Mutation hétérozygote de la MTHFR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutation homozygote de la CBS.</li> <li>- Mutation homozygote de la MTHFR.</li> </ul>
<b>Anomalies acquises</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficience nutritionnelle en folates VB12, VB6, choline, sérine.</li> <li>- Apport élevé en méthionine.</li> <li>- Pathologies : Insuffisance rénale ; Cancers ; Psoriasis ; Hypothyroïdie ; Diabète ; Iatrogénie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficience nutritionnelle en cofacteurs.</li> <li>- Autres pathologies.</li> <li>- Traitements par les médicaments</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficience nutritionnelle en cofacteurs.</li> </ul>

**Tableau.4** : Etiologie des hyperhomocystéinémies selon les taux plasmatiques.(Guilland J *et al.*, 2003).

## Analyse Bibliographique :

---

### III.4.3. La protéine C-réactive (CRP) :

La protéine C-réactive est définie par les experts comme le biomarqueur de risque cardiovasculaire le plus pertinent d'un point de vue clinique et qui, indépendamment des autres facteurs de risque, peut prédire l'apparition de l'athérosclérose et ses complications tels que l'infarctus cérébral (Pearson T.A *et all.*, 2003).

Une concentration trop importante de CRP dans l'organisme augmente fortement les risques des pathologies cardiovasculaires du type infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral(AVC). (Ridker P.M *et all.*, 2000).

La mesure de la protéine C-réactive pourrait permettre de mieux suivre les personnes dont le risque d'infarctus ou d'AVC est majoré. Avant que les plaques d'athérome ne bouchent complètement une artère, il semblerait que le taux de CRP s'élève ; si, en outre, la personne souffre de déséquilibre lipidique, le taux est particulièrement important. (Ridker P.M, 2004).

#### III.4.3.1. Historique et nomenclature :

La CRP, abréviation de la protéine C-réactive est une protéine découverte et isolée par Tillet et France en 1930, lors de la phase aiguë d'une infection pneumocoque car elle réagissait avec le polysaccharide C du pneumocoque d'où son nom « C-reactive protein ».

#### III.4.3.2. Caractéristique de la CRP :

La CRP est une glycoprotéine sécrétée par les cellules du foie en réponse à un antigène. Elle a pour rôle de mobiliser les défenses immunitaires de l'organisme avec des mécanismes encore mal connus. (Dupuy A., 2003)

La CRP est un marqueur précoce, sensible et spécifique de la réaction inflammatoire. Sa valeur usuelle physiologique est inférieure à 6 mg/l, mais elle peut augmenter d'un facteur de 100 en 24h en cas d'infection. La CRP apparaît dès les six heures de l'inflammation aiguë et son taux augmente toutes les 8 heures et est maximal après deux jours, mais sa brève demi-vie (18-19 heures) assure un retour rapide à ses taux de base dès que la source de l'inflammation a été éradiquée de (7 à 14 jrs)

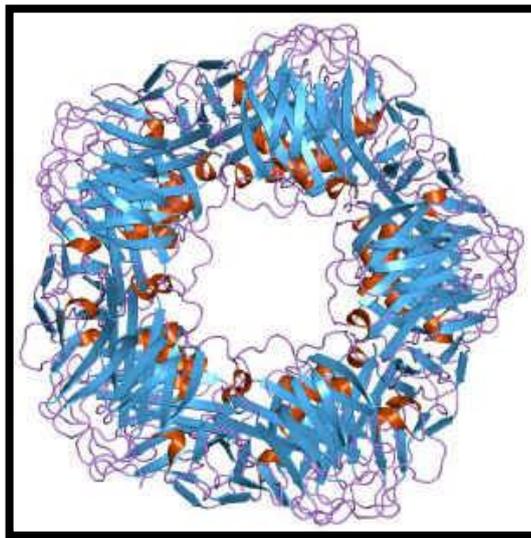
## Analyse Bibliographique :

Le taux de la CRP s'élève fortement en cas d'infection bactérienne et modérément en cas d'infection virale, parasitaires ou mycobactérienne. (Yeh & Willerson, 2003)

Le dosage de la CRP sert à apprécier l'efficacité du traitement d'infections bactériennes par les antibiotiques, à détecter à un stade précoce les complications postopératoires, à différencier une inflammation d'origine maternelle, d'une inflammation propre au bébé et à faire la distinction entre infection et réaction de rejet après une transplantation de la moelle osseuse. (Mark & Gideon, 2003)

### III.4.3.3. La structure de la CRP :

La CRP est un membre de la très ancienne et très conservée famille des pentraxines caractérisée par une structure homopentamérique ; constituée de cinq monomères identiques de 207 acides aminés ; les monomères s'organisent en anneau de 102 Å et constituent un pore central de 30 Å ; le poids moléculaire de la CRP est d'environ 120 000 Da (Ablij H *et al.*, 2002).



**Figure. 7 :** Structure et pentamérique de la CRP. (Mark.B., 2003)

### III.4.3.4. Génétique de la CRP :

Le gène de la CRP, localisé sur le chromosome 1(1q21-1q23), contient un seul intron qui sépare la région codante pour le peptide signal de celle codante pour la protéine mature (Kluft & de Maat, 2003).

## Analyse Bibliographique :

Des études récentes ont pu associer trois polymorphismes du gène de la CRP à des changements de ses niveaux plasmatiques (Zee & Ridker, 2002).

L'identification des variations au niveau du gène de la CRP pourrait permettre l'identification de génotypes présentant un risque cardiovasculaire (Verma *et al.*, 2003).

Il est postulé que ces polymorphismes pourraient accroître le risque cardiovasculaire en déstabilisant la structure pentamérique de la CRP, favorisant ainsi sa forme monomérique ou en augmentant la stabilité de la liaison de la CRP monomérique sur la membrane des cellules endothéliales, ce qui se traduit par une activation de ces cellules (Khreiss, Jozsef, Potempa, *et al.*, 2004).

### III.4.4. La drépanocytose «Sickle Cell Disease » :

La drépanocytose est une hémoglobinopathie héréditaire de transmission autosomale récessive dont l'anomalie génétique est responsable de la production d'une forme altérée de la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine. (Adams R, 2000).

Elle s'exprime cliniquement par une anémie hémolytique avec des crises vaso-occlusives touchant les extrémités des membres, les os et entraînant parfois des infarctus viscéraux et cérébraux, elle associe également des infections bactériennes. (Armstrong FD, 2000)

C'est un facteur de risque voire une étiologie de l'IC surtout de l'enfant et du sujet jeune de deuxième et troisième décennie. Elle peut être responsable d'infarctus cérébraux multiples et de lésions de la substance blanche fréquemment observés à l'IRM aboutissent à long terme à des troubles cognitifs voir un syndrome démentiel

Trois formes cliniques sont incriminées dans l'IC :

- ✓ La forme homozygote avec hémoglobine SS la plus grave.
- ✓ La drépanocytose hétérozygote (HbSc).
- ✓ Le trait drépanocytaire (HbSA).

### III.4.5. Foramen oval perméable (FOP):

La fréquence du foramen ovale perméable (FOP) est de 25% dans la population générale mais sans aucune augmentation du risque de survenu d'un premier AIC (D.E Thaler, 2008)

Le défaut congénital de la paroi entre les deux oreillettes à type de foramen ovale perméable ou l'anévrisme du septum atrial (ASA) comme cause d'IC ou AIT reste controversé. Cependant leur fréquence est élevée chez les sujets jeunes avec un IC crypto génique dont l'OR est de 6, et leur association ne fait qu'augmenter le risque d'IC. (J. R. Overell, 2000).

## Analyse Bibliographique :

### III.4.6. Grossesse et infarctus cérébral :

La grossesse est un état physiologique qui peut augmenter le risque d'AVC surtout en période du péripartum. Les AVC sont la cause de plus de 12% de l'ensemble de la mortalité maternelle (S D Treadwell et al., 2008) leur incidence durant la grossesse est variablement évaluée elle est de 4,3 à 210 cas/ 100000 accouchement. (Lanska DJ, 2000 ; Salonen ross *et al.*, 2001)

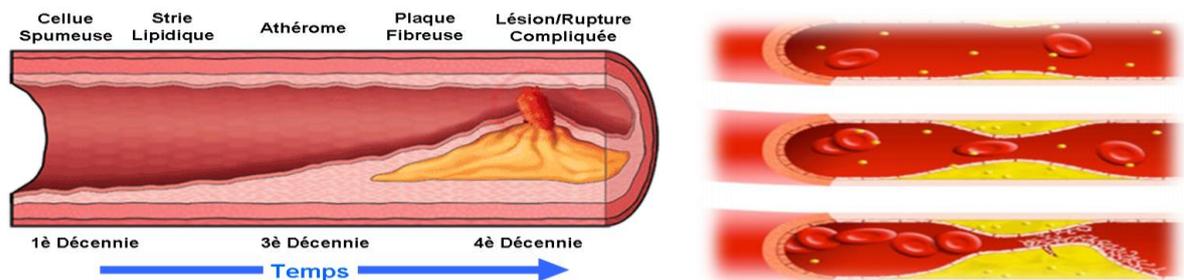
Le risque d'AVC est multiplié par 13 chez les femmes parturientes versus les femmes non enceintes du même intervalle d'âge. (James AH *et al.*, 2005)

## IV. Etiologie des AVC Ischémiques :

À la différence de l'ischémie myocardique où l'athérome représente la principale cause, voire l'unique, la pathologie ischémique cérébrale résulte de mécanismes vasculaires variés.

### IV.1. L'athérosclérose des artères cérébrales :

Constitue la première cause d'AVC (20 à 30% des infarctus). La lésion fondamentale est la plaque d'athérome qui se développe au niveau de l'intima. Il s'agit le plus souvent d'un rétrécissement (sténose) de l'artère par athéromatose avec à terme la possibilité d'une thrombose complète (Fig.8). L'embolie du thrombus mural ou d'une plaque instable peut être à l'origine d'un AVC ischémique. (Abboud.H *et al.*, 2006).



**Figure.8:** Athéromatose. (Abboud.H *et al.*, 2006).

### IV.2. Les cardiopathies emboligènes :

Sont responsables de 15 à 20% des infarctus cérébraux. Avant 40 ans elles en sont la cause principale. En fonction de son volume, l'embolie peut intéresser une artère à visée cérébrale ou une artériole distale. La conséquence d'une embolie est habituellement la constitution d'un infarctus, mais il arrive que le tableau clinique soit celui d'un accident,

## Analyse Bibliographique :

vasculaire transitoire. Une fibrillation auriculaire (FA) est en cause dans la moitié des cas. Lorsque la FA complique une cardiopathie valvulaire, le risque d'embolie cérébrale est maximal. A côté de la FA, les cardiopathies rhumatismales, les endocardites bactériennes ou non bactériennes peuvent être en causes.

### **IV.3. Autres causes de l'AVC ischémique :**

Un certain nombre d'étiologies, en dépit de leur relative rareté, sont importantes à considérer, en particulier lors d'un AVC survenant chez un sujet jeune. Les principales étiologies d'AVC ischémique sont récapitulées dans les Tableau 5 et 6.

#### **IV.3.1. La Classification de BALTIMORE :**

Dérivée de la classification TOAST10172 et appelé « Baltimore Classification Systems for patient with Young stroke ». elle prend en considération surtout une étiologie particulière de l'IC du sujet jeune : l'infarctus migraineux. Elle classe les causes des IC en neuf catégories. (Johnson CJ *et al.*,2000).

Catégorie étiologique	Cause
1. Athérosclérose des artères de gros diamètre	Sténose Intracrânienne ou extra crânienne hémodynamiquement significative ou présence d'une plaque avec thrombus intraluminal objectivé par angiographie ou examen non invasif(Doppler)
2. Vasculopathie non liée à l'athérosclérose	une dissection, une vascularite, dysplasie fibro-musculaire ou autre vascularite spécifique
3. infarctus lacunaire	Lésion profonde d'infarctus <15mm objectivée par une imagerie (TDM ou IRM) ou imagerie normale avec syndrome lacunaire clinique

## Analyse Bibliographique :

4. Embole d'origine cardiaque	FA, IDM récent <de 6 semaines, akinésie cardiaque segmentaire, thrombus intracardiaque, endocardite avec végétation valvulaire, prothèse valvulaire, tumeurs intracardiaques, cardiomyopathie dilatée, embolie paradoxale avec thrombose veineuse profonde, valvulopathie, FOP et Anévrisme du septum inter auriculaire.
5. Autres causes	Hématologique, immunologique, les coagulopathies (thrombocytémie, polycythémie, déficit en inhibiteur de coagulation, APL), CADASIL, autres causes documentées
6. AIC Migraine (migrainous stroke)	AIC survenant au cours de la crise migraineuse ou immédiatement après
7. Contraception ou œstrogène exogène	En l'absence d'autre cause
8. AIC a l'utilisation de drogue	L'AIC survient <48h après la consommation ou utilisation de la drogue ou la présence d'une preuve biologique (toxicologique) de consommation
9. Cause indéterminée	bilan exhaustif des étiologies des AIC négatif

**Tableau. 5 :** Catégories étiologiques dans la classification de Baltimore (Henner et *al*, 2009).

### IV.3.2. La Classification de TOAST :

Cette classification distingue 6 groupes étiologiques :

- ❖ Groupe 1 : AIC lié à l'athérosclérose des artères de gros diamètre (thrombose ou embolie à partir d'une plaque d'athérome).
- ❖ Groupe 2 : AIC de cause cardio embolique (cardiopathie à haut risque ou à risque moyen).
- ❖ Groupe 3 : AIC par occlusion des petites artères ou AIC lacunaire.

## Analyse Bibliographique :

- ❖ Groupe 4 : autre cause déterminée.
- ❖ Groupe 5 : AIC de cause indéterminée : Bilan exhaustif négatif ou bilan étiologique incomplet.
- ❖ Groupe 6 : Deux causes ou plus identifiées.

	Athérosclérose	Cardiaque	Lacune	Autres causes	Cause indéterminée	Multiples causes	Total
Hommes	19	42	17	32	41	3	154
Femmes	9	42	35	40	80	6	212
Total	28	84	52	72	121	9	366

**Tableau. 6 :** Répartition selon les catégories étiologiques de TOAST10172 de la cohorte hospitalière (Dr. Fekraoui, 2013).

### La fréquence de différentes causes des IC chez le sujet jeune :

CATEGORIES ETIOLOGIQUES SELON TOAST CLASSIFICATION	FRÉQUENCE (%)
1. ATHEROSCLEROSE DES ARTERES DE GROS DIAMETRE	7,5
2. CARDIOEMBOLIQUE	19,6
3. PATHOLOGIE DES PETITS VAISSEAUX	13,8
4. AUTRES CAUSES DETERMINEES	26,0
5A. MULTIPLE POSSIBLE ETIOLOGIE	2,1
5B. ETIOLOGIE INDETERMINEE AVEC BILAN EXHAUSTIF	22,4
5C. ETIOLOGIE INDETERMINEE AVEC BILAN INCOMPLET	8,5

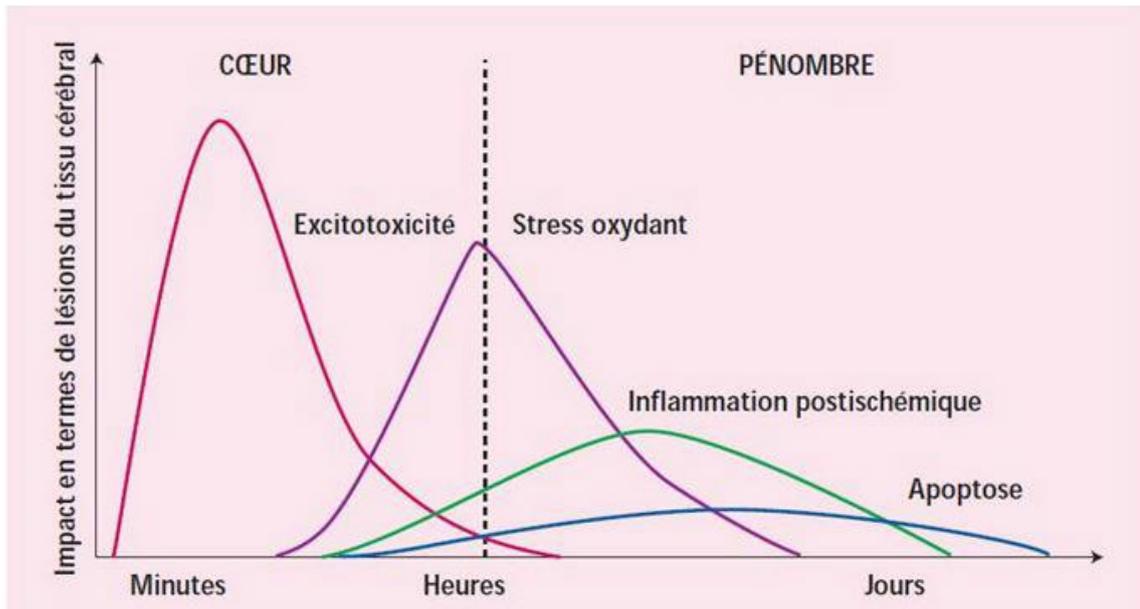
**Tableau. 7 :** Différentes étiologies chez l'adulte jeune entre 16 et 49 ans (Registre des AVC du sujet jeune d'Helsinki ; Jukka P et *all.*, 2009).

## Analyse Bibliographique :

### V. Physiopathologie des AVC ischémiques

La physiopathologie de l'ischémie cérébrale ainsi les mécanismes de l'obstruction artérielle, qui sont à l'origine de l'IC, n'ont pas de spécificité chez le sujet adulte jeune.

Au cours de l'infarctus cérébral, la chute du débit sanguin cérébral induit la genèse de lésions cérébrales : excitotoxicité, dépolarisations corticales envahissantes, stress oxydatif et nitrosatif, inflammation et apoptose. (Deplanque D *et al.*, 2002)



**Figure .9** : Evolution spatio-temporelle des mécanismes impliqués dans l'ischémie cérébrale. (Deplanque D *et al.*, 2002)

#### V.1. Calcium et excitotoxicité : déterminants initiaux de la mort cellulaire

L'une des conséquences principale et la plus rapide de l'ischémie au sein du tissu cérébral est l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium, conduisant rapidement à la nécrose. Cette destruction cellulaire s'effectue par l'intermédiaire de la mise en jeu de plusieurs systèmes enzymatiques (protéines kinases, protéases, NO-synthétase [NOS]) responsables d'une inhibition de la synthèse protéique, de la production de radicaux libres ou encore de l'altération des protéines du cytosquelette. Si l'invasion calcique est déclenchée par la déplétion énergétique cellulaire et par l'anoxie, responsables par ailleurs d'une dépolarisation anormale des cellules, elle est entretenue par la libération massive d'acides aminés excitateurs, en particulier du glutamate. Ces événements successifs vont rapidement être complétés par la mise en jeu d'autres mécanismes délétères, mais aussi protecteurs, en rapport avec la synthèse de NO. (Martinez-Vila E, 2001).

## Analyse Bibliographique :

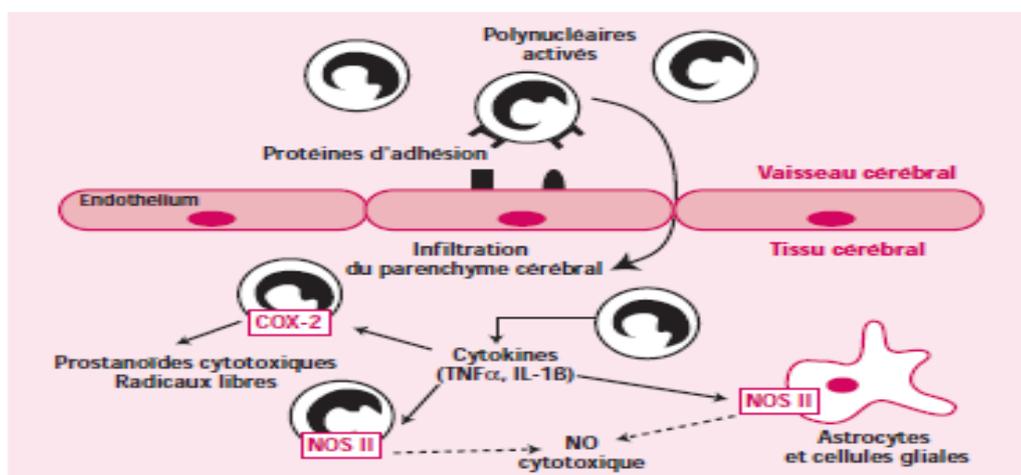
### V.2. NO (oxyde nitrique), stress oxydant et ischémie cérébrale :

Les radicaux libres sont normalement produits par les mitochondries pendant le transport d'électrons. Après une ischémie, des niveaux élevés de calcium intracellulaire, de  $\text{Na}^+$ , et de l'ADP stimulent excessivement la production mitochondriale d'oxygène radicalaire qui peut être particulièrement nocif pour le cerveau lésé car les niveaux des enzymes anti oxydantes endogènes neutralisantes (la super oxyde dismutase (SOD), catalase, glutathion, les vitamines anti-oxydantes) ne sont pas assez élevés. (Kroemer G & Reed JC,2000).

### V.3. Inflammation post-ischémique :

Les concentrations intracellulaires élevées en calcium, la production de NO et de radicaux libres ainsi que l'hypoxie vont contribuer à l'activation de nombreux facteurs de transcription nucléaire, en particulier du facteur NF- $\kappa$ B. L'activation de ce facteur de transcription a de nombreux effets délétères :

- Augmentation de la synthèse de NO via la NOS de type II, renforçant ainsi les effets délétères de celle-ci.
- expression de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), enzyme impliquée dans la synthèse de prostanoïdes toxiques et oxydatifs.
- expression de nombreuses cytokines telles que le tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) et l'interleukine  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ); des cytokines pro-inflammatoires recrutant, activant et regroupant des cellules gliales et des macrophages, ce qui majore les lésions ischémiques. (Nicole O *et al.*, 2001).



**Figure.10** : Principaux processus mis en jeu au cours de l'inflammation post-ischémique.

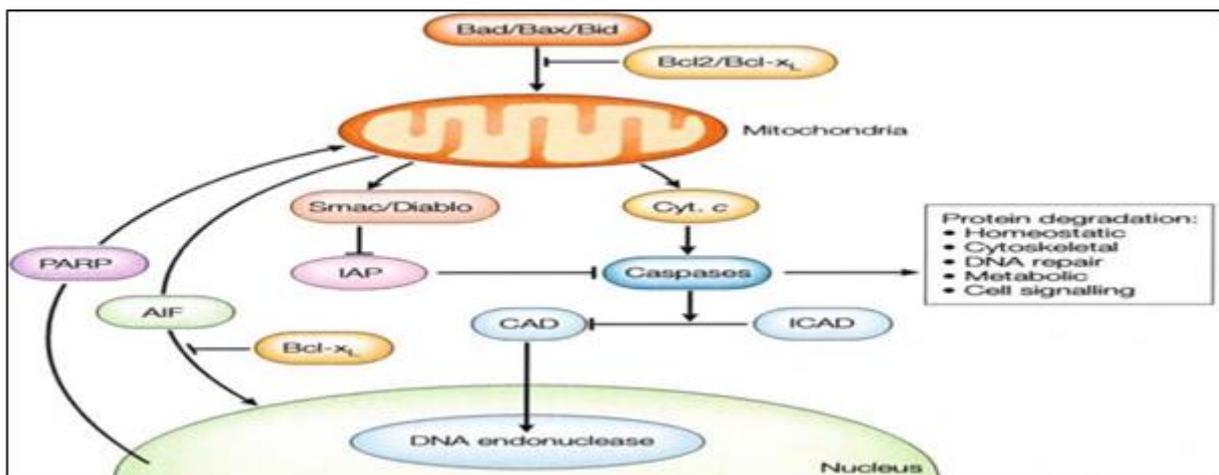
(Deplanque D *et al.*, 2002)

## Analyse Bibliographique :

### V.4. L'apoptose :

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée est caractérisée histologiquement par des cellules positives pour le marqueur terminal-deoxynucleotidyl-transférase médié par l'UTP « terminal-deoxynucleotidyl-transferase-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) » et qui présentent une fragmentation de leurs ADN. (L. Hirt M *et al.*, 2005 ; Aneesh B *et al.*, 2010).

Une ischémie Légère induit la mort cellulaire apoptotique plutôt que la nécrose. L'apoptose se produit par la voie des caspases ainsi que par la voie caspase-indépendante (Fig.7 et 8). Elles sont présentes dans le cerveau adulte, mais en particulier au niveau des cellules cérébrales du nouveau-né et spécialement les neurones. L'apoptose se produit principalement dans la zone de pénombre ischémique plutôt que dans le cor de l'ischémie où les niveaux d'ATP sont épuisés rapidement. (Hirt M *et al.*, 2005).



**Figure. 11** : Mécanisme de l'apoptose lors de l'ischémie cérébrale (Hirt M *et al.*, 2005).

### V.5. La dépolarisation péri-ischémie :

Après une IC, une dépolarisation du tissu cérébral apparaît ; joue un rôle essentiel dans l'extension de la pénombre et le passage du parenchyme cérébral adjacent vers l'infarctus. La dépression corticale propagée (Cortical spreading depression (CSD) ; La CSD est une onde d'activité électrochimique qui s'auto-propage à travers les tissus neuronaux provoquant ainsi une dépolarisation cellulaire prolongée et une dépression de l'activité électrique neuronale. (Hartings JA *et al.*, 2003).

**Chapitre : 02**

# Matériels Et Méthodes

## Matériels et Méthodes :

### I. Population :

Nous avons réalisé une étude transversale à visée étiologique avec cas témoins ; réalisée entre le 25 Janvier et le 30 mai au niveau du service de neurologie du CHU de Constantine ; dont l'objectif principal est de déterminer le marqueur biologique du risque de l'IC chez les jeunes migraineux.

#### I.1. Le groupe d'étude :

Représenté par le groupe de patients jeunes migraineux des deux sexes ; âgés(es) de 18 à 50 ans, atteints(es) d'IC suivis(es) de consultation en neurovasculaire au sein du service de neurologie du CHU de Constantine.

#### I.2. Le groupe témoin migraineux :

Représenté par des jeunes souffrant de différents types de migraines ; des deux sexes, âgés(es) entre 18 et 50 ans, indemnes d'IC ; tirés (es) de la population générale (étudiants de la faculté SNV Constantine, membre de famille, voisins...) ; selon la méthode de sondage aléatoire stratifiée.

#### I.3. Le groupe témoin sain :

Constitué par les jeunes des deux sexes, indemnes de l'IC et de la migraine ; tirés(es) de la population générale (étudiants de la faculté SNV Constantine, membre de famille, voisins...) ; pris selon la méthode de sondage aléatoire stratifiée concernant la tranche d'âge de 18 à 50 ans.

#### I.4. Calcul de la taille de l'échantillon :

Le caractère étudié est qualitatif ; et la formule utilisée est la suivante :

$$n = t^2 \times p \times (1-p) / m^2.$$

$$n = 3,84 \times 0,004 \times 0,996 / 0,004.$$

$$n = 3,82.$$

- n : Taille d'échantillon minimale pour l'obtention de résultats significatifs pour un événement et un niveau de risque fixé.
- t : Niveau de confiance (la valeur type du niveau de confiance de 95 % sera 1,96).
- p : Probabilité de réalisation de l'événement.
- m : Marge d'erreur (généralement fixée à 5 %).

## Matériels et Méthodes :

Vu que les IC sont relativement rare chez le sujet jeune migraineux (0,4%) et les contraintes de temps et le type de notre étude (transversale à visé étiologique) nous avons recruté tous les patients qui se sont présenter à la consultation de neurovasculaire au service de neurologie du CHU-C durant cette période. Nous avons choisi un intervalle de confiance de 95% avec une précision de 0,02.

### II. Recrutement de la population :

#### II.1. Recrutement des patients :

Afin de regrouper les éléments de notre échantillon, nous avons effectués un stage pratique au sein du service de neurologie au niveau du CHU-C et dans les consultations périphériques. L'étude que nous avons entreprise regroupe 22 sujets migraineux présentant une ischémie cérébrale (IC).

##### ✚ Critères d'inclusion des patients :

- ✓ Des patients atteints l'IC récent confirmer par imagerie (TDM, IRM), diagnostiqués par des neurologues.
- ✓ Des patients souffrants d'une migraine. (quel que soit le type).
- ✓ Des patients adultes jeunes dont l'âge est entre 18 et 50 ans.

##### ✚ Critères d'exclusion des patients :

- ✓ Nous avons exclu de notre étude, tous les patients avec autre type d'AVC.
- ✓ Les patients non migraineux.
- ✓ Les patients dont l'âge :  $\leq 18$ ans et  $\geq 50$ ans.

#### II.2. Recrutement des témoins migraineux :

Afin de regrouper les éléments de notre échantillon nous avons effectués une méthode de sondage aléatoire stratifiée de la population générale et nous avons pris 30 patients migraineux.

##### ✚ Critères d'inclusion :

- ✓ Patients adultes jeunes qui présentent une migraine, diagnostiquée par un neurologue.
- ✓ Agés de 18 à 50 ans.
- ✓ Absence d'IC ou AIT.

## Matériels et Méthodes :

---

### ✚ Critères d'exclusion :

- ✓ Sujets présentant des antécédents personnels de maladies cardiovasculaires (AVC).
- ✓ Sujets refusant de faire le prélèvement.

### **II.3. Recrutements des témoins sains :**

Les sujets témoins sains sont en nombre de 52, recrutés à partir de la population générale.

### ✚ Critères d'inclusion :

- ✓ Absence d'IC ou AIT dans les antécédents.
- ✓ Jeunes adultes des deux sexes âgés entre 18 et 50 ans.

### ✚ Critères d'exclusion :

- ✓ Sujets présentant des antécédents personnels de maladies cardiovasculaires (AVC).
- ✓ Sujets refusant de faire le prélèvement.

## III. Méthodologie :

### **III.1. Questionnaires :**

Nous avons établi une fiche spéciale pour chaque groupe de notre étude ; ou les données nécessaires pour notre enquête, sont recueillies à partir des dossiers des malades, en plus de l'interrogatoire du patient (mené par nous-même) (Annexe 1) pour la population malade. Et les questionnaires cliniques comprenant toutes les données nécessaires établis pour les 2 populations cas témoins (migraineuse et saine). (Annexe 2 et 3).

Des informations détaillées ont été collectées sur les principaux facteurs de risques cardiovasculaires (HTA, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, contraception...) et sur les antécédents personnels et familiaux des maladies neurologiques.

Pour la migraine le questionnaire comportait également tous les renseignements nécessaires sur le type de la migraine, la fréquence, la localisation, l'intensité, les déclencheurs et les symptômes, le traitement utilisé ainsi que l'âge de l'apparition de la migraine.

## Matériels et Méthodes :

---

Des données anthropométriques (PAB ; poids ; taille) sont effectués par nous-mêmes lors du questionnaire.

La pertinence de ces questionnaires a été validée par notre encadreur le professeur Fekraoui (Prof du service neurologie CHU-C) après consultation et correction.

### **III.2. Prélèvements sanguins :**

Le prélèvement sanguin est programmé avec le patient lors de la première consultation au niveau du service de neurologie CHU-C.

- Les sujets doivent être à jeun (jeun de 12 heures).
- Tous les prélèvements s'effectuent avec pose de garrot.
- Nous prélevons les sujets en position semi- assise.
- Les prélèvements sont réalisés dans un tube : hépariné (4ml) pour le dosage de la CRP et l'homocystéine.

### **III.3. Enregistrement :**

Sur chaque questionnaire est mentionné le numéro du dossier et le lieu du prélèvement. Tous les prélèvements sont étiquetés soigneusement, portant le nom et prénom du sujet ainsi que la numérotation d'enregistrement (1, 2,3.....n). Cette dernière est également inscrite sur un registre ; Ces prélèvements sont acheminés vers le laboratoire de l'hormonologie CHU-C.

### **III.4. Manipulation sur le sang :**

Le sang ainsi prélevé est centrifugé pendant 15 min à 4000 rp/m pour la séparation du sérum qui est utilisé pour le dosage des différents paramètres biologiques (CRP ; homocystéine) Cette opération est réalisée le jour même du prélèvement. Le sérum est divisé en deux tubes secs étiquetés pour le dosage de la CRP et de l'homocystéine au sein du laboratoire de l'Hormonologie CHU-C.

### **III.5. Méthodes de dosage de différents paramètres biologiques :**

L'étude comporte le dosage des différents paramètres biologiques faisant l'objet de notre étude : CRP ; homocystéine.

## Matériels et Méthodes :

---

### ✚ Dosage de l'homocystéine :

La détermination de l'homocystéine totale peut être effectuée sur du sérum ou du plasma prélevé à jeun sur héparine ou EDTA. La centrifugation doit être effectuée le plus rapidement possible après le prélèvement et le plasma ou le sérum congelé à -20°C.

Plusieurs types de techniques permettent le dosage de l'homocystéine plasmatique : les techniques de chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, chromatographie liquide haute performance, chromatographie d'échange d'ions, et enfin récemment, des techniques de dosage reposant sur l'enzymologie pure ainsi que des techniques de dosage immunologiques (immunoenzymologiques et immunofluorescentes). La première méthode immunologique automatisée apparue fut la trousse homocystéine de la société Abbott proposée sur automate IMx. (Quillard M *et al.*, 2003).

Récemment, une nouvelle méthode immunologique automatisée a été proposée pour les automates Immulite et Immulite 2000 (société DPC).

Dans notre travail ; le dosage de l'homocystéine total a été fait selon la technique immunochimiluminescente effectué par l'analyseur IMMULITE 2000 (Ref : L2KH02 08-02-2013). Le principe du test est immunodosage par compétition. Le test inclut une étape préliminaire manuelle de prétraitement des échantillons. L'homocystéine des échantillons est séparée des protéines de liaison et convertie en S adénosyl homocystéine (SAH) après une incubation de 30 mn à 37°C en dehors du système et en présence de S adénosyl-L-Hcy Hydrolase et de dithiothreitol (DTT). L'échantillon prétraité et l'anticorps anti SAH marqué à la phosphatase alcaline sont introduits simultanément dans l'unité test qui contient une bille de polystyrène recouverte de SAH. Pendant une incubation de 30 mn, le SAH provenant de l'échantillon prétraité entre en compétition avec le SAH fixé pour se lier à l'anticorps anti-SAH marqué à la phosphatase alcaline. Le conjugué non lié est éliminé par lavage et séparé par centrifugation. Le substrat est ajouté et la procédure continue comme décrite pour les immunodosages classiques.

- Les valeurs normales de l'Hcy sont spécifiques à la machine (annexe6).
- Cycles d'incubation : 2×30min 2 positions d'incubation par dosage.
- 1 godet pour le prétraitement ; 1 godet pour la réaction immunologique.

## Matériels et Méthodes :

---

- Cycle1 : libération de l'Hcy liée et transformation en SAH.
- Cycle2 : réaction immunologique.
- Volume nécessaire 15µl de plasma ou de sérum.
- Conditions de conservation : 14jours à 2-8°C ou 6mois à -20°C.

### Dosage de la CRP :

Un immuno-essai très sensible et automatique pour la quantification de protéines C réactives dans le sérum humain, utilisé sur le système Beckman Coulter Image avec une turbidimétrie proche de l'infrarouge a été décrit récemment. (Joshi.H *et all.*, 2002).

Pour le test, on utilise un réactif liquide prêt à l'emploi et un calibrateur liquide à un point, traçable via la norme IFCC CRM-470. Les modifications de la turbidimétrie observées à 940 nm sont le résultat de l'agrégation de particules revêtues d'anticorps et de CRP dans l'échantillon. Elles sont utilisées pour calculer la concentration en CRP sur base de paramètres prédéfinis.

Dans notre étude le dosage de la CRP s'est effectué selon le test immunochimique révélé sur néphélemètre. Ce test mesure de très faibles concentrations de CRP dans des échantillons de sérum ou de plasma et ce jusqu'à 0,02 mg/dl. La gamme analytique est très large de 0,02 à 144 mg/dl sur le néphélemètre. Il n'est pas nécessaire de préparer les échantillons avant d'effectuer le test. Le dosage CRPH est disponible sur le néphélemètre IMAGE® et sur l'analyseur chimique ADVIA 1800®.

## Matériels et Méthodes :

### IV. Etude statistique :

Notre enquête transversale de type cas-témoins consiste à comparer la fréquence d'exposition antérieure à un (ou plusieurs) facteur(s) de risque dans un groupe de «cas » atteints de la maladie étudiée, et dans les groupes de « témoins » indemnes de celle-ci. La mesure du facteur de risque est effectuée rétrospectivement prospectivement

Les résultats statistiques de tous les échantillons obtenus ainsi que tous les paramètres considérés ont été traités par le logiciel SPSS 20.0 et Excel 2013.

#### IV. 1. Statistique descriptive :

Dans cette étude descriptive nous avons utilisé :

- Le calcul de la moyenne arithmétique, l'écart type :

$$Xa = \frac{\sum (X - Xa)^2}{na - 1}$$

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne  $\pm$  1 écart type, sauf exception qu'on précisera dans le texte.

- Des comparaisons de moyenne avec formulation de l'hypothèse nulle, la comparaison de deux proportions observées.
  - ✓  $na$  et  $nb$  sont les tailles de deux échantillons.
  - ✓  $\varepsilon$  = écart réduit.
  - ✓  $sa^2$  et  $sb^2$  variances de la moyenne dans le groupe A et B.

$$\varepsilon = \frac{(Xa - Xb)}{\sqrt{\frac{S^2}{na} + \frac{S^2}{na}}}$$

La valeur  $\varepsilon$  calculée est comparée à la valeur lue dans la table de l'écart réduit.

Si  $\varepsilon < 1.96$ , la différence n'est pas significative au seuil de 5% et on ne peut rejeter l'hypothèse nulle d'absence de différence entre  $Xa$  et  $Xb$  (où  $p1$  et  $p2$  pour des proportions).

Si  $\varepsilon \geq 1.96$  : la différence est significative au risque  $\alpha = 0,05$  ; On que  $X1$  (ou  $p1$ ) est statistiquement différent de  $X2$  (ou  $p2$ ).

## Matériels et Méthodes :

### ➤ Tests de comparaison de variances :

L'égalité des variances est la condition de base pour les tests de comparaisons de moyennes. C'est le test de L'ANOVA.

Nous avons utilisé donc L'ANOVA en cas de distribution normale. Dans le cas où les variances différentes, objectivées grâce au test d'homogénéité des variances de Bartlett, nous avons utilisé le test non paramétrique de Mann-Whitney.

### **VI.2. L'enquête analytique :**

Dans l'enquête analytique : pour étudier la relation entre un facteur d'exposition et la maladie, et en plus des tests déjà cités nous avons :

- Comparé la moyenne de la variable mesurant l'exposition chez les malades et les non malades.
- Nous avons créé des classes et utilisé des méthodes qualitatives.

Ces méthodes permettent de décrire la relation entre le facteur d'exposition et la maladie de manière plus concrète et permet l'utilisation de méthodes statistiques plus simples.

Le test utilisé dans ces conditions est le  $\chi^2$ .

### **VI.3. Calcul de l'odds ratio :**

Pour calculer l'odds ratio nous avons établi un tableau de contingence : Il est présenté sous forme de tableau croisé 2×2. Le statut malade/non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne.

	Malades (M+)	Témoins (M-)	Total
Exposé (E+)	A	B	A+B
Non exposé (E-)	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	A+B+C+D

Le calcul de l'Odds ratio se fait par la formule suivante :

$$\text{OR} = a*d / b*c$$

L'Odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (Prévalence < 5%).

Dans ce cas l'Odds ratio peut être une bonne approximation du risque relatif que donnerait une enquête de cohorte pour la population.

## Matériels et Méthodes :

---

### **VI.4. Les intervalles de confiance :**

L'approche estimative de l'analyse statistique vise à quantifier l'effet étudié et le degré de certitude de cette estimation grâce à un intervalle de confiance, qui identifie généralement une fourchette de valeurs situées de part et d'autre de l'estimation et l'on peut être sûr à 95% de trouver la valeur réelle.

La notion d'un intervalle de confiance repose sur l'idée suivante : Si la même étude était réalisée sur un échantillon différent de patients, les résultats ne seraient pas identiques, mais seraient proches du résultat véritable qui reste inconnu. L'intervalle de confiance estime cette variation due à l'échantillon.

### **VI.5. P-Value :**

Le seuil critique a priori est de 0.05 (risque  $\alpha$ ). Si la valeur de p calculée à posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative pour apparemment arbitraire est nécessaire pour l'homogénéité de la présentation des résultats.

L'usage a retenu de manière consensuelle l'ensemble des seuils (0.05, 0.01, 0.001) qui représentent des risques raisonnables pour prendre une décision.

Le seuil 0.01 doit d'être choisi lorsqu'en complément d'une étude épidémiologique descriptive ; on teste le lien entre deux variables sans que l'on puisse a priori argumenter quand il existe une relation logique entre ces variables.

**Chapitre : 03**

# Résultats Et Interprétations

## Résultats et interprétations :

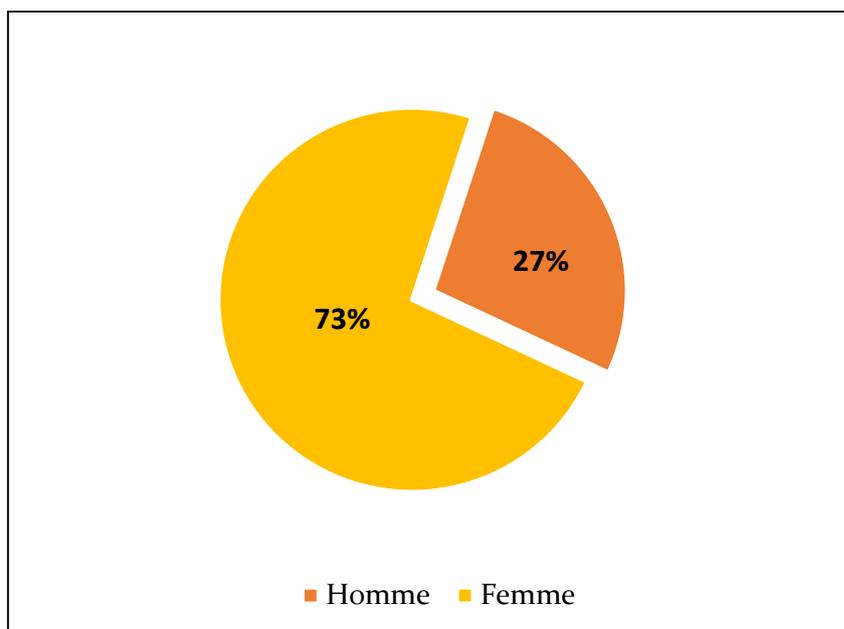
Pour la réalisation de ce travail, 22 patients ont été recrutés suivies en consultation de la neuro-vasculaires au sein du service de neurologie CHU-C, âgés de 18 à 50 ans ; 30 cas témoins migraineux et 52 cas témoins sains tirés de la population général (étudiants de la faculté des sciences de la nature et la vie).

### I. Répartition selon le sexe et l'âge :

Nous avons établi une standardisation des catégories d'âge des cas témoins (migraineux et sains) et des cas patients en trois intervalles.

#### I.1. Les sujets malades :

Les sujets malades sont en nombre de 22, dont on compte 6 hommes et 16 femmes ; avec un sex-ratio homme/femme de 0,37. (Fig.12)

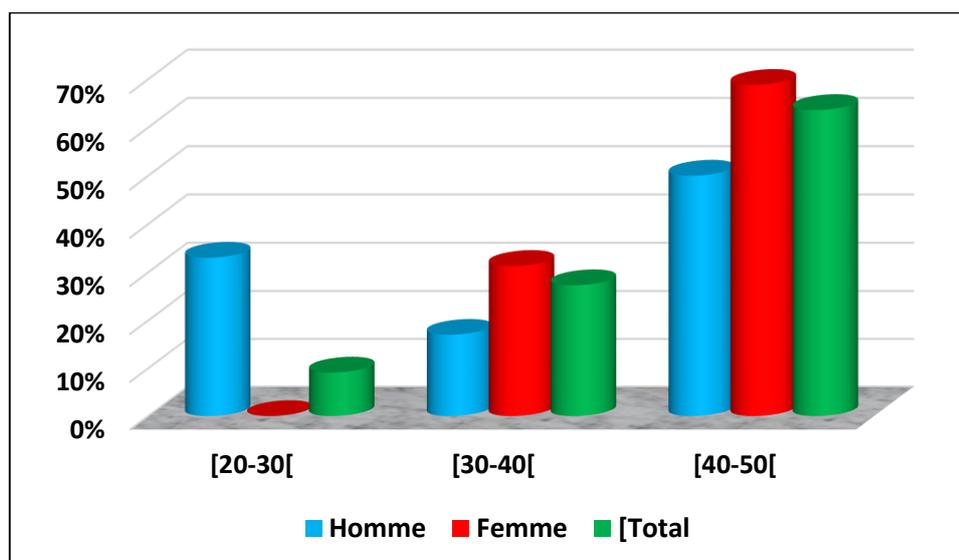


**Figure.12 :** Répartition des cas patients selon le sexe.

**Tableau.8 :** Répartition selon les tranches d'âge et le sexe des cas patients.

	Homme	(%)	Femme	(%)	Total	(%)
[20-30[	2	33,3%	0	0%	2	9,1%
[30-40[	1	16,7%	5	31,3%	6	27,3%
[40-50[	3	50%	11	68,8%	14	63,6%
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>	<b>16</b>	<b>100%</b>	<b>22</b>	<b>100%</b>

## Résultats et interprétations :

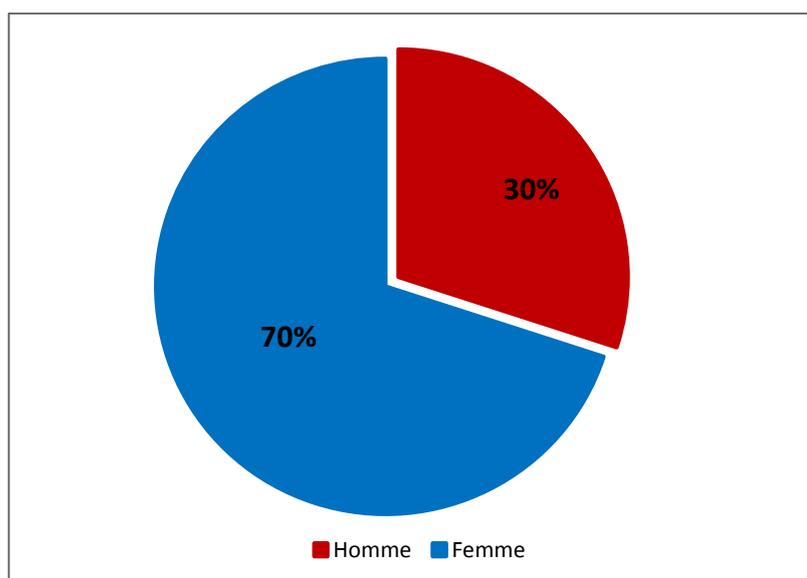


**Figure.13** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe des cas patients.

Une prédominance féminine est observée dans toutes les tranches d'âge, à l'exception de celle allant de 20 à 30 ans où la prédominance est totalement masculine par l'absence du sexe féminin dans cette tranche d'âge.

### I.2. Les sujets témoins migraineux :

Chez les cas témoins migraineux, on compte 21 femmes et 9 hommes, avec un sex-ratio hommes/femme de 0,42. (Fig.14)

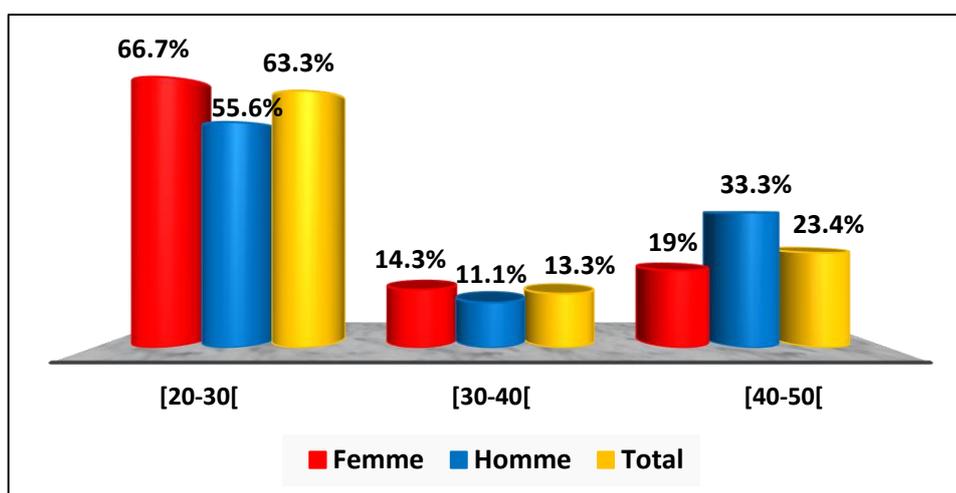


**Figure.14** : Répartition selon le sexe des cas témoins migraineux.

## Résultats et interprétations :

**Tableau.9** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe des cas témoins migraineux.

	Homme	(%)	Femme	(%)	Total	(%)
[20-30[	5	55,6%	14	66,7%	19	63,3%
[30-40[	1	11,1%	3	14,3%	4	13,3%
[40-50[	3	33,3%	4	19%	7	23,3%
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100%</b>	<b>21</b>	<b>100%</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>

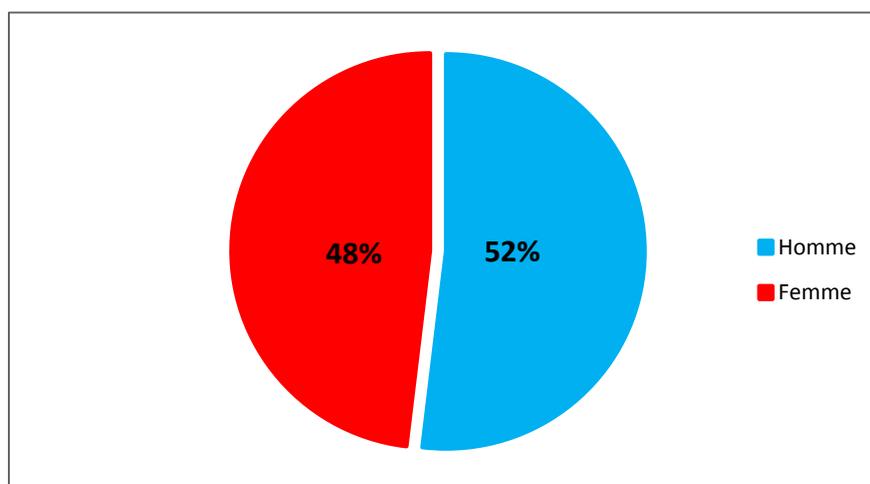


**Figure.15** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe des cas témoins migraineux.

Les résultats montrent une prédominance féminine dans toute les tranches d'âge, à l'exception de celle allant de 40à50 ans ou le sex-ratio est égal à 0,75.

### I.3. Les sujets témoins sains :

Chez les cas témoins sains, on a recrutées 27 hommes et 25 femmes ; avec un sex-ratio homme/femme de 1,08. (Fig.16)

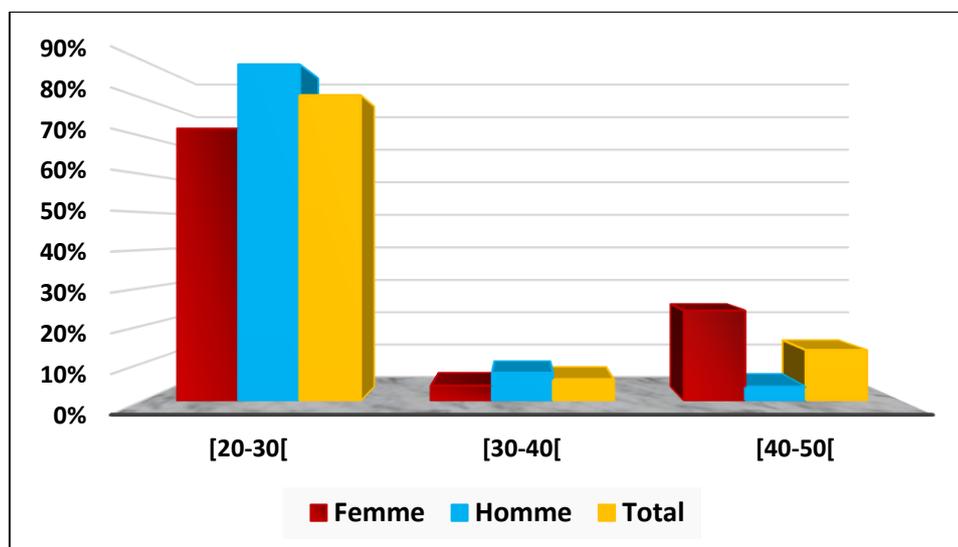


**Figure.16** : Répartition selon le sexe des cas témoins sains.

## Résultats et interprétations :

**Tableau.10** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe des cas témoins sains.

	Homme	(%)	Femme	(%)	Total	(%)
[20-30[	24	88,9%	18	72%	42	80,8%
[30-40[	2	7,4%	1	4%	3	5,7%
[40-50[	1	3,7%	6	24%	7	13,5%
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100%</b>	<b>25</b>	<b>100%</b>	<b>52</b>	<b>100%</b>



**Figure.17** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe des cas témoins sains.

Une prédominance masculine est remarquée dans toutes les tranches d'âge, à l'exception de celle allant de 40 à 50 ans où le sex-ratio est égal à 0,16.

## II. Fréquence des facteurs de risques :

### II.1. Les sujets malades :

La fréquence des principaux facteurs de risque des cas témoins (migreneux et sains) et des patients ont été récapitulés dans les tableaux ci-dessous. (Tableau.11...,17).

**Tableau.11** : Répartition selon le sexe des principaux facteurs de risque vasculaire chez les cas patients.

	HTA	Diabète	Hypercholestérolémie	Maladies cardio-vasculaire	Maladies inflammatoire systémique
<b>Homme</b>	33,3%	16,7%	0%	0%	0%
<b>Femme</b>	31,3%	18,8%	12,5%	0%	12,5%
<b>Total</b>	31,8%	18,2%	9,1%	0%	9,1%

## Résultats et interprétations :

La fréquence des hypertendus chez les cas patients est de 31,8%, la prédominance est légèrement masculine soit 33,3% hommes contre 31,3% femmes. On outre le diabète représente 18,2% avec une prédominance féminine soit 18,8% femmes contre 16,7% homme.

L'hypercholestérolémie est retrouvée seulement chez les femmes avec une fréquence de 12,5% soit 9,1% de la population général des cas patients. D'autre part la fréquence des maladies cardiovasculaires est nulle dans notre population des cas patients. Alors que les maladies inflammatoires systémiques représentent une fréquence de 9,1% avec une prédominance féminine totale soit 12,5%.

**Tableau.12** : Répartition selon le sexe des facteurs de risque vasculaire chez les cas patients.

	Obésité	Obésité abdominale	Contraception	Tabagisme	Tabagisme passif	Ronf avec apnée
<b>Homme</b>	16,7%	16,7%	0%	83,3%	66,7%	66,7%
<b>Femme</b>	43,8%	87,5%	68,8%	0%	43,7%	56,2%
<b>Total</b>	36,4%	68,2%	50%	22,7%	50%	59,1%

36,4% des cas patients présentent une obésité, elle est cependant moins fréquente chez les hommes 16,7% que chez les femmes 43,8%. Alors que la fréquence de l'obésité abdominale est de 68,2% soit 87,5% chez les femmes et 16,7% chez les hommes.

68,8% des femmes sont sous contraceptif orale soit 50% de la population des cas patients.

Le tabagisme actif semble être exclusivement masculin avec une fréquence de 83,3% soit 22,7% de la population des cas patients. On outre le tabagisme passif représente une fréquence de 50% des cas patients soit 43,7% femmes et 66,7% hommes.

59,1% des cas patients sont des ronfleurs, soit 66,7% hommes et 56,2% femmes.

### II.2. Les témoins migraineux :

**Tableau.13** : Répartition selon le sexe des principaux facteurs de risque vasculaire chez les cas témoins migraineux.

	HTA	Diabète	Hypercholestérolémie	Maladies cardio-vasculaire	Maladies inflammatoire systémique
<b>Homme</b>	11,1%	0%	0%	0%	0%
<b>Femme</b>	4,8%	0%	4,8%	0%	0%
<b>Total</b>	6,7%	0%	3,3%	0%	0%

## Résultats et interprétations :

L'HTA est présente dans notre population de témoins migraineux par une fréquence de 6,7%, soit 11,1% hommes et 4,8% femmes. Par ailleurs aucun sujet diabétique n'est présent chez les témoins migraineux.

L'hypercholestérolémie est retrouvée seulement chez les femmes avec une fréquence de 4,8%, soit 3,3% de la population général des témoins migraineux.

Aucun patient des témoins migraineux n'a présenté une maladie cardiovasculaire ou une maladie inflammatoire systémique.

**Tableau.14** : Répartition selon le sexe des facteurs de risque vasculaires chez les cas témoins migraineux.

	Obésité	Obésité abdominale	Contraception	Tabagisme	Tabagisme passif	Ronf avec apnée
<b>Homme</b>	22,2%	33,3%	0%	22,2%	100%	55,6%
<b>Femme</b>	28,6%	52,4%	28,6%	0%	33,3%	28,6%
<b>Total</b>	26,7%	46,7%	20%	6,7%	53,3%	36,7%

26,7% des témoins migraineux présentent une obésité, elle est cependant plus fréquente chez les femmes 28,6% que chez les hommes 22,2%. La fréquence de l'obésité abdominale est de 46,7% plus fréquente chez les femmes 52,4% que chez les hommes 33,3%.

28,6% des patientes migraineuses sont sous contraceptif orale, soit 20% de la population général les témoins migraineux.

Le tabagisme actif semble être exclusivement masculin, avec une fréquence de 22,2% soit 6,7% de la population général des témoins migraineux. Par ailleurs le tabagisme passif représente une fréquence de 53,3% soit 33,3% femmes et 100% hommes ont été exposés aux tabac passif. 36,7% des témoins migraineux sont des ronfleurs soit 55,6% hommes et 28,6% femmes.

### II.3. Les témoins sains :

**Tableau.15** : Répartition selon le sexe des principaux facteurs de risque vasculaires chez les cas témoins sains.

	HTA	Diabète	Hypercholestérolémie	Maladies cardio-vasculaires	Maladies inflammatoires systémiques
<b>Homme</b>	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Femme</b>	4%	4%	0%	0%	0%
<b>Total</b>	1,9%	1,9%	0%	0%	0%

## Résultats et interprétations :

La fréquence des hypertendus chez les témoins sains est de 1,9%, avec une prédominance féminine totale soit 4% femmes contre 0% hommes. De même le diabète est présent seulement chez les femmes avec une fréquence de 4% soit 1,9% de la population des témoins sains.

Aucun témoin sain n'a présenté une hypercholestérolémie, une maladie cardiovasculaire ou bien une maladie inflammatoire systémique.

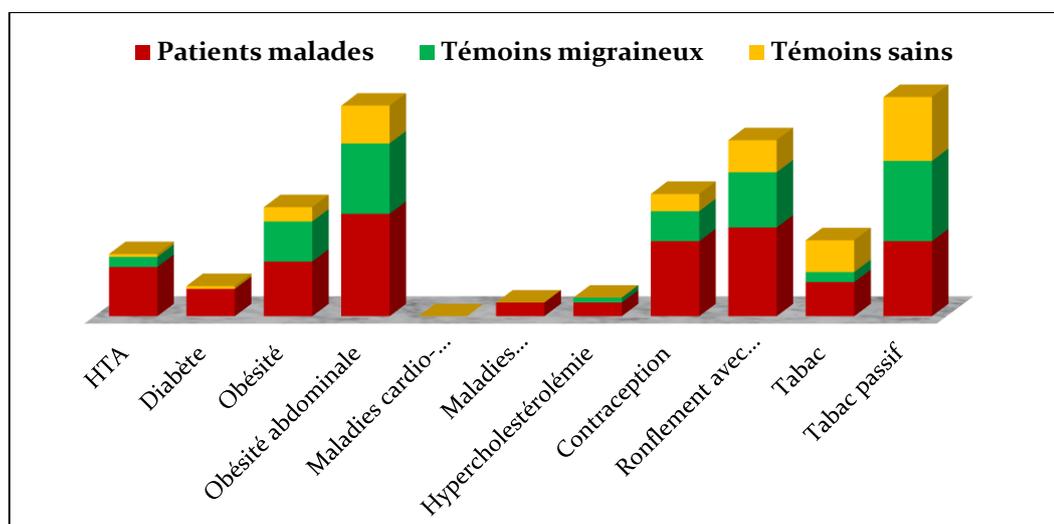
**Tableau.16** : Répartition selon le sexe des facteurs de risque vasculaires chez les cas témoins sains.

	Obésité	Obésité abdominale	Contraception	Tabagisme	Tabagisme passif	Ronf avec apnée
<b>Homme</b>	7,4%	3,7%	0%	40,7%	55,6%	18,5%
<b>Femme</b>	12%	48%	24%	0%	28%	24%
<b>Total</b>	9,6%	25%	11,5%	21,2%	42,3%	21,2%

9,6% des témoins sains présentent une obésité, elle est cependant moins fréquente chez les hommes 7,4% que chez les femmes 12%. Alors que la fréquence de l'obésité abdominale est de 25% soit 48% chez les femmes et 3,7% chez les hommes. 24% des femmes sont sous contraceptif orale soit 11,5 de la population des témoins sains.

Le tabagisme actif semble être exclusivement masculin avec une fréquence de 40,7% soit 21,2% de la population des témoins sains. On outre le tabagisme passif représente une fréquence de 42,3% des témoins sains soit 28% femmes et 55,6% hommes.

21,2% des témoins sains sont des ronfleurs, soit 18,5% hommes et 24% femmes.



**Figure.18** : Fréquence des facteurs de risques vasculaires chez les trois groupes d'étude.

## Résultats et interprétations :

**Tableau.17** : Tableau comparatif démontrant les fréquences des facteurs de risques vasculaires dans chaque groupe d'étude.

	<b>Patients malades N (%)</b>	<b>Témoins migraineux N (%)</b>	<b>Témoins sains N (%)</b>
<b>Age moyen</b>	41,41	30,17	27,69
<b>HTA</b>	7 (32,81%)	2 (6,7%)	1 (1,9%)
<b>Diabète</b>	4 (18,2%)	0 (0%)	1 (1,9%)
<b>Obésité</b>	8 (36,4%)	8 (26,7%)	5 (9,6%)
<b>Obésité abdominale</b>	15 (68,2%)	14 (46,7%)	13 (25%)
<b>Maladies cardio-vasculaire</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Maladies inflammatoire systémique</b>	2 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Hypercholestérolémie</b>	2 (9,1%)	1 (3,3%)	0 (0%)
<b>Contraception</b>	11 (50%)	6 (20%)	6 (11,5%)
<b>Ronflement avec apnée</b>	13 (59,1%)	11 (36,7%)	11 (21,2%)
<b>Tabac</b>	5 (22,7%)	2 (6,7%)	11 (21,2%)
<b>Tabac passif</b>	11 (50%)	16 (53,3%)	22 (42,3%)

## Résultats et interprétations :

### III. Fréquences des paramètres biologiques :

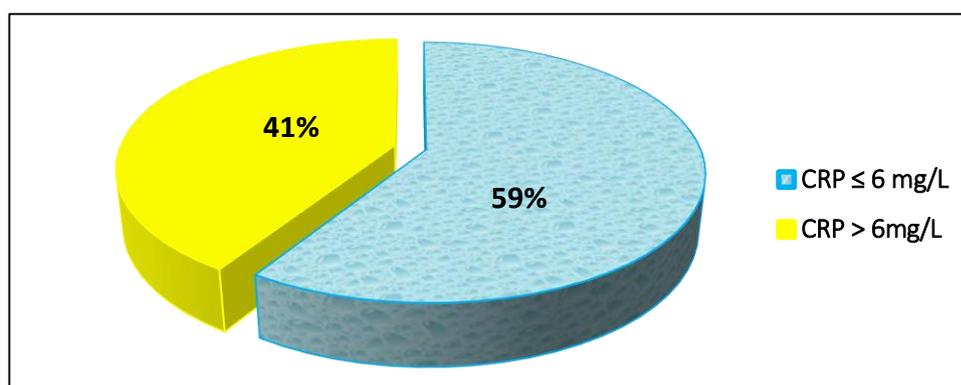
#### III.1. La CRP élevée :

##### ✚ Chez les cas patients :

**Tableau.18** : Répartition selon le sexe de la CRP chez les cas patients.

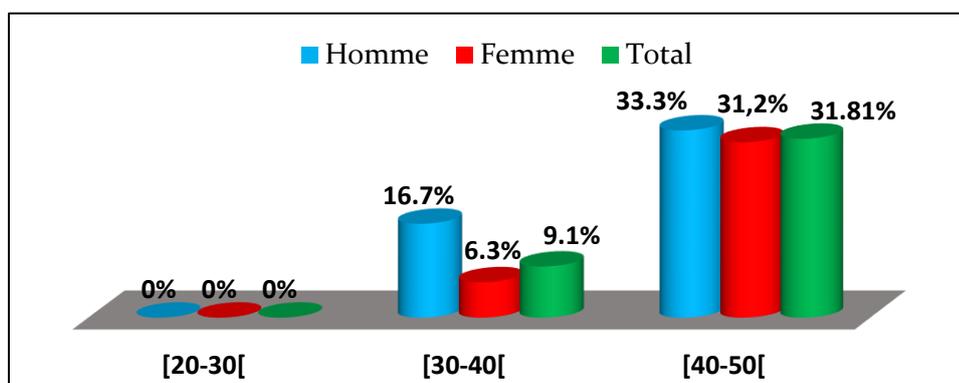
	Moyenne	Ecart-type	Min	Max	CRP ≤ 6	%	CRP > 6	%
<b>Homme</b>	6,28	5,84	00,50	12,50	3	50%	3	50%
<b>Femme</b>	11,74	15,67	00,00	53	10	62,5%	6	37,5%
<b>Total</b>	10,25	13,78	00,00	53	13	59%	9	41%

Dans la population des cas patients la moyenne de la CRP est  $10,25 \pm 13,78$  mg/l ; elle est plus élevée pour la population féminine avec 11,74 mg/l contre 6,8 mg/l pour les hommes.



**Figure.19** : Répartition de la CRP chez les cas patients.

La CRP élevée est observée chez 41% des cas patients, elle est plus fréquente chez les hommes 50% que chez les femmes soit 38% ; Alors que 59% présentent une CRP ≤ 6.



**Figure.20** : Fréquence de la CRP élevée selon le sexe et les tranches d'âge.

## Résultats et interprétations :

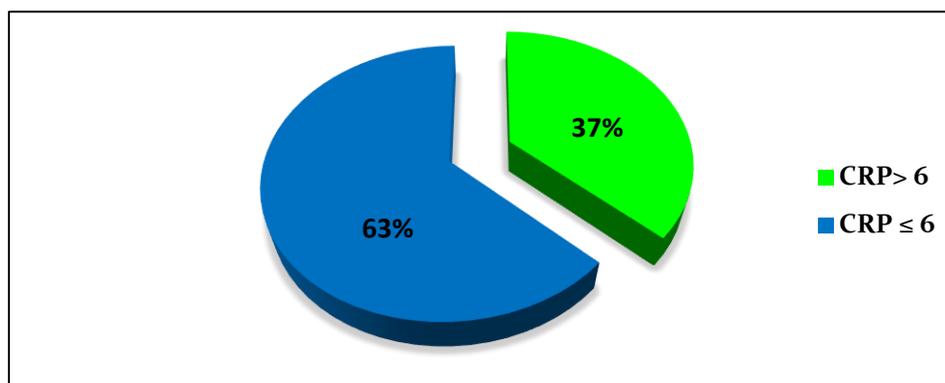
Les résultats montrent que la tranche d'âge allant de 20 à 30 ans ne présente aucun patient avec CRP élevée ; en outre l'influence de l'âge est observée où les fréquences de la CRP élevée augmentent en fonction de tranche d'âge, avec une prédominance masculine dans toutes les catégories d'âge.

### ✚ Chez les témoins migraineux :

**Tableau.19** : Répartition selon le sexe de la CRP chez les cas témoins migraineux.

	Moyenne	Ecart-type	Min	Max	CRP ≤ 6	%	CRP > 6	%
<b>Homme</b>	9,18	16,72	00,10	52,90	5	55,6%	4	44,4%
<b>Femme</b>	4,88	7,60	00,00	33,22	14	66,7%	7	33,3%
<b>Total</b>	6,17	11	00,00	52,90	19	63,3%	11	36,6%

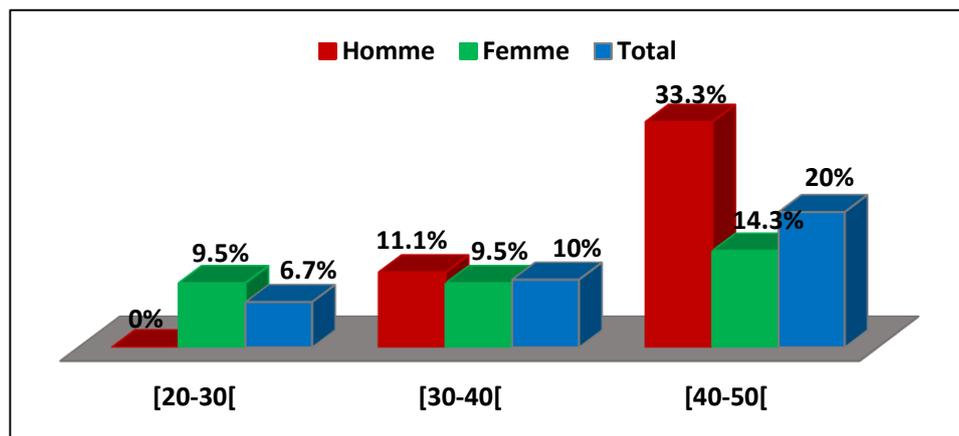
Chez la population des témoins migraineux, la moyenne de la CRP est  $6,17 \pm 11$  mg/l ; elle est plus élevée chez les hommes soit  $9,18 \pm 16,72$  mg/l que chez les femmes soit  $4,88 \pm 7,6$  mg/l.



**Figure.21** : Répartition de la CRP chez les témoins migraineux.

Les résultats montrent une CRP élevée chez 37% des cas témoins migraineux ; elle est plus fréquente chez les hommes soit 44% contre 33% chez les femmes, alors que 63% présentent une CRP ≤ 6.

## Résultats et interprétations :



**Figure.22** : Fréquence de la CRP élevée selon le sexe et les tranches d'âge chez les témoins migraineux.

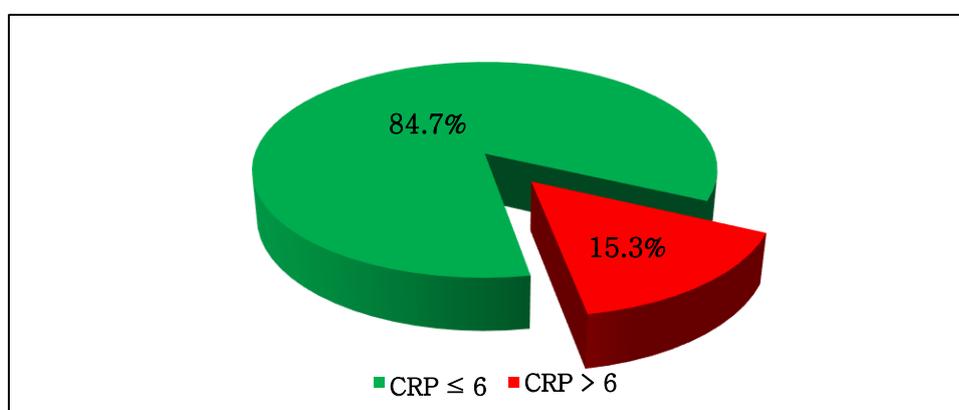
Les résultats obtenus montrent que les fréquences de la CRP élevée augmentent en fonction de tranches d'âge, avec une prédominance masculine dans toutes les tranches d'âge sauf celle allant de 20 à 30 ans ou aucun homme n'a présenté une CRP > 6 mg/l.

### ✚ Chez les témoins sains :

**Tableau.20** : Répartition selon le sexe de la CRP élevée chez les cas témoins sains.

	Moyenne	Ecart-type	Min	Max	CRP ≤ 6	%	CRP > 6	%
<b>Homme</b>	1,23	1,59	00,00	7,6	26	96,3%	1	3,7%
<b>Femme</b>	3,15	3,42	0,1	10,10	18	72%	7	28%
<b>Total</b>	2,15	7,72	0,1	10,10	44	84,7%	8	15,3%

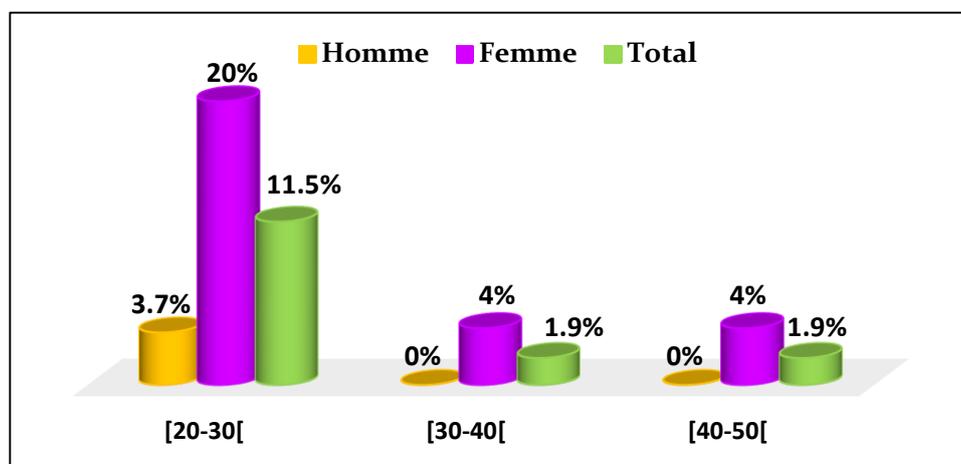
Chez la population de témoins sains, la moyenne de la CRP est  $2,15 \pm 7,72$  mg/l ; elle est plus élevée chez les femmes  $3,15 \pm 3,42$  mg/l que chez les hommes soit  $1,23 \pm 1,59$  mg/l.



**Figure.23** : Répartition de la CRP chez les témoins sains.

## Résultats et interprétations :

Les résultats obtenus montrent que 15,3% des cas témoins sains présentent une CRP élevée, 28% chez les femmes et 4% chez les hommes ; Alors que 84,7% présentent une CRP  $\leq 6$ .



**Figure.24** : Fréquence de la CRP élevée selon le sexe et les tranches d'âge chez les témoins sains.

Nous remarquons qu'il existe une augmentation importante de la fréquence du CRP élevée dans la tranche d'âge allant de 20 à 30 ans par rapport aux autres catégories d'âge ou elle est constante. Avec une prédominance féminine dans toutes les tranches d'âge.

### III.2. L'Hyperhomocystéinémie :

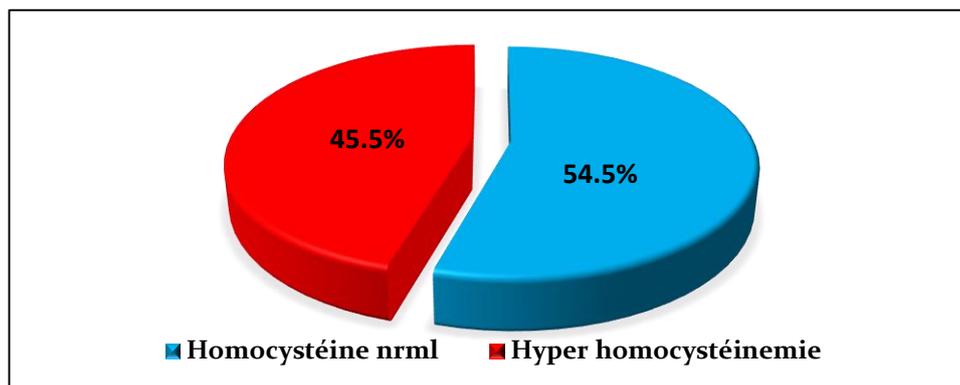
#### ✚ Chez les cas patients :

**Tableau.21** : Répartition selon le sexe de l'hyperhomocystéinémie chez les cas patients.

	Moyenne	Ecart-type	Min	Max	Hcy > 50 $\mu\text{mol/l}$	%	Hcy > 15 $\mu\text{mol/l}$	%
<b>Homme</b>	26,20	10,17	12,30	43	0	0%	5	83,4%
<b>Femme</b>	13,95	8,12	2	29,60	0	0%	5	31,3%
<b>Total</b>	17,29	10,14	2	43	0	0%	10	45,5%

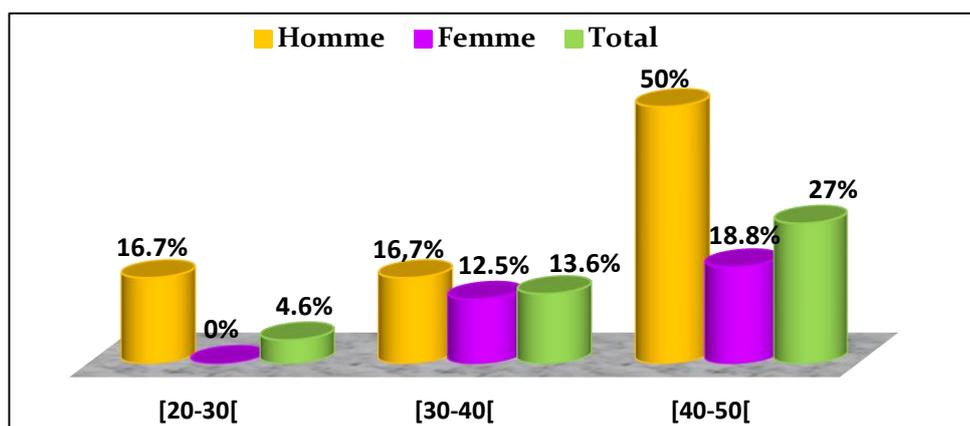
La moyenne de l'homocystéine est retrouvée 17,29 $\pm$ 10,14 $\mu\text{mol/l}$  chez les cas patients, elle est plus élevée chez les hommes 26,20 $\pm$ 10,17 $\mu\text{mol/l}$  que chez les femmes 13,95 $\pm$ 8,12 $\mu\text{mol/l}$ .

## Résultats et interprétations :



**Figure.25** : Répartition de l'homocystéine chez les cas patients.

L'hyperhomocystéinémie chez les cas patients représente 45,5%, elle est plus fréquente chez les hommes 83,4% que chez les femmes soit 31,3%. Par ailleurs 54,5% représentent une homocystéinémie normal.



**Figure.26** : Fréquence de l'hyperhomocystéinémie selon le sexe et les tranches d'âge chez les cas patients.

L'influence de l'âge sur l'hyperhomocystéinémie est observée chez les cas patients ; dont on remarque une augmentation des fréquences de l'hyperhomocystéinémie en fonction de tranche d'âge avec une prédominance masculine dans toutes les catégories d'âge.

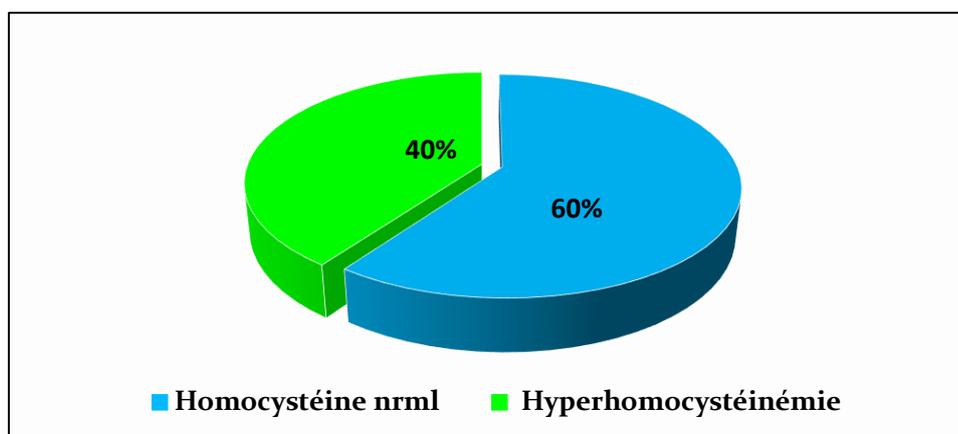
### ✚ Chez les témoins migraineux :

**Tableau.22** : Répartition selon le sexe de l'hyperhomocystéinémie chez les cas patients.

	Moyenne	Ecart-type	Min	Max	Hcy > 50µmol/l	%	Hcy > 15µmol/l	%
<b>Homme</b>	19,80	10,02	10,9	42	0	0%	5	55,5%
<b>Femme</b>	14,02	3,74	6,80	19,70	0	0%	7	33,3%
<b>Total</b>	15,76	6,68	42	6,80	0	0%	12	40%

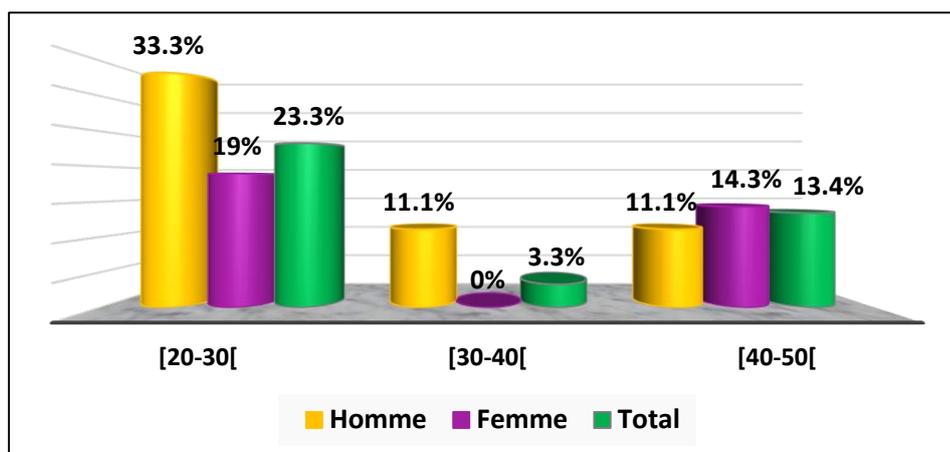
## Résultats et interprétations :

La moyenne de l'homocystéine chez les témoins migraineux est  $15,76 \pm 6,68 \mu\text{mol/l}$  ; elle est plus élevée chez les hommes  $19,80 \pm 10,02 \mu\text{mol/l}$  que chez les femmes  $14,02 \pm 3,74 \mu\text{mol/l}$ .



**Figure.27** : Répartition de l'homocystéine chez les témoins migraineux.

Les résultats montrent une hyperhomocystéinémie chez 40% des témoins migraineux ; elle est plus fréquente chez les hommes soit 55% contre 33% chez les femmes ; par ailleurs 60% des migraineux présentent une homocystéinémie normale.



**Figure.28** : Fréquence de l'hyperhomocystéinémie selon le sexe et les tranches d'âge chez les témoins migraineux.

Les résultats montrent une prédominance masculine de l'hyperhomocystéinémie dans toutes les tranches d'âge à l'exception de celle allant de 40 à 50 ans où la prédominance est féminine. La fréquence totale de l'hyperhomocystéinémie est observée instable durant les différentes catégories d'âge dont la tranche d'âge allant de 20 à 30 ans a marqué la fréquence la plus élevée soit 23,3% alors que celle allant de 30 à 40 ans a marqué la fréquence la plus basse soit 3,3%.

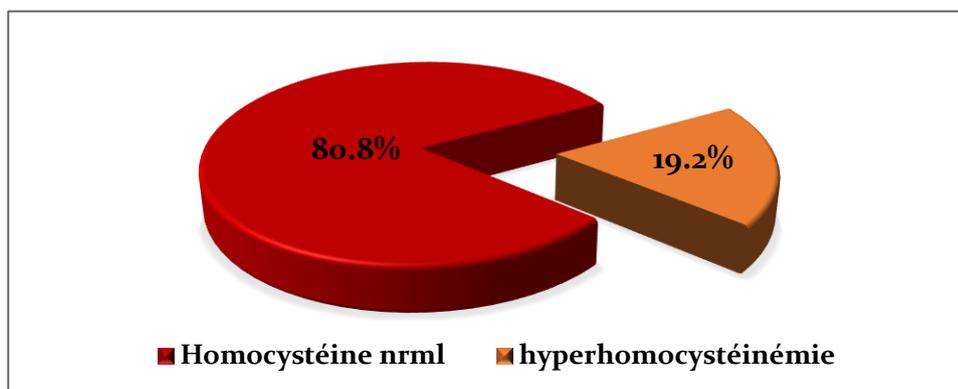
## Résultats et interprétations :

### ✚ Chez les témoins sains :

**Tableau.23** : Répartition selon le sexe de l'hyperhomocystéinémie chez les cas patients

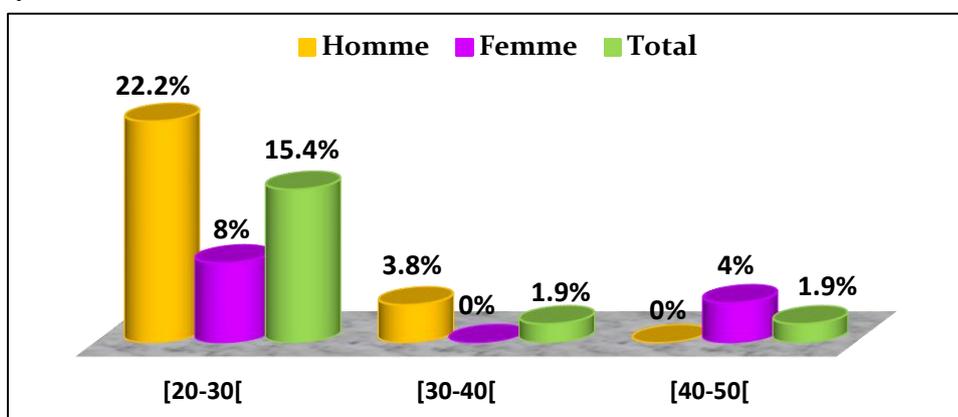
	Moyenne	Ecart-type	Min	Max	Hcy > 50 $\mu$ mol/l	%	Hcy > 15 $\mu$ mol/l	%
<b>Homme</b>	15,21	9,47	6,50	49,30	0	0%	7	26%
<b>Femme</b>	12,15	3,38	6,30	21,40	0	0%	3	12%
<b>Total</b>	13,74	7,31	6,30	49,30	0	0%	10	19,2%

13,74 $\pm$ 7,31 $\mu$ mol/l est la moyenne de l'homocystéine chez les témoins sains, elle élevée dans la population masculine soit 15,21 $\pm$ 9,47 $\mu$ mol/l contre 12,5 $\pm$ 3,38 $\mu$ mol/l chez la population féminine.



**Figure.29** : Répartition de l'homocystéine chez les témoins sains.

19,2% dans les cas témoins sains présente une hyperhomocystéinémie, elle est cependant moins fréquente chez les femmes 12% que chez les hommes 26%. Alors que 80,8% présentent une homocystéinémie normale.



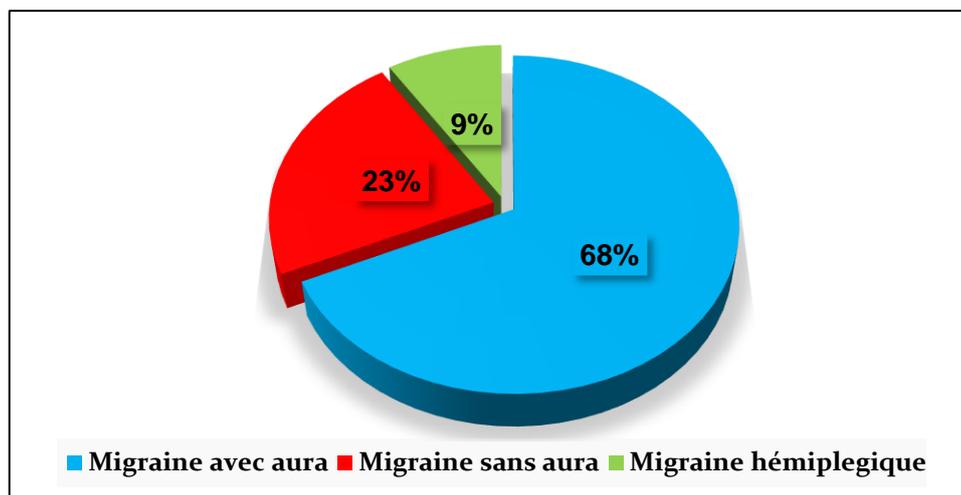
**Figure.30** : Fréquence de l'hyperhomocystéinémie selon le sexe et les tranches d'âge chez les témoins sains.

## Résultats et interprétations :

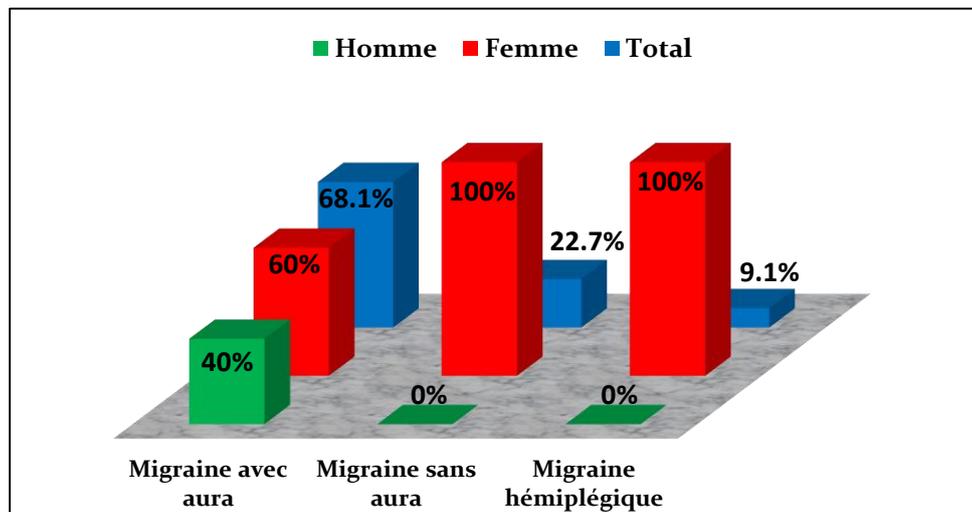
### IV. Répartition de la migraine :

#### ✚ Chez les patients malades :

Les résultats montrent que la migraine avec aura est le type le plus fréquent chez les patients malades avec un pourcentage de 68,1% alors que la migraine sans aura représente 22,7% et la migraine hémiplegique représente 9%.



**Figure.31** : Répartition des types de migraine chez les patients malades.



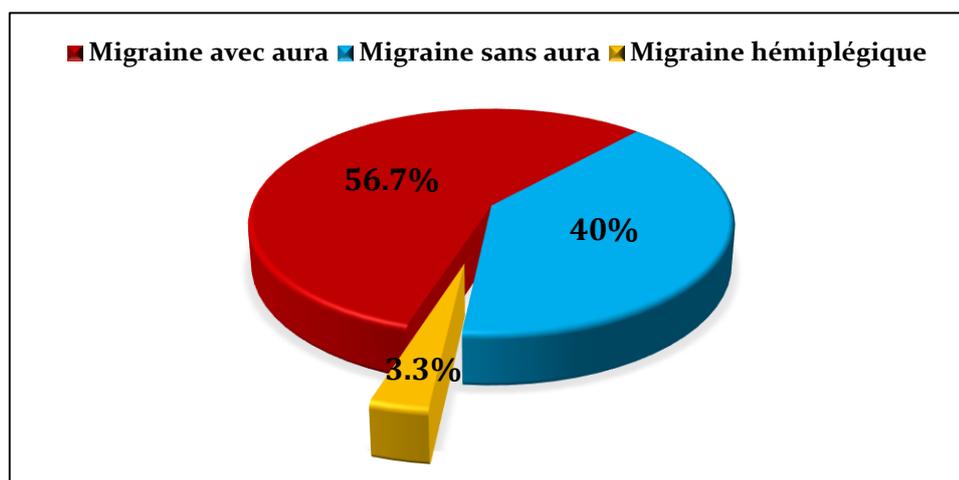
**Figure.32** : Répartition selon le sexe des types de la migraine chez les patients malades.

Les résultats montrent une prédominance féminine de 60% femmes contre 40% hommes chez les patients souffrants de migraine avec aura, de même chez les patients souffrants de migraine sans aura et migraine hémiplegique la prédominance est totalement féminine par absence du sexe masculin dans ces deux types.

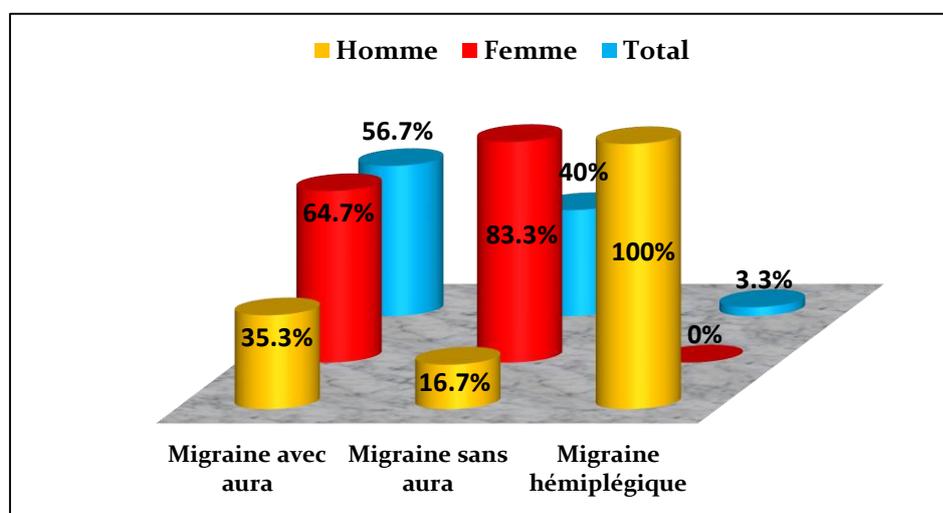
## Résultats et interprétations :

### ✚ Chez les cas témoins migraineux :

De même que chez les cas patients, les résultats des témoins migraineux ont montrés une prédominance de la migraine avec aura avec une fréquence de 56,7%, alors que la migraine sans aura présente 40%, et la migraine hémiplésique est la moins fréquente par une fréquence de 3,3%.



**Figure.33** : Répartition des types de migraine chez les cas témoins migraineux.



**Figure.34** : Répartition selon le sexe des types de la migraine chez les cas témoins migraineux.

Les résultats montrent une prédominance féminine chez les témoins souffrants de migraine avec aura soit 64,7% femmes contre 35,3% hommes, de même que chez les témoins souffrants de migraine sans aura la prédominance est féminine soit 83,3% femmes contre 16,7% hommes ; alors que chez les témoins souffrants d'une migraine hémiplésique la prédominance est totalement masculine soit 100% hommes ou aucune femme n'a été marquée.

## Résultats et interprétations :

### V. Bilan biologique et type de migraine :

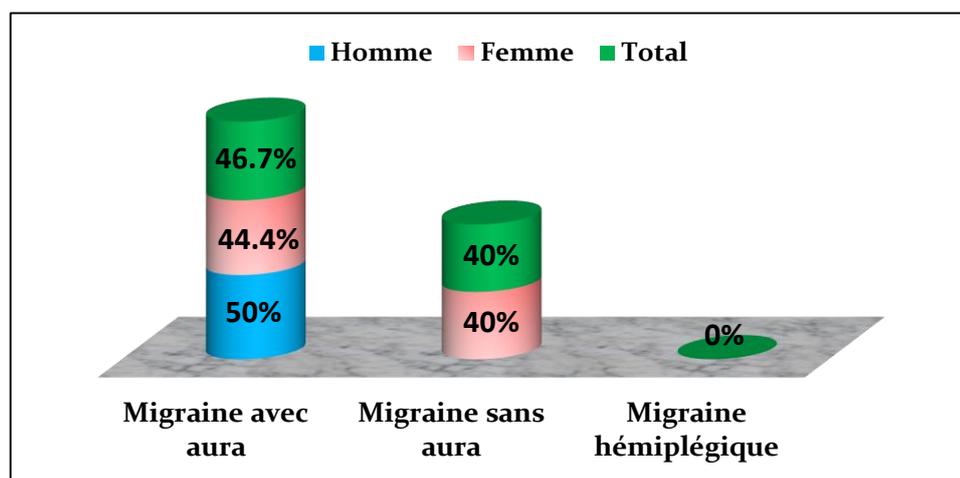
#### V.1. chez les cas patients :

##### ✚ La CRP élevée :

**Tableau.24** : Fréquences et moyennes de la CRP selon le sexe dans chaque type de migraine chez les patients malades.

	Migraine avec aura		Migraine sans aura		Migraine hémiplegique	
	Moy CRP	CRP > 6	Moy CRP	CRP > 6	Moy CRP	CRP > 6
<b>Homme</b>	6,28 mg/l	50%	0 mg/l	0%	0 mg/l	0%
<b>Femme</b>	17,45 mg/l	44,4%	5,58 mg/l	40%	1,48 mg/l	0%
<b>Total</b>	10,63 mg/l	46,7%	5,58 mg/l	40%	1,48 mg/l	0%

Les résultats obtenus montrent que la moyenne de la CRP est plus élevée chez les patients souffrants d'une migraine avec aura que chez les patients avec d'autres types de migraine.



**Figure.35** : Fréquence de la CRP élevée selon le sexe et les types de migraine chez les patients malades.

Chez les patients souffrant d'une migraine avec aura une prédominance masculine de CRP élevée soit 50% contre 44,4% chez les femmes ; alors que chez les patients souffrants de migraine sans aura la prédominance est féminine soit 40% dont aucun homme n'a présenté une CRP élevée. Pour la migraine hémiplegique aucun cas ne présente une CRP élevée.

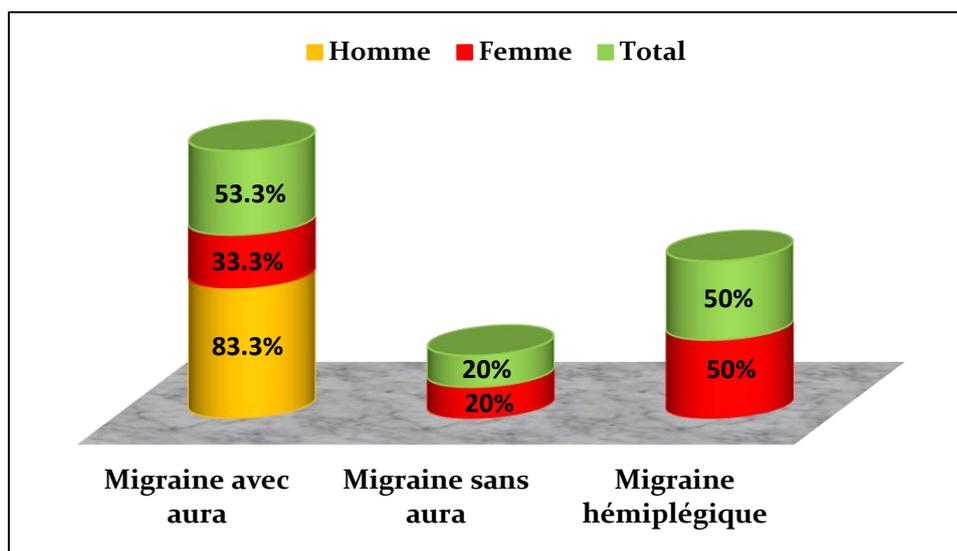
## Résultats et interprétations :

### ✚ L'hyperhomocystéinémie :

**Tableau.25 :** Fréquences et moyennes de l'homocystéine selon le sexe dans chaque type de migraine chez les patients malades.

	Migraine avec aura		Migraine sans aura		Migraine hémiplésique	
	Moy Hcy	Hcy > 15	Moy Hcy	Hcy > 15	Moy Hcy	Hcy > 15
<b>Homme</b>	26,2 $\mu$ mol/l	83,3%	0 $\mu$ mol/l	0%	0 $\mu$ mol/l	0%
<b>Femme</b>	16,32 $\mu$ mol/l	33,3%	12,16 $\mu$ mol/l	20%	17,51 $\mu$ mol/l	50%
<b>Total</b>	18,97 $\mu$ mol/l	53,3%	12,16 $\mu$ mol/l	20%	17,51 $\mu$ mol/l	50%

Les résultats obtenus montrent que la moyenne de l'homocystéine est plus élevée chez les patients souffrants d'une migraine avec aura 18,97 $\mu$ mol/l que chez les patients avec d'autres types de migraine soit 12,16 $\mu$ mol/l et 17,51 $\mu$ mol/l pour la migraine sans aura et la migraine hémiplésique respectivement .



**Figure.36 :** Fréquence de l'hyperhomocystéinémie selon le sexe et les types de migraine chez les patients malades.

L'hyperhomocystéinémie représente une fréquence plus élevée chez les patients souffrants d'une migraine avec aura soit 53,3% que chez les patients souffrants d'un autre type de migraine ; avec une prédominance masculine 83,3% hommes contre 33,3% femmes.

## Résultats et interprétations :

On outre, les patients souffrants d'une migraine sans aura représentent une fréquence d'hyperhomocystéinémie de 20% dont la prédominance est totalement féminine soit 20% femmes contre 0% hommes.

L'hyperhomocystéinémie chez les patients souffrants d'une migraine hémiplégique représente 50% avec une prédominance féminine totale.

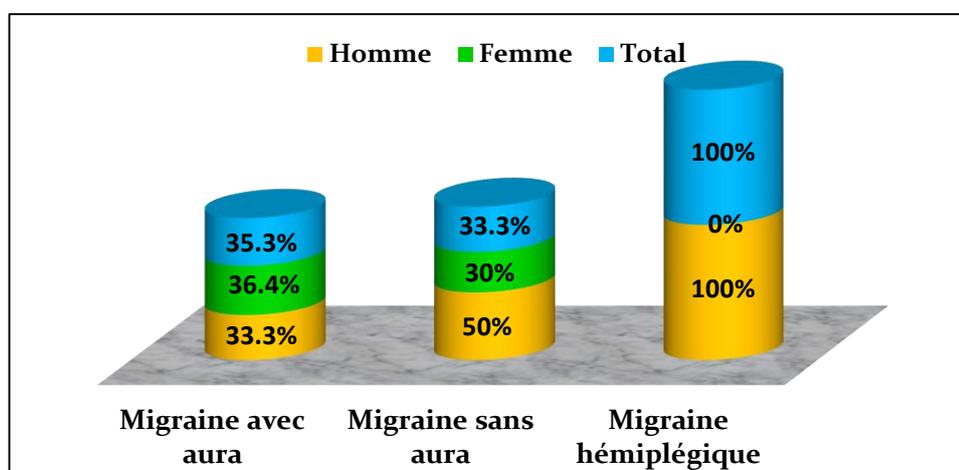
### V.2. Chez les cas témoins migraineux :

#### ✚ La CRP élevée :

**Tableau.26 :** Fréquence de la CRP selon le sexe dans chaque type de migraine chez les cas témoins migraineux.

	Migraine avec aura		Migraine sans aura		Migraine hémiplégique	
	Moy CRP	CRP > 6	Moy CRP	CRP > 6	Moy CRP	CRP > 6
<b>Homme</b>	2,9 mg/l	33,3%	29,05 mg/l	50%	7,2 mg/l	100%
<b>Femme</b>	7,06 mg/l	36,4%	2,49 mg/l	30%	0 mg/l	0%
<b>Total</b>	5,59 mg/l	35,3%	6,91 mg/l	33,3%	7,2 mg/l	100%

Les résultats obtenus montrent que la moyenne de la CRP est plus élevée chez les patients souffrants d'une migraine hémiplégique que chez les patients avec d'autres types de migraine.



**Figure.37 :** Fréquence de la CRP élevée selon le sexe et les types de migraine chez les cas témoins migraineux.

## Résultats et interprétations :

La fréquence de la CRP élevée chez les patients souffrants d'une migraine avec aura est de 35,3%, elle est fréquente chez les femmes soit 36,4% que les hommes 33,3%.

La fréquence de la CRP élevée chez les patients souffrants d'une migraine sans aura est proche de celle souffrants d'une migraine avec aura soit 33,3% ; la population masculine représente une fréquence élevée par rapport à la population féminine soit 50% hommes contre 30% femmes.

Tous les patients souffrants d'une migraine hémiplegique présentent une CRP élevée soit 100%.

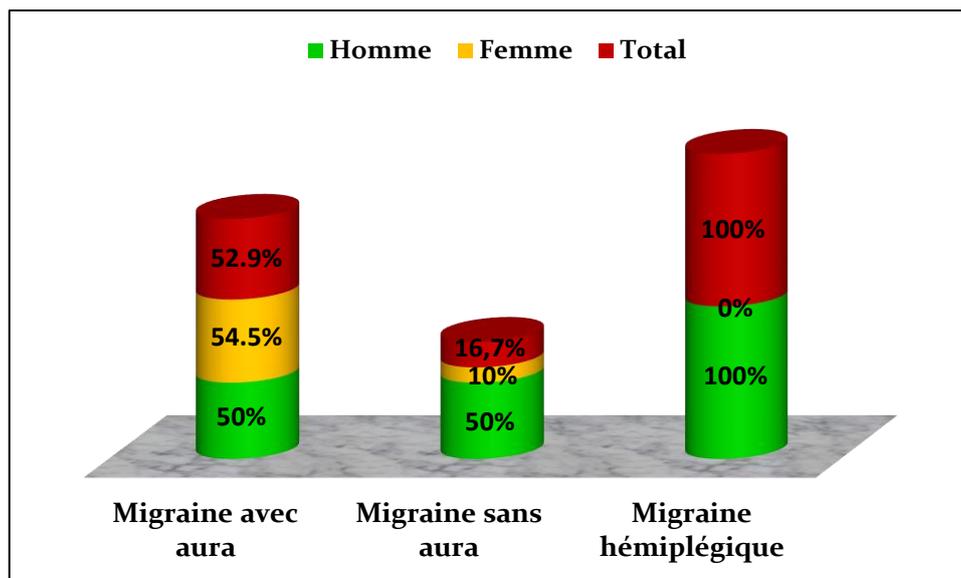
### L'hyperhomocystéinémie :

**Tableau.27 :** Fréquence de l'homocystéine selon le sexe dans chaque type de migraine chez les cas témoins migraineux.

	Migraine avec aura		Migraine sans aura		Migraine hémiplegique	
	Moy Hcy	Hcy > 15	Moy Hcy	Hcy > 15	Moy Hcy	Hcy > 15
<b>Homme</b>	15,4 $\mu$ mol/l	50%	21,9 $\mu$ mol/l	50%	42 $\mu$ mol/l	100%
<b>Femme</b>	15,44 $\mu$ mol/l	54,5%	12,47 $\mu$ mol/l	10%	0 $\mu$ mol/l	0%
<b>Total</b>	15,42 $\mu$ mol/l	52,9%	14,09 $\mu$ mol/l	16,7%	42 $\mu$ mol/l	100%

Les résultats obtenus montrent que la moyenne de l'homocystéine est plus élevée chez les patients souffrants d'une migraine hémiplegique 42 $\mu$ mol/l que chez les patients avec d'autres types de migraine soit 16,7 $\mu$ mol/l et 15,42 $\mu$ mol/l pour la migraine sans aura et la migraine avec aura respectivement.

## Résultats et interprétations :



**Figure.38** : Fréquence de l'hyperhomocystéinémie selon le sexe et les types de migraine chez les cas témoins migraineux.

La fréquence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients souffrants d'une migraine avec aura est de 52,9%, elle est fréquente chez les femmes soit 54,5% que les hommes 50%.

La fréquence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients souffrants d'une migraine sans aura est de 16,7%, la population masculine représente une fréquence élevée par rapport à la population féminine soit 50% hommes contre 10% femmes.

Tous les patients souffrants d'une migraine hémiplegique présentent une hyperhomocystéinémie.

## Résultats et interprétations :

### VI. Calcul de l'odds ratio :

#### VI.1. Odds ratio de la CRP élevée :

	Malades	Témoins	Total
<b>CRP &gt; 6 mg/l</b>	9	8	17
<b>CRP ≤ 6 mg/l</b>	13	44	57
<b>Total</b>	22	52	74

Le calcul de l'Odds Ratio se fait par la formule suivante :

$$OR = \frac{9 \times 44}{8 \times 13} = 3,8$$

Donc l'étude est significative exprimant une association entre la CRP élevée et l'augmentation de risque de l'IC chez les jeunes migraineux.

#### VI.2. Odds ratio de l'hyperhomocystéinémie :

	Malades	Témoins	Total
<b>Hcy &gt; 15µmol/l</b>	10	10	20
<b>Hcy ≤ 15µmol/l</b>	12	42	54
<b>Total</b>	22	52	74

$$OR = \frac{10 \times 42}{10 \times 12} = 3,5$$

Alors notre étude est significative exprimant une association entre l'hyperhomocystéinémie et l'augmentation de risque de l'IC des jeunes migraineux.

A series of thin, dark blue lines of varying lengths and curves originate from the left edge of the page, extending upwards and outwards, creating a decorative, abstract pattern.

**Chapitre : 04**

# Discussion

A faint, light blue reflection of the word "Discussion" is positioned directly below the main title, mirroring its shape and color.

## Discussion :

### Discussion :

Les accidents vasculaires cérébraux constituent la deuxième cause de mortalité et la première cause de l'handicap dans le monde, les études épidémiologiques attestent que la migraine doit être considérée comme un facteur de risque neuro-vasculaire, c'est-à-dire que la probabilité de survenue d'un accident vasculaire cérébral est plus grande chez les sujets migraineux que chez les sujets non migraineux.

L'estimation du risque de l'IC chez les sujets jeunes migraineux constitue la première étape pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires. En Algérie, peu de données existent sur l'estimation du risque cardiovasculaire en population générale et chez des sous populations spécifiques comme la population de Constantine.

Les résultats que nous avons obtenus peuvent être considérés comme le point de départ d'une enquête épidémiologique prospective cardiovasculaire sur l'infarctus cérébral dans la population migraineuse jeune.

Dans notre travail on a constaté une prédominance féminine des IC dans les cas patients migraineux avec un sex-ratio homme/femme de 0,37 ; ceci a été prouvé par une étude française qui a montré que les accidents vasculaires cérébraux sont plus fréquentes chez les jeunes femmes migraineuse. (Katayoun Vahedi *et all.*, 2007).

De même, on a observé une prédominance féminine dans les cas témoins migraineux, par une fréquence 70% femme contre 30% homme soit un sex-ratio homme/femme de 0,42 ; ceci est bien connu dans tous les études épidémiologiques, notamment l'étude FRAMIG 3 qui a été réalisée selon les critères de l'IHS établis en 2004, à trouver une nette prédominance féminine avec un sex-ratio de 3 femme/1homme. (Lantéri-Minet M *et all.*, 2005)

Ainsi en Belgique, des chiffres basés sur l'enquête nationale de santé ont démontrés aussi une nette prédominance féminine avec une fréquence de 75% femme contre 25% homme. (Johan Peeters *et all.*, 2014).

Chez les cas témoins sains le sex-ratio est retrouvée de 1,08.

Nous avons établi une standardisation des tranches d'âge de cas patients et des cas témoins (Migraineux et Sains) en trois intervalles.

## Discussion :

---

On a constaté prédominance féminine concernant toutes les catégories d'âge chez les cas patients sauf la tranche 20-30ans où les résultats ont démontrés une prédominance masculine absolue par l'absence de la population féminine ; la moyenne d'âge est de  $41,41 \pm 8,30$ .

Une étude italienne a trouvé une moyenne proche de nos résultats soit  $35 \pm 7$ . (M.Camerlingo *et all.*, 2005). Dans notre étude le risque d'IC augmente avec l'âge donc nos résultats sont en accord avec ceux de la bibliographie.

Chez les cas témoins migraineux ; les résultats montrent une prédominance féminine dans toutes les tranches d'âge, à l'exception de celle allant de 40 à 50 ans où le sex-ratio est égal à 0,75 ; avec une moyenne d'âge de  $30,17 \pm 8,01$ . Et le risque d'avoir une migraine diminue en fonction de l'âge ; dont la tranche d'âge allant de 20 à 30 ans a été la plus affectée ce qui a été déjà observé dans d'autres études, notamment une étude française qui a trouvé une nette prédominance féminine dans toutes les catégories d'âge ou celle <35 ans est la plus affectée. (Lantéri-Minet M *et all.*, 2005).

Chez la population cas témoins sains ; une prédominance masculine est remarquée dans toutes les tranches d'âge, à l'exception de la tranche [40-50[ans où le sex-ratio est égal à 0,16, la moyenne d'âge est de  $27,69 \pm 8,09$ .

L'HTA est trouvée chez 31,8% des cas patients, dans d'autres études elle est moins rencontrée dans les IC des jeunes migraineux. Elle est retrouvée (20,7%) dans une étude italienne (M.Camerlingo *et all.*, 2005), et de 10,6% chez les américains (Balogou *et all.*, 2011).

Par contre la fréquence de l'HTA chez la population des témoins migraineux est moins rencontrée (6,7%) ce qui s'accorde avec l'étude HUNT.2 qui a conclu avec un certain degré de confiance qu'il n'y a pas d'association entre la migraine et l'hypertension artérielle. (Tzourio.C *et all.*, 2000). De même chez la population des témoins sains l'HTA ne représente que 1,9%.

La fréquence du diabète dans les cas patients est de 18,2% ; elle est significativement plus élevée à celle retrouvée dans une étude italienne où la fréquence du diabète était de 3,5%.

La population des témoins migraineux, ne présente aucun cas diabétique, notamment les résultats d'une recherche américaine révèlent une relation entre le diabète de type II et la migraine ; dont les personnes diabétique avaient environ 50% de chance d'avoir une migraine plus que les non diabétiques. (Richard Lipton, 2010).

## Discussion :

---

Chez la population des témoins sains, le diabète ne représente que 1,9% ; avec une prédominance féminine totale soit 4% femme contre 0% homme.

Plus de 40 études épidémiologiques prospectives et rétrospectives dans différentes parties du monde (Stamler et al., 1986 ; Pekkanen et al., 1990 ; Tunstall et al., 1990), ont montré la liaison du cholestérol total et les infarctus cérébraux ; ceci n'a pas été observé dans notre étude ou la fréquence de l'hypercholestérolémie chez les cas patients était 9,1%.

De même chez les cas témoins migraineux la fréquence de l'hypercholestérolémie est faible 3,3%, alors que certaines études ont montrées une fréquence plus élevée du cholestérol total chez les migraineux, notamment dans une étude américaine la fréquence de l'hypercholestérolémie était 36,3%. Par ailleurs chez les cas témoins sains, la fréquence de l'hypercholestérolémie est nulle.

Dans autre études la fréquence des maladies cardiovasculaires est nulle, dans les cas patients et aussi chez les témoins migraineux et sains.

En outre la fréquence des maladies inflammatoire systémique chez les cas patients représente 9,1%, alors que chez les patients témoins migraineux et sains la fréquence est nulle.

L'ensemble des études montre une association entre l'obésité et l'IC (Hu *et al.*, 2007) ; Notre étude n'est pas sortie du lot puisque les résultats obtenus concordent avec les études déjà menées dans ce sens ; dont la fréquence de l'obésité dans notre étude représente 36,7% ce qui est proche à celle retrouvée dans une étude chinoise où l'obésité représente 39,9% (Wenjuan Zhao *et al.*, 2014).

Les résultats d'une méta-analyse chinoise ont montré que les personnes obèses avaient un risque accru de migraine de 19% par rapport aux personnes de poids normal. (Wang J *et al.*, 2016) ; dans notre étude la fréquence de l'obésité chez les témoins migraineux est de 26,7% ; comparativement aux témoins sains la fréquence de l'obésité est de 9,6%.

La fréquence élevée de l'obésité abdominale chez les cas patients (68,2%) comparativement aux témoins sains (25%) dans notre population montre l'influence de l'obésité abdominale dans l'augmentation du risque de l'IC chez les jeunes migraineux.

Une association entre l'obésité abdominale et l'IC a déjà été observée dans d'autres études, cela prouve le rôle de l'obésité abdominale et son influence dans l'incidence des IC. (Suk *et al.*, 2003).

## Discussion :

---

De même nos résultats montrent une fréquence élevée de l'obésité abdominale chez les témoins migraineux (46,7%) ; ceci n'a pas été observé dans l'étude brésilienne ELSA ou la présence d'ABO n'a pas été associée à la migraine. (Santos IS *et all.*, 2015).

La contraception orale à son tour est retrouvée élevée chez notre population de femmes malades dont sa fréquence est de 68,8% contre 24% chez les patientes témoins sains.

Une méta-analyse récente, démontre que l'utilisation de la CO est associée à une augmentation du risque d'ischémie cérébrale. (June T *et all.*, 2010).

De nombreuses études ont lié un rapport entre la prise des contraceptions et la survenue de migraine (Cappy H *et all.*, 2015) ; la fréquence de la contraception orale chez notre population des témoins migraineuse est égale à 28,6%.

Le tabagisme actif parait exclusivement masculin dans notre étude ; il est trouvé associé au risque d'IC chez les cas patient avec une fréquence de 83,3% contre 40,7% chez les témoins sains.

Le tabac est retrouvé comme facteur de risque des IC dans la plupart des études, notamment dans une étude italienne ou la fréquence représente 78% (M.Camerlingo *et all.*, 2005).

Dans la population des témoins migraineux la fréquence du tabac passif est 22,2%, plusieurs études attestent que l'association de la migraine et le tabac augmente le risque d'accident vasculaire cérébral (Falco FA, 2015).

Plusieurs études ont démontré l'impact néfaste du tabagisme passif sur le système cardiovasculaire. Une étude parue dans *l'American Journal of Preventive Medicine* enfonce le clou : « être exposé à la fumée de cigarette augmente de manière non négligeable le risque de faire un accident vasculaire cérébral ». (David cheskin, 2015).

Dans notre étude la fréquence du tabagisme passif chez les patients malades est de 66,7% ; notamment dans une étude italienne ce FR ne représente que 8%. (Alessandro P *et all.*, 2009).

La fréquence du tabagisme passif chez les témoins migraineux est de 53,3% alors que chez les témoins sains elle est de 42,3%.

## Discussion :

---

Selon des chercheurs américains, les ronfleurs présentent davantage d'être victimes d'infarctus cérébraux plus que les autres. Ce qui concorde avec nos résultats obtenus ou la fréquence du ronflement avec apnée chez les cas patients est de 59,1%. (Emmanuel Perrin, 2013). Alors que chez les témoins sains la fréquence de ce dernier est de 21,2%.

Chez notre population de témoins migraineux, la fréquence du ronflement avec apnée est de 36,7% elle se rapproche, notamment aux résultats d'une étude américaine publiée dans la revue *Neurology* (Emmanuel Perrin, 2013) qui atteste qu'un quart des patients souffrant de migraine sont aussi des ronfleurs.

Peu de recherches ont étudié la relation entre les biomarqueurs de l'inflammation et les IC des sujets jeunes ; un biomarqueur pronostique potentiel d'accident vasculaire cérébral ischémique est la protéine C-réactive (CRP) (Reyna L. Vangilder et al., 2014).

Des études (Hamann J, 2005) aux états unis et en Europe conduites ces dernières années, notent que la protéine C réactive est un nouveau facteur qui pourrait révéler un meilleur indicateur du risque d'IC. (Backes A, 2004)

Nos résultats montrent que la fréquence de la CRP élevée chez les cas patients est de 41% ; elle est fréquente chez les hommes 50% que chez les femmes soit 38% ; ainsi l'influence de l'âge est démontrée ou la fréquence de la CRP élevée augmente en fonction des tranches d'âge.

Il est maintenant admis que l'inflammation neurogène joue un rôle crucial dans la migraine (Tfelt-Hansen PC *et al.*, 2011). Dans une méta-analyse récente la concentration de CRP a été jugée significativement plus élevée chez les patients souffrants de migraine que chez les témoins (Giuseppe Lippi et al., 2014). Ce qui est proche aux résultats que nous avons trouvé dont la fréquence de la CRP élevée chez la population des migraineux est de 37% avec une prédominance masculine de 44,4% contre 33,3% chez les femmes.

Alors que chez les témoins sains la fréquence de la CRP élevé est de 15.3% avec une prédominance féminine soit 28% contre 3,7% chez les hommes.

De même que chez les cas patients, l'influence de l'âge sur la fréquence de la CRP élevée chez les témoins migraineux est démontrée ; ou la CRP élevée augmente en fonction de tranche d'âge contrairement aux témoins sains ou la fréquence de cette dernière diminue en fonction de l'âge.

## Discussion :

---

Une concentration élevée d'homocystéine dans le sang pourrait augmenter le risque d'IC chez les sujets jeunes (Lancet, 2005).

La fréquence de l'hyperhomocystéinémie obtenue chez les cas patients de notre étude est de 45,5% ; inférieur à celle retrouvée en Afrique sub-saharienne où elle était 55,8%. (Grunitzky. K et al., 2008). Dont elle est plus fréquente chez les hommes 83,4% contre 31,3% chez les femmes. En outre l'influence de l'âge est démontrée où la fréquence de l'hyperhomocystéinémie augmente en fonction des tranches d'âge.

Des études récentes ont montré que l'hyperhomocystéinémie est associée à la migraine, en particulier la migraine avec aura (Moschiano.F et al., 2008).

En outre, l'hyperhomocystéinémie stimule l'initiation des crises de migraine par des changements dans le seuil de douleur. (Kara I et al., 2003) Par conséquent, la concentration d'homocystéine sérique peut être associée à la gravité et la fréquence de la migraine. Ces études sont limitées aux pays occidentaux, et des données dans cet égard sont rares dans les pays de l'Afrique.

Dans notre population de témoins migraineux, la fréquence de l'hyperhomocystéinémie est 40% ; elle est importante chez les hommes que chez les femmes avec 55,5% contre 33,3% respectivement ; Avec une moyenne de :  $15,76 \pm 6,68$  ; la tranche d'âge allant de 20 à 30 ans est la plus affectée par l'hyperhomocystéinémie et celle allant de 30 à 40 est la moins affectée.

La moyenne de l'hyperhomocystéinémie chez les témoins sains est  $13,74 \pm 7,31$  elle est très proche de celle retrouvée dans la population tunisienne saine soit  $14,69 \pm 7,30 \mu\text{mol/l}$ . (Hambaba *et al.*, 2008). La tranche d'âge [20-30] représente la fréquence la plus importante de l'hyperhomocystéinémie alors que cette fréquence est constante dans les autres catégories d'âge.

Concernant la répartition des types de migraine chez les cas patients, nos résultats montrent une prédominance de la migraine avec aura avec une fréquence de 68,1%, elle est plus fréquente chez les femmes soit 60% contre 40% chez les hommes.

Alors que la migraine sans aura représente 22,7% ; avec une prédominance féminine totale soit 100%. La migraine hémiplégique représente la fréquence la plus basse avec 9,1%, dont aucun homme n'est remarqué.

## Discussion :

---

Notamment dans une étude italienne, la fréquence de la migraine avec aura était 59,7%, et la migraine sans aura a représenté une fréquence de 40,3%. Aucun cas de migraine hémiplégique a été signalé dans cette étude. (M.Camerlingo *et all.*, 2005).

On outre, chez la population des témoins migraineux la répartition des types de migraine est comme suit : 56,7% pour la migraine avec aura dont la prédominance est féminine avec 64,7% femmes contre 35,3% hommes ; 40% migraine sans aura, elle est plus fréquente chez les femmes 83,3% que chez les hommes soit 16,3%. La migraine hémiplégique représente 3,3% dont la prédominance est totalement masculine.

Dans une étude américaine la fréquence de la migraine avec aura était 47,9%, la migraine sans aura a représenté 52,1% (Brett Cucchiara *et all.*, 2013), alors que dans une étude du Danemark la fréquence de la migraine hémiplégique était 4,5%. (Thomsen *et all.*, 2002).

On a calculé les fréquences de la CRP élevé dans chaque type de migraine ; chez les populations de cas patient et de témoins migraineux.

Les résultats chez les cas patients ont montré que la migraine avec aura représente une fréquence plus importante de CRP élevée comparativement aux autres types de migraine, soit 46,7% contre 40% et 0% chez la migraine sans aura et la migraine hémiplégique respectivement.

Chez les patients souffrant de migraine avec aura une prédominance masculine de CRP élevée soit 50% contre 44,4% chez les femmes ; alors que chez les patients souffrants de migraine sans aura la prédominance est féminine soit 40% dont aucun homme n'a présenté une CRP élevée.

De même, chez les témoins migraineux la migraine avec aura représente une fréquence de CRP élevé supérieur à celle obtenue dans la migraine sans aura soit 35,3% contre 33,3% respectivement. Ceci est proche aux résultats obtenus dans une étude italienne de cas témoins ou la concentration de CRP a été jugée significativement plus élevée chez les patients souffrants de migraine avec aura que chez les patients souffrants de migraine sans aura.

Chez les témoins souffrants de migraine avec aura une prédominance féminine de CRP élevée soit 36,4% contre 33,3% chez les hommes. Alors que chez les patients souffrants de migraine sans aura la prédominance de cette dernière, est masculine soit 50% contre 30% chez les femmes.

## Discussion :

La migraine hémiplégique chez les témoins migraineux représente une fréquence de CRP élevée de 100% dont aucun cas n'a présenté une  $CRP \leq 6$ . Aucune donnée n'a été trouvée sur la relation entre ce type de migraine et la CRP.

De même que la CRP élevée ; on a calculée la fréquence de l'hyperhomocystéinémie dans chaque type de migraine chez les populations de cas patients et de témoins migraineux.

Chez les cas patients, la fréquence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients souffrants de migraine avec aura est plus importante à celle retrouvée chez les patients souffrant de migraine sans aura soit 53,3% contre 20% respectivement

Une prédominance masculine de l'hyperhomocystéinémie chez les patients souffrant de migraine avec aura soit 83,3% homme contre 33,3% femme ; alors que chez les patients souffrants de migraine sans aura la prédominance de l'hyperhomocystéinémie est féminine de 20% dont aucun homme n'a présenté une hyperhomocystéinémie dans ce type de migraine.

Pour la migraine hémiplégique chez les cas patients, la fréquence de l'hyperhomocystéinémie est de 50% et la prédominance est totalement féminine.

Chez les témoins migraineux, la fréquence de l'hyperhomocystéinémie est très importante chez les migraineux avec aura soit 52,9% contre 16,7% chez les migraineux sans aura. Ceci s'accorde avec l'étude iranienne qui a montré que l'hyperhomocystéinémie est associée à la migraine avec aura. (Omid Sadeghi et all., 2014).

Une prédominance féminine légère de l'hyperhomocystéinémie chez les patients souffrants de migraine avec aura soit 54,5% contre 50% chez les hommes ; alors que chez les migraineux sans aura la prédominance est masculine soit 50% hommes contre 10% femmes.

Pour la migraine hémiplégique chez les témoins migraineux, la fréquence de l'hyperhomocystéinémie est de 100% avec une prédominance masculine totale.

D'après les résultats de notre étude une association significative est observée entre l'hyperhomocystéinémie, la CRP élevée et le risque d'infarctus cérébral chez les migraineux sous un odds ratio de 3,5 et 3,8 respectivement.



# Conclusion

Conclusion

## Conclusion :

---

---

### Conclusion :

Le taux des hospitalisations pour les accidents vasculaires cérébraux devient très alarmant dans notre pays. Une augmentation spectaculaire des cas AVC hospitalisés au niveau du service de neurologie enregistrés entre 2003 et 2011 est de l'ordre de 41,5% ; dont la part des sujets moins de 50ans passe de 6% à 15% de l'ensemble des AVC.

Les accidents vasculaires cérébraux du sujet jeune migraineux représentent un problème majeur de santé publique, c'est une pathologie rare avec des facteurs de risques et des causes multiples, la cause principale de l'infarctus cérébral du jeune migraineux reste inconnue dans une forte proportion des cas, la prévalence des causes indéterminées des IC chez notre population constantinoise est de 23,05%, d'où l'intérêt de rechercher de nouveaux facteurs de risques.

L'hypothèse de départ de ce travail a consisté à établir une éventuelle relation entre l'hyperhomocystéinémie et la CRP élevée comme marqueur du risque de l'infarctus cérébral chez les jeunes migraineux.

A la lumière de ce travail, certes modeste en raison du faible effectif et de l'hétérogénéité des groupes d'étude, nous avons constaté une association significative entre l'hyperhomocystéinémie et l'augmentation de risque de l'IC des jeunes migraineux dont l'odds ratio est de 3,5 ; les hommes présentent un risque plus élevé avec une prévalence de 83,4% contre 31,3% chez les femmes.

De même, on a constaté une association significative entre la CRP élevée et l'augmentation de risque de l'IC des jeunes migraineux dont l'odds ratio est retrouvé 3,8 ; les hommes présentent un risque plus élevé avec une prévalence 50% contre 37,5% chez les femmes.

En fin, l'étude de nouveaux marqueurs biologiques dont l'homocystéine et la CRP, ouvre des perspectives en matière de détection, de prévention et de traitement des accidents vasculaires cérébraux des jeunes migraineux.

Notre étude est un premier pas dans l'identification des marqueurs biologiques du risque des infarctus cérébraux des jeunes migraineux ; Toutefois, celle-ci nécessite d'être complétée par des études prospectives de large effectif.



# Annexes

Annexes

## Annexe 1 :

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE.  
DR : BENBADIS-CONSTANTINE.  
SERVICE DE NEUROLOGIE-CHUC.



UNIVERSITE CONSTANTINE 1.  
FACULTE DE LA BIOLOGIE.  
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE ET BMC.

Nous sommes les étudiants(es) de Master 2 Biologie Cellulaire et Physiopathologie ; Dans le cadre de notre mémoire de fin d'étude ; Nous réalisons ce questionnaire afin de déterminer le facteur biologique de risque de l'infarctus cérébral chez les jeunes migraineux.

Votre collaboration nous sera très utile ; sachant que les informations que vous nous avez fournies ne seront utilisées que dans le cadre de la recherche scientifique.

Merci pour votre collaboration

### Fiche Accident Vasculaire Cérébral Ischémique Du Sujet Jeune Migraineux.

NUMERO DE TEL :

NUMERO DE FICHE :

#### Renseignements Personnels :

Nom : .....

Prénom : .....

Age : .....

Sexe :  Homme ;  Femme.

Date de naissance : ..... / ..... / .....

Etes-vous :  Gaucher ;  Droitier

Etat civil :  Célibataire ;  Marié (e) ;  Divorcé (e) ;  Veuf (ve).

Nombre d'enfant : .....

Date du dernier accouchement : ..... / ..... / .....

Niveau d'instruction :  Ecole coranique ;  Primaire ;  Moyen ;  Secondaire ;

Universitaire ;  Analphabète.

Profession : .....

Souffrez-vous d'une migraine :  Oui

Date de survenue de l'AVC : ..... / ..... / .....

Date de recrutement : ..... / ..... / .....

**Circonstances de survenue de l'AVC :**

- Au cours de la crise migraineuse :
- Après la crise migraineuse :
- A distance :

**Symptômes d'admission:**.....

**Date de début des symptômes :**..... / ..... /.....

**Mode de début :**  Brutal ;  Progressif ;  Rapidement progressif.

**Diagnostic Retenue :**

<b>Classification TOAST :</b> .....
<b>NIHSS initiale :</b> .....
<b>Score de Ronkin :</b> .....

**Antécédent personnels :**

**Maladies neurologique :**

Oui :  ; Non :

<b>PATHOLOGIE</b>	<b>DATE D'APPARITION</b>
Accédent ischémique	
Accident transitoire cérébral	
Hémorragie intra-	
Thrombophlebite	
Epilepsie	
Traumatisme cranio-	
Encephalite	
Autres	

**Facteurs de Risques :**

Hypertension artériel		Alimentation riche en gras	
Obésité		Hypercholestérolémie	
Diabète		Inflammation chronique	
Maladies cardio-vasculaires		Hormonaux thérapie	
Maladies inflammatoires		Contraception	
Néoplasie		Ronflement avec apnée	

**Habitudes toxiques :**

- ✓ Tabagisme :      Oui  ; Non
- ✓ Tabac à chiqué :    Oui  ; Non
- ✓ Alcoolisme :      Oui  ; Non
- ✓ Toxicomanie :      Oui  ; Non

Activités physique :  Régulière ;  Occasionnelle ;  Jamais.

**Antécédents familiaux :**

**Maladies neurologiques :**

Aucune :

Oui :  .....

**Questionnaire sur votre Migraine :**

A quel âge votre migraine a commencé ?.....

Quelle est le type de votre migraine :

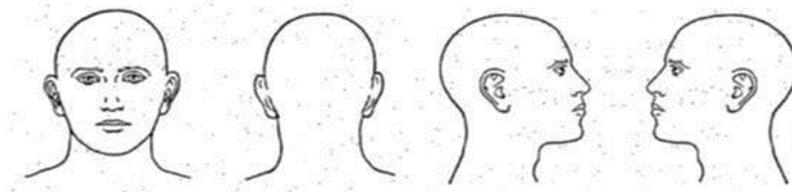
Migraine avec aura	
Migraine sans aura	
Migraine basilaire	
Migraine hémiplégique	
Migraine rétinienne	

**Fréquence :**

Combien crise par mois souffrez-vous de migraine ?	
Combien de temps dure votre migraine en moyenne sans médicaments ?	
Combien de temps dure votre migraine après les médicaments ?	

**Localisation :**

- Où se situe votre douleur ? (mettre une croix sur les visages) :



### **Intensité :**

- Quelle est l'intensité de votre migraine ? (entourer le chiffre) :

Pas de Douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------------

- Est-ce-que les migraines vous réveillent la nuit ? Oui  ; Non

### **Traitement :**

- Prenez-vous des médicaments contre la migraine ? Oui
- Lesquels : Paracétamol  ; AINS  ; Triptans  ; Traitement de fond

### **Mesures Anthropométriques :**

Poids :..... ; Périmètre abdominale :...  
Taille :..... ; IMC: .....

### **Mesures de la Pression Artérielle :**

PA systolique :.....; PA diastolique :..... ; PAM :.....

### **Bilan Biologique :**

CRP :..... mg/l.

Homocystéine :..... $\mu$ mol/l.

## Annexe 2 :

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE.  
DR : BENBADIS-CONSTANTINE.  
SERVICE DE NEUROLOGIE-CHUC.



UNIVERSITE CONSTANTINE 1.  
FACULTE DE LA BIOLOGIE.  
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE ET BMC.

Nous sommes les étudiants(es) de Master 2 Biologie Cellulaire et Physiopathologie ; Dans le cadre de notre mémoire de fin d'étude ; Nous réalisons ce questionnaire afin de déterminer le facteur biologique de risque de l'infarctus cérébral chez les jeunes migraineux.

Votre collaboration nous sera très utile ; sachant que les informations que vous nous avez fournies ne seront utilisées que dans le cadre de la recherche scientifique.

Merci pour votre collaboration.

### Fiche Témoin Du Sujet Migraineux.

NUMERO DE TEL :

NUMERO DE FICHE :

### Renseignements Personnels :

Nom : .....

Prénom : .....

Age : .....

Sexe :  Homme ;  Femme.

Date de naissance : ..... / ..... / .....

Etes-vous :  Gaucher ;  Droitier

Etat civil :  Célibataire ;  Marié (e) ;  Divorcé (e) ;  Veuf (ve).

Nombre d'enfant : .....

Date du dernier accouchement : ..... / ..... / .....

Niveau d'instruction :  Ecole coranique ;  Primaire ;  Moyen ;  Secondaire ;  
 Universitaire ;  Analphabète.

Profession : .....

Souffrez-vous d'une migraine :  Oui.

Absence d'AVC (AIC ; AIT ; HIP ; HSP ; thrombophlébite) :  Oui.

Antécédent personnels :

**Maladies neurologique :**

Aucune :

Oui :  .....

**Autres pathologies :**

Aucune :

Oui :  .....

**Antécédents familiaux :**

**Maladies neurologiques :**

Aucune :

Oui :  .....

**Mesures Anthropométriques :**

**Poids :**..... ; **Périmètre abdominale :**.....

**Taille :**..... ; **IMC:** .....

**Facteurs de Risques :**

Hypertension Artériel		Alimentation riche en gras	
Obésité		Hypercholestérolémie	
Diabète		Inflammation Chronique	
Maladies Cardio-vasculaires		Hormonaux thérapie	
Maladies Inflammatoires		Contraception	
Néoplasie		Ronflement avec apnée	

**Activités physique :**  Régulière ;  Occasionnelle ;  Jamais.

**Prise médicamenteuse :**

Antiépileptique :  Oui ;  Non.

Antimitotique :  Oui ;  Non

Anti-inflammatoire :  Oui ;  Non.

Vitamine B :  Oui ;  Non.

Autres médicaments :  Oui ;  Non.

**Questionnaire Sur Votre Migraine :**

✚ A quel âge votre migraine a commencé ?.....

**🚩 Quelle est le type de votre migraine ?**

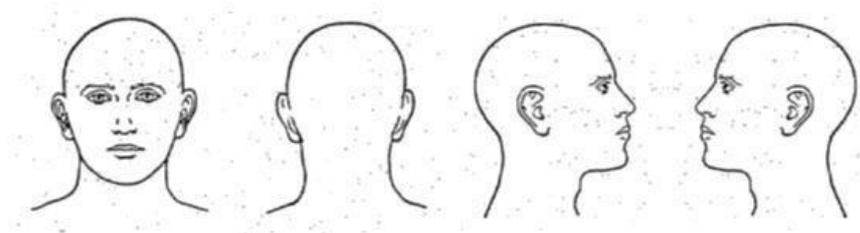
Migraine avec aura	
Migraine sans aura	
Migraine basilaire	
Migraine hémiplégique	
Migraine rétinienne	

**Fréquence :**

Combien de crise par mois souffrez-vous de migraine ?	
Combien de temps dure votre migraine en moyenne sans médicaments ?	
Combien de temps dure votre migraine après les médicaments ?	

**Localisation :**

- Où se situe votre douleur ? (mettre une croix sur les visages) :



**Intensité :**

- Quelle est l'intensité de votre migraine ? (entourer le chiffre) :

Pas de Douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Est-ce-que les migraines vous réveillent la nuit ?  Oui ;  Non

**Déclencheurs et symptômes :**

- Qu'est ce qui est susceptible de déclencher votre migraine ou l'amplifier ?

Bruits <input type="checkbox"/>	Médicaments <input type="checkbox"/>	Stress <input type="checkbox"/>
Effort corporel <input type="checkbox"/>	Fatigue <input type="checkbox"/>	Lumière <input type="checkbox"/>
Toux <input type="checkbox"/>	Emotions <input type="checkbox"/>	Odeurs <input type="checkbox"/>
Odeurs <input type="checkbox"/>	Certains aliments <input type="checkbox"/>	Changements de temps <input type="checkbox"/>

• **Quels symptômes avez-vous associé à vos migraines ?**

Nausées. <input type="checkbox"/>	Vomissements. <input type="checkbox"/>	Diarrhées. <input type="checkbox"/>	Sensibilité à la Lumière. <input type="checkbox"/>	Sensibilité aux Bruits. <input type="checkbox"/>
Vertiges. <input type="checkbox"/>	Gonflement Des paupières. <input type="checkbox"/>	Difficultés à se concentrer. <input type="checkbox"/>	Sensation d'engourdissement de la peau. <input type="checkbox"/>	Augmentation de la sécrétion du nez. <input type="checkbox"/>
Troubles de la vue. <input type="checkbox"/>	Perte de connaissances. <input type="checkbox"/>	Sudation. <input type="checkbox"/>	Faiblesse musculaire <input type="checkbox"/>	Autres :..... ..... .....

• **Si vous êtes une femme, votre migraine se modifie-t-elle en raison de ces facteurs ?**

Menstruations  ; Pilule  ; Comprimé d'hormones  ; Grossesse

Autres :.....

**Traitements :**

• **Qu'est-ce qui vous soulage pendant votre migraine ?**

Calme <input type="checkbox"/>	Obscurité <input type="checkbox"/>	Vomissements <input type="checkbox"/>	Eau chaude <input type="checkbox"/>
Sport <input type="checkbox"/>	Eau froide <input type="checkbox"/>	Médicaments <input type="checkbox"/>	Massage <input type="checkbox"/>

• **Prenez-vous des médicaments contre la migraine ?** Oui ; Non

• **Lesquels ?**  Paracétamol ;  AINS ;  Triptans ;  Traitement au fond.

• **Est-ce que ces médicaments vous soulagent ?**

Toujours ;  Fréquemment ;  Parfois ;  Jamais.

**Bilan Biologique :**

✚ **CRP** :..... mg/l.

✚ **Homocystéine** :.....µmol/l.

### Annexe 3 :

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE.  
DR : BENBADIS-CONSTANTINE.  
SERVICE DE NEUROLOGIE-CHUC.



UNIVERSITE CONSTANTINE 1.  
FACULTE DE LA BIOLOGIE.  
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE ET BMC.

Nous sommes les étudiants(es) de Master 2 Biologie Cellulaire et Physiopathologie ; Dans le cadre de notre mémoire de fin d'étude ; Nous réalisons ce questionnaire afin de déterminer le facteur biologique de risque de l'infarctus cérébral chez les jeunes migraineux.

Votre collaboration nous sera très utile ; sachant que les informations que vous nous avez fournies ne seront utilisées que dans le cadre de la recherche scientifique.

Merci pour votre collaboration.

### Fiche Témoin du Sujet Sain.

NUMERO DE TEL :

NUMERO DE FICHE :

### Renseignements Personnels :

Nom : .....

Prénom : .....

Age : .....

Sexe :  Homme ;  Femme.

Date de naissance : ..... / ..... / .....

Etes-vous :  Gaucher ;  Droitier

Etat civil :  Célibataire ;  Marié (e) ;  Divorcé (e) ;  Veuf (ve).

Nombre d'enfant : .....

Date du dernier accouchement : ..... / ..... / .....

Niveau d'instruction :  Ecole coranique ;  Primaire ;  Moyen ;  Secondaire ;  
 Universitaire ;  Analphabète.

Profession : .....

Souffrez-vous d'une migraine :  Non.

Absence d'AVC (AIC ; AIT ; HIP ; HSP ; thrombophlébite) :  Oui.

Antécédent personnels :

**Maladies neurologique :**

Aucune :

Oui :  .....

**Autres pathologies :**

Aucune :

Oui :  .....

**Antécédents familiaux :**

**Maladies neurologiques :**

Aucune :

Oui :  .....

**Mesures Anthropométriques :**

**Poids :**..... ; **Périmètre abdominale :**.....

**Taille :**..... ; **IMC:** .....

**Facteurs de Risques :**

Hypertension Artériel		Alimentation riche en gras	
Obésité		Hypercholestérolémie	
Diabète		Inflammation Chronique	
Maladies Cardio-vasculaires		Hormonaux thérapie	
Maladies Inflammatoires		Contraception	
Néoplasie		Ronflement avec apnée	

**Activités physique :**  Régulière ;  Occasionnelle ;  Jamais.

**Prise médicamenteuse :**

Antiépileptique :  Oui ;  Non.

Antimitotique :  Oui ;  Non

Anti-inflammatoire :  Oui ;  Non.

Vitamine B :  Oui ;  Non.

Autres médicaments :  Oui ;  Non.

**Bilan Biologique :**

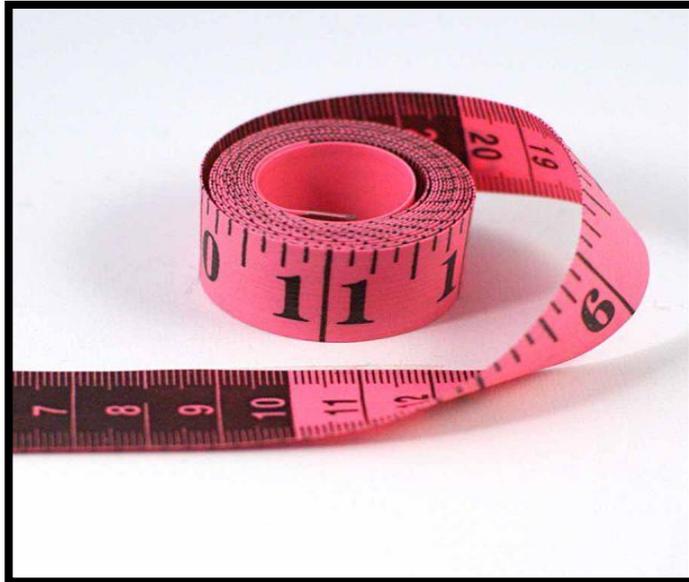
 **CRP :**..... mg/l.

 **Homocystéine :**.....µmol/l.

#### **Annexe 4 :**

##### **MESURE DE TOUR DE TAILLE :**

Selon la méthode de l’OMS, par un mètre ruban consiste à : se repérer par la dernière cote et la crête iliaque on fait passer le mètre ruban passant par le nombril puis en prenant la mesure à la fin d’une expiration normal et on lit.



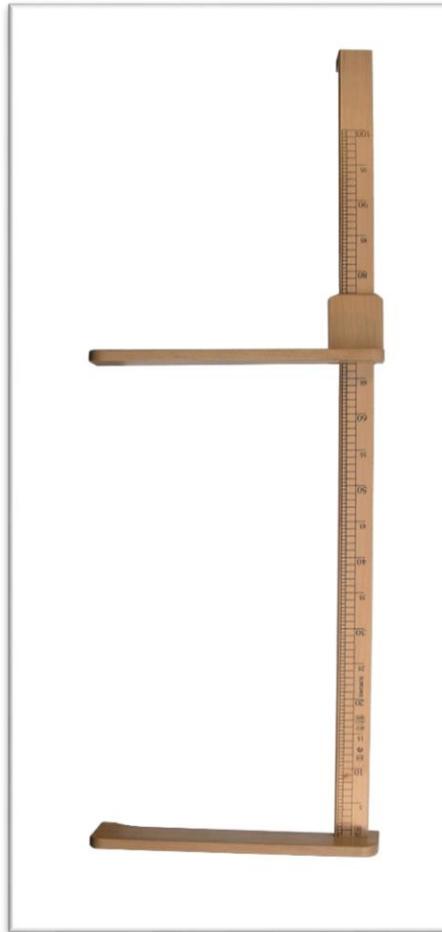
Mètre ruban.

#### **Annexe 5 :**



Pèse personne.

**Annexe 6 :**



Une toise.

**Annexe 7 :**

**Les Valeurs Normales du Bilan Biologique :**

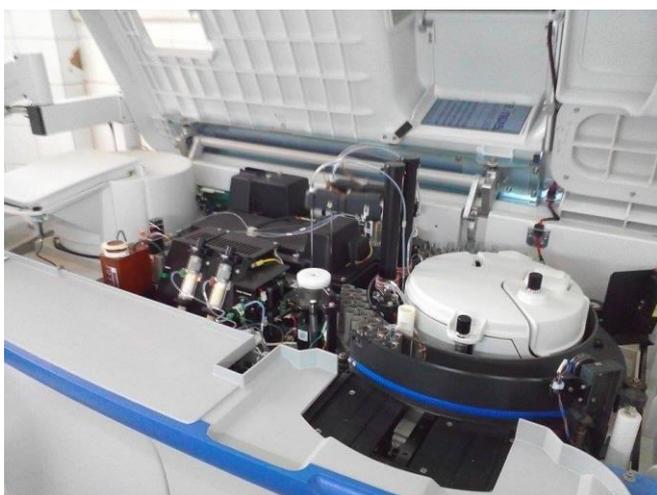
- ✚ Valeurs normales de la CRP :  $\leq 6$  mg/l.
- ✚ Valeurs normales de l'homocystéine : 5-15  $\mu\text{mol/l}$ .

**Annexe 8 :**



ADVIA 1800

**Annexe 9 :**



IMMULITE 2000

## *Liste des figures :*

**Figure.1** : Accident vasculaire cérébral ischémique (Griffiths & Sturm, 2011).

**Figure. 2** : Prévalence de la migraine pour 100000 habitants dans le monde en 2002. (Servais. M, 2005)

**Figure. 3** : Evolution temporelle du scotome visuel migraineux (Ollat H, 2004).

**Figure.4** : Mécanisme physiopathologique de la migraine (G. Géraud, 2006)

**Figure. 5** : Structure de l'homocystéine (Zoungas et *all.*, 2006).

**Figure. 6** : Métabolisme de l'homocystéine (Steven R & Lentz M, 2004).

**Figure. 7** : Structure et pentamérique de la CRP. (Mark.B., 2003)

**Figure.8** : Athéromatose. (Abboud.H *et all.*, 2006).

**Figure.9** : Evolution spatio-temporelle des mécanismes impliqués dans l'ischémie cérébrale. (Deplanque D *et all.*, 2002).

**Figure.10** : Principaux processus mis en jeu au cours de l'inflammation post-ischémique. (Deplanque D *et all.*, 2002)

**Figure. 11** : Mécanisme de l'apoptose lors de l'ischémie cérébrale (Hirt M *et all.*, 2005).

**Figure.12** : Répartition des cas patients selon le sexe.

**Figure.13** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe des cas patients.

**Figure.14** : Répartition selon le sexe des cas témoins migraineux.

**Figure.15** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe des cas témoins migraineux.

**Figure.16** : Répartition selon le sexe des cas témoins sains.

**Figure.17** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe des cas témoins sains.

**Figure.18** : Fréquence des facteurs de risques vasculaires chez les trois groupes d'étude.

**Figure.19** : Répartition de la CRP chez les cas patients.

**Figure.20** : Fréquence de la CRP élevée selon le sexe et les tranches d'âge.

**Figure.21** : Répartition de la CRP chez les témoins migraineux.

**Figure.22** : Fréquence de la CRP élevée selon le sexe et les tranches d'âge chez les témoins migraineux.

**Figure.23** : Répartition de la CRP chez les témoins sains.

**Figure.24** : Fréquence de la CRP élevée selon le sexe et les tranches d'âge chez les témoins sains.

**Figure.25** : Répartition de l'homocystéine chez les cas patients.

**Figure.26** : Fréquence de l'hyperhomocystéinémie selon le sexe et les tranches d'âge chez les cas patients.

**Figure.27** : Répartition de l'homocystéine chez les témoins migraineux.

**Figure.28** : Fréquence de l'hyperhomocystéinémie selon le sexe et les tranches d'âge chez les témoins migraineux.

**Figure.29** : Répartition de l'homocystéine chez les témoins sains.

**Figure.30** : Fréquence de l'hyperhomocystéinémie selon le sexe et les tranches d'âge chez les témoins sains.

**Figure.31** : Répartition des types de migraine chez les patients malades.

**Figure.32** : Répartition selon le sexe des types de la migraine chez les patients malades.

**Figure.33** : Répartition des types de migraine chez les cas témoins migraineux

**Figure.34** : Répartition selon le sexe des types de la migraine chez les cas témoins migraineux.

**Figure.35** : Fréquence de la CRP élevée selon le sexe et les types de migraine chez les patients malades.

**Figure.36** : Fréquence de l'hyperhomocystéinémie selon le sexe et les types de migraine chez les patients malades.

**Figure.37** : Fréquence de la CRP élevée selon le sexe et les types de migraine chez les cas témoins migraineux.

**Figure.38** : Fréquence de l'hyperhomocystéinémie selon le sexe et les types de migraine chez les cas témoins migraineux

## ***Liste des tableaux :***

**Tableau.1** : Principales causes d'embolie à point de départ cardiaque. (Pinto *et all.*, 2006).

**Tableau. 2** : Critères de diagnostic de la migraine adaptés d'après l'IHS (HAS, 2004)

**Tableau. 3** : Classification des Hyperhomocystéinémie. (Faeh *et all.*, 2006).

**Tableau.4** : Etiologie des hyperhomocystéinémies selon les taux plasmatiques. (Guilland J *et all.*, 2003).

**Tableau. 5** : Catégories étiologiques dans la classification de Baltimore (Henner *et al*, 2009).

**Tableau. 6** : Répartition selon les catégories étiologiques de TOAST10172 de la cohorte hospitalière (Dr. Fekraoui, 2013).

**Tableau. 7** : Différentes étiologies chez l'adulte jeune entre 16 et 49 ans (Registre des AVC du sujet jeune d'Helsinki ; Jukka P *et all.*, 2009).

**Tableau.8** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe des cas patients.

**Tableau.9** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe des cas témoins migraineux

**Tableau.10** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe des cas témoins sains

**Tableau.11** : Répartition selon le sexe des principaux facteurs de risque vasculaires chez les cas patients.

**Tableau.12** : Répartition selon le sexe des facteurs de risque vasculaires chez les cas patients.

**Tableau.13** : Répartition selon le sexe des principaux facteurs de risque vasculaires chez les cas témoins migraineux.

**Tableau.14** : Répartition selon le sexe des facteurs de risque vasculaires chez les cas témoins migraineux.

**Tableau.15** : Répartition selon le sexe des principaux facteurs de risque vasculaires chez les cas témoins sains.

**Tableau.16** : Répartition selon le sexe des facteurs de risque vasculaires dchez les cas témoins sains.

**Tableau.17** : Tableau comparatif démontrant les fréquences des facteurs de risques vasculaires dans chaque groupe d'étude.

**Tableau.18** : Répartition selon le sexe de la CRP chez les cas patients.

**Tableau.19** : Répartition selon le sexe de la CRP chez les cas témoins migraineux.

**Tableau.20** : Répartition selon le sexe de la CRP élevée chez les cas témoins sains.

**Tableau.21** : Répartition selon le sexe de l'hyperhomocystéinémie chez les cas patients.

**Tableau.22** : Répartition selon le sexe de l'hyperhomocystéinémie chez les cas patients.

**Tableau.23** : Répartition selon le sexe de l'hyperhomocystéinémie chez les cas patients

**Tableau.24** : Fréquences et moyennes de la CRP selon le sexe dans chaque type de migraine chez les patients malades.

**Tableau.25** : Fréquences et moyennes de l'homocystéine selon le sexe dans chaque type de migraine chez les patients malades.

**Tableau.26** : Fréquence de la CRP selon le sexe dans chaque type de migraine chez les cas témoins migraineux.

**Tableau.27** : Fréquence de l'homocystéine selon le sexe dans chaque type de migraine chez les cas témoins migraineux.



# Références Bibliographiques

## ***Références Bibliographiques :***

**Abdelkader el- Hasnaoui., et Anne-Françoise Gaudin.** « La migraine en France : 10 ans après : étude GRIM 2000 ». Montrouge: J. LibbeyEurotext, 2004.

**Abboud.H., Labreuche., J Plouin., & Amarenco.P.**(2006). High blood pressure in early acute stroke : a sign of a poor outcome ? *J. Hypertens.* 24, 381-386.

**Ablj H., Meinders.** C-reactive protein: History and revival. *Eur J Intern Med* 2002;13: 412-22  
Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), Service des Recommandations et références professionnelles et Service d'évaluation économique. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. Recommandations, 2002.

**Annequin D., Dumas C., Tourniaire B., Massiou H.**Migraine et céphalée chronique de l'enfant. *Rev Neurol.* 2000 ; 156 (4) : 4S68-74.

**Alessandro P., Ellezabetta DZ., Silvana A.**(2009) plasma homocysteine concentration ,C677T genotype and 844 ins68pb CBS genotype in young adults with spontaneous cervical artery dissection and atherosclerosis stroke.

**Asia Pacific Cohort Studies Collaboration.** (2004). Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation*, 110(17), 2678-2686. Association between high homocysteine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke*, 31(5), 1069-1075.

**BACKES A.,**Rôle of C reactive protein (CRP) in cardiovascular disease. *The Annals of Pharmacotherapy* (2004) 38:110-118.

**Boussier MG., Ducros A., Massiou H.** Migraine et céphalées. Rueil-Malmaison: Dion; 2005.

**Badawy., Radwa A B., et Graeme D Jackson.**« Cortical Excitability in Migraine and Epilepsy: a Common Feature? » *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 29, no 3 (juin 2012): 244-249.

**Banerjee C., Moon Y. P., Paik MC., Rundek T., Mora-McLaughlin C., Vieira J. R., & Elkind MS.** (2012). Duration of Diabetes and Risk of Ischemic Stroke the Northern Manhattan Study. *Stroke*, 43(5), 1212-1217.

**Bejot Y., Touze E., Jacquin A., Giroud M & Mas.** (2009b). Epidemiologie des accidents vasculaires cérébraux. *médecine/sciences*. 25(8--9). pp. 727-732.

**Béjot Y., Daubail B., Jacquin, A., Durier J., Osseby GV., Rouaud O., & Giroud M.** (2014). Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(5), 509-513.

**Bernard Silverman., Nausika Prifti., Wei Ying., Yudy Persaud., et Arlene Schneider.** « Prevalence of Migraine Headaches in Patients with Allergic Rhinitis ». *Annals of Allergy*,

Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 97, no 2 (août 2006): 226-230.

**Blecic S.**, Epidémiologie et facteurs de risque de l'AVC : données récentes de l'étude «BELGICA STROKE ». (2006) ; 125, 6 : 190-191.

**BRESLAU N., RASMUSSEN B K.** The impact of migraine: epidemiology, risk factors, and co-morbidities. *Neurology*, 56(suppl1): 4-12, 2001.

**Bottiglieri T.**, Homocysteine and folate metabolism in depression. *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2005; 29:1103-12.

**Bourrillon A., Cabanis E A., Chapuis Y., Christoforov B., et al.** LAROUSSE MEDICAL. Larousse/VUEF 2003. ISBN-2-03-560265-3.

**Bousser MG., Ducros A., Massiou H.** Migraine et céphalées. Rueil-Malmaison : Doin ;2005.

**Bousser M G., Azouvi P., Baulon A., Bray M., et al.** Accidents vasculaires cérébraux. Agence régionale de l'hospitalisation d'Ile de France. ARHIF.

**Buyschaert M., Hermans M.** comment je traite et prend en charge une hyperhomocystéinémie Flammarion médecine-science (2003) 9 :229-237 Leautaud P homocystéine .medipublishingSA (2000). **BENBEKHTI., N., CHABNI., K MEGUENNI** Epidémiologiste Service de Prévention Générale Direction de Santé et Population Wilaya de TLEMCEM Epidémiologie des Accidents Vasculaires Cérébraux CHU TLEMCEM 2012.

**Cambier J., Masson M., Dehen H.** Neurologie. MASSON, Paris. (2004). Seiller N., Apostu I V., Pavy-Lc-Traon A., et coll. Hémorragies méningées. Elsevier SAS. (2002).

**Cassidy M., E Tomkins., T Dinan., O Hardiman, et V O'Keane.** « Central 5-Ht Receptor Hypersensitivity in Migraine Without Aura ». *Cephalalgia* 23, no. 1 (février 1,2003): 29-34.

**Chasman., Daniel I., Chen HJ., Bai CH., Yeh WT., Chiu HC., Pan WH.** Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2006;, Vol. 37:1060 –1064.

**CLARAC F., et TERNAUX J.P.** : « encyclopédie historique des neurosciences, du neurone à l'émergence de la pensée », 1ère Edition, Ed. De Boeck Université, rue des minimes 39, B-1000 Bruxelles, 2008

**Markus Schürks., Verner Anttila., Boukje de Vries., Ulf Schminke., Launer., Gisela M., Terwindt.,** « Genome-wide Association Study Reveals Three Susceptibility Loci for Common Migraine in the General Population ». *Nature Genetics* 43, no. 7 (2011): 695-698.

**Dauchet L., Amouyel P., & Dallongeville J.** (2005). Fruit and vegetable consumption and risk of stroke a meta-analysis of cohort studies. *Neurology*, 65(8), 1193-1197.

**De los Ríos F., Kleindorfer ., Khoury J., Broderick JP., Moomaw CJ., Adeoye O., & Kissela B M.**, (2012). Trends in Substance Abuse Preceding Stroke Among Young Adults A Population-Based Study. *Stroke*, 43(12), 3179-3183.

**Demunth K., Drunat S., Paul J., Moatti N.** hyperhomocystéinémie et athérosclérose. *MS* (2000) 16: 1081-90.

**Deplanque D., Amarenco P.,** Pathologie neurovasculaire. In : Belmatoug N, Cohen A. *Coeur et médecine interne*. Éditions ESTEM, 2002:2099-120.

**Ducros A.** Familial and sporadic hemiplegic migraine. *Rev Neurol.* 2008; 164(3): 216- 24.

**Ducros A.** Migraine hémiplégique familiale et sporadique. *Encyclopédie Orphanet*.2008. (H. Massiou, service de neurologie, hôpital Lariboisière, Paris).

**Eikelboom J., Hankey GJ., Anand S., Lofthouse E., Staples N., & Baker R.L.,**(2000).

**El Hasnaoui A., Gaudin A.F., et al.** La migraine en France 10 ans après. Etude GRIM2000. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004.

**Emmanuel Perrin .,** Les ronfleurs ont un risque plus élevé d'infarctus et d'AVC, 2013

**Elizabeth ., Varga., Amy C., Sturm., Caron P., Moll S.** homocystéine and MTHFR mutation: relation to thrombosis and Coronary Artery Disease. *Circulation* (2005) 111:289-293

**Faeh D., Chiolero A., Paccaud F.** Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about it? *SWISS Med Wkly* 2006; 136:745-56

**Faure S.** La fin du monopole des triptans dans la migraine ? *Actual pharm.* 2009 ; 48(486) : 7-8.

**Ferri CP., Schoenborn C., Kalra L., Acosta D., Guerra., M Huang., Jacob K S., Libre Rodriguez., Salas A., Sosa AL., Williams JD., Liu Z., Moriyama T., Valhuerdi A & Prince**

**MJ.,**(2011). Prevalence of stroke and related burden among older people living in Latin America, India and China. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.*

**Fekraoui B.S.** (2013). Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques de l'adulte jeune aspect Clinique etiologies ET évolutif. This de doctorat en science médicale faculté de la médecine.

**Galan G., Bontemps F.,** Antimigraineux, 14 cas pratiques. *Le moniteur des pharmacies.* 2009; cahier II du n°2785.

**George MG., Tong X., Kuklina EV., & Labarthe.,** (2011). Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995–2008. *Annals of neurology*, 70(5), 713-721.

**Géraud G., Fabre N., Lantéri-Minet M., Valade D.** Les céphalées en 30 leçons. Issy-les-Moulineaux : Masson ; 2009.

**G Géraud.,** « Les mécanismes de la migraine », *Cerveau & Psycho* vol.13, janvier-février 2006: p. 74-79

**Géraud G., Fabre N.,** Guide pratique des migraines et céphalées. Paris : Masson ; 2001.

**Géraud G., Lantéri-Minet M., Lucas C. Radat F., Valade D.** Qualité de vie et impact de la migraine. Paris : John Libbey Eurotext ; 2007.

**Géraud G., Fabre N., Lantéri-Minet M., Valade D.** Les céphalées en 30 leçons. Issy-les-Moulineaux : Masson ; 2009.

**Gillum LA., Mamidipudi SK., Johnston SC.** Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA*. 2000; 284(1):72-8.

**Giuseppe Lippi and Gianfranco Cervellin (2014)** The Assessment of C-Reactive Protein Does Not Improve the Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin Immunoassay. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: June 2014, Vol. 138, No. 6, pp. 725-726.

**Grundy SM., Cleeman Jr., Merz CN., Brewer HB Jr., Clark LT., Hunninghake DB., Pasternak RC., Smith SC Jr., Stone NJ.,** Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110:227-239.

**Goldstein LB., Adams R., Alberts M., Appel L., Brass L., Bushnell CD., Culebras A., Degraba TJ., Gorelick PB., Guyton JR., Hart RG., Howard G., Kelly-Hayes M., Nixon I., Sacco R.L.,** American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, At heros clerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group, Cardiovascular Nursing Council, Clinical Cardiology Council, Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council, Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group American Academy of Neurology (2006). Primary prevention of ischemic stroke: pp.1583-1633.

**Goldstein LB., Bushnell CD., Adams RJ., Appel LJ., Braun LT., Chaturvedi S., Creager MA., Culebras A., Eckel RH., Hart RG., Hinchey JA., Howard VJ., Jauch EC.,** American Heart Association Stroke Council, on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure (2011). The American Heart Association / American Stroke Association. pp.517-584.

**Grunitzky EG., Balogou AAK., Barque-Barry R., Kombate D., Amouzou EK.** Homocystéinémie et accidents vasculaires cérébraux ischémiques au CHU Campus de Lomé. *AJNS* 2008; 27:3-9.

**Guendler., Vera Zukerman., Juliane Prieto., Peres Mercante., Reinaldo Teixeira Ribeiro., Elioiva Zukerman., ET Mario., Fernando Prieto** « Factors Associated with Acute Medication Overuse in Chronic Migraine Patients ». *Einstein (Sao Paulo, Brazil)* 10, no 3 (septembre 2012): 312-317.

**Guilland JC., Favier A., Potier de Courcy G., Galan P., Herberg S.L.** L'hyperhomocystéinémie : facteur de risque cardiovasculaire ou simple marqueur ? 1. Données fondamentales. *Pathologie Biologie* 2003 ; 51:101-10.

**Hallin., Rolf G.** « Pain more painful in women. Gender perspective neglected in research on the biological mechanisms of pain ». *Läkartidningen* 100, no 46 (13 novembre 2003):3738-3741.

**HAMANN J.** Le marqueur CRP connaît d'étonnantes fluctuations chez les personnes atteintes des maladies cardiovasculaires. (2005).

**Hambaba.,SABD Sammed., M Yahia., et al.**(2008). Relation entre l'hyperhomocystéinémie et le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR dans la population algérienne saine.637.639.640

**Haute autorité de santé**[www.has-sante.fr/www.hsa.fr-2004](http://www.has-sante.fr/www.hsa.fr-2004) (ex ANAES).

**Haute autorité de santé**, Recommandation [www.has-sante.fr/www.hsa.fr-2008](http://www.has-sante.fr/www.hsa.fr-2008).

**Headache classification subcommittee of the International Headache Society.** The international classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*, 2004, 24(1).

**Headache classification subcommittee of the International Headache Society.** The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24:9-160.

**Helms A., Kittner SJ.,**(2005). Pregnancy and stroke. *CNS spectrums*, 10(7), 580-587.

**HENRY P., MICHEL P., BROCHET B et al.**A national survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. *Cephalalgia*, 1992, 12: 229-37

**He., K Rimm., E.B.Merchant., A Rosner ., Stampfer., MJ Willett.,& AscherioA.,**(2002). Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA: the journal of the American Medical Association* . 288(24).pp.3130–3136.

**Horev., Anat., Itzhak Wirguin., Leonid Lantsberg., et Gal Ifergane.** « A High Incidence of Migraine with Aura Among Morbidly Obese Women ». *Headache* 45, no 7 (août 2005):936-938.

**HuG., Tuomilehto., J.Silventoinen., K Sarti., Mannisto., Jousilahti.,** (2007). Body Mass Index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific Stroke. *Archives of Internal Medicine*.167(13).pp.1420–1427.

**Jernbaum S., Baudeau C., Bonté I., Devars du Mayne J., Girard M., Girod C., Havard S., Le Cocguic Y., Nys A., Olivier H., Pertuiset B., Rauzy A., Usdin J., Varet B.,** « Dictionnaire de médecine ». 8ème édition. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2008, p.631.

**Johnsen S.,** (2003). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama*, 289(1), 76-79

**Johnsen SP.**(2004). Intake of fruit and vegetables and risk of stroke: an overview. *Current Opinion in clinical nutrition and metabolic care*.7 (6).pp.665–670.

**June T., Spector., MD MPH., Susan R., Kahn., Miranda R., Jones BA., Monisha Jayakumar., Deepan Dalal., Saman Nazarian., MD Kara I., Sazci A., Ergul E., Kaya G., Kilic G.,** Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. *Brain Res Mol Brain Res.* 2003;111:84–90.

**Kelman., Leslie.** « Migraine Changes with Age: IMPACT on Migraine Classification ». *Headache* 46, no 7 (août 2006): 1161-1171..

**Kengne., Anderson C.**(2006). The neglected burden of stroke in Sub-Saharan Africa *International Journal of Stroke.* 1(4). pp.180–190.

**Khreiss., T., Jozsef., Potempa L A., Filep J G.,** (2004). Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells. *Circulation*, 109, 2016-2022.

**Kissela., B. M., Khoury JC., Alwell K., Moomaw CJ., Woo., Adeoye O., & Kleindorfer D O.,**(2012). Age at stroke temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*, 79(17), 1781-1787.

**Kluft C., de Maat.** (2003). Genetics of C-reactive protein: new possibilities and complications. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 23, 1956-1959.

**Koren-Morag N., Goldbourt U., Tanne D.** Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke.* 2005;, Vol. 36:1366 –1371

**Kurl S., Laukkanen JA., Niskanen L., Laaksonen D., Sivenius J., Nyysönen K., Salonen JT.** Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. . *Stroke.* 2006;, Vol. 37:806–811.

**Kusnik-Joinville., Weill A., Salanave B., Ricordeau P., Allemand H.** (2008). Prevalence and treatment of diabetes in France: trends between 2000 and 2005. *Diabetes & metabolism*, 34(3), 266-27

**Lafrenière, Ronald G., Guy A Rouleau.** « Identification of Novel Genes Involved in Migraine ». *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 52 (2012): 107–110.

**Lantéri-Minet M., Valade D., Géraud G., Chautard MH., Lucas C.** Migraine and probable migraine – results of FRAMIG 3, a French nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification. *Cephalalgia*, 2005; 25: 1146-58.

**Lanteri-Minet M., Valade D., Geraud G., Chautard M., Lucas C.** Migraine and Probable Migraine -- Results of FRAMIG 3, a French Nationwide Survey Carried out According to the 2004 IHS Classification. *Cephalalgia.* 1 déc 2005;25(12):1146-58.

**Larrue, V., Berhoun N., Massabuau P., Calviere L., Raposo N., Viguier A., & Nasr N.** (2011). Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults. *Neurology*, 76(23).

**Larry B., Goldstein., MD., FAHA., Chair., col.** Guidelines for the Primary Prevention of Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American

Heart Association/American Stroke Association The American Academy of Neurology affirms the value of this an educational tool for neurologists. *Str. Stroke*. 2011., Vol. 42:517.

**Lawes CM., Bennett DA., Feigin VL.** Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004; 35:1024–33.

**Lévy-Chavagnat D.** Les migraines de l'adulte et leur traitement. *Actual pharm*. 2011 ;502 : 11-27.

**Linde K., Allais G., Brinkaus B., Manheimer E., Vickers A., White A.** Acupuncture formigraine prophylaxis. *Cochrane DatabaseSystRev*. 2009; 21(1): CD001218.

**Lindsberg P J., &Grau., A J.** (2003). Inflammation and infections as risk factors for ischemicstroke. *Stroke*, 34(10), 2518-2532. Lipoprotein (a) and risk of ischemic stroke in young adults. *Journal of the neurological sciences*,252(1), 39-44.

**Marcus., Dawn A., Joseph M Furman., Carey D Balaban.** « Motion Sickness in MigraineSufferers ». *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 6, no 15 (décembre 2005): 2691-2697.

**Martinez-Vila E., Sieira PI,**Current statusandperspectives ofneuroprotection in ischemic stroke treatment. *CerebrovascDis* 2001 ; 11 (suppl 1) : 60-70

**M. Denuelle et al.,** « Brainstem and hypothalamic activation in spontaneous migraineattacks : a PET Study ». *Cephalalgia*, vol. 24, 2004, p. 782.

**M. Denuelle et al.,** « Posterior cortical hypoperfusion during spontaneous attacks ofmigraine without aura : a PET study ». *Cephalalgia* vol. 25, 2005, 851-862.

**MG Bousser., A Ducros., H Massiou.,** « Migraine et céphalées », collection *Traité deneurologie*, Rueil-Malmaison: Éditions Doin, 2005.

**Michiel J., Bos MD., Peter J., Koudstaal., Albert Hofman., Jacqueline CM., Witteman., Monique MB., Breteler.** Uric Acid Is a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke The Rotterdam Study *Stroke*.2006; 37: 1503-1507.

**Michel P., Pariente P., Duru G., Dreyfus JP., Chabriat H., Henry P., et al.** MIG ACCESS: apopulation-based, nationwide, comparative survey of access to care in migraine in France.*Cephalalgia*. 2003 févr;16(1):50-55; discussion 4.

**Mokdad AH., Ford ES., Bowman BA., Dietz WH., Vinicor F., Bales VS., & MarksMoschiano F., D'Amico D., Usai S., Grazi L., Di Stefano M., Ciusani E.** Homocysteine plasma levels in patients with migraine with aura. *Neurol Sci*. 2008;29(Suppl 1):S173–5

**Mouchabac S.** Homocystéinémie, hyperhomocystéinémie et dépression.*Neuropsychiatric : Tendances et Débats* 2008; 32 :9-18

**Mukamal KJ., Massaro JM., Ault KA., Mittleman MA., Sutherland PA., Lipinska I., Levy D., D'Agostino RB., Tofler GH.** Alcohol consumption and platelet activation and

aggregation among women and men: the Framingham Offspring Stud. *Alcohol ClinExp Res.* 2005; Vol. 29:1906–1912.

**Munoz R., Duran-Cantolla J., Martinez-Vila E., Gallego J., Rubio R, Aizpuru F., De La Torre G.,** Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke.* . 2006; Vol. 37:2317–2321.

**Naess H., Nyland HI., Thomassen L., Aarseth J., & Myhr KM.** (2004). Etiology of and risk factors for cerebral infarction in young adults in western Norway: a population-based case-control study. *European Journal of Neurology*, 11(1), 25-30.

**Najarian RM., Sullivan LM., Kannel WB., Wilson PW., D'Agostino RB, Wolf PA.** Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study. *Arch InternMed.* 2006; Vol. 166:106 – 111

**Nicole O., Docagne F., Ali C., Margaille I., Carmeliet P., Mackenzie ET et al.** The proteolytic activity of tissue plasminogen activator enhances NMDA receptor mediated signaling. *Nat Med* 2001;7: 59-64

**Niclot P., Crassard I., Cohen A., Bousser MG.** Prévention des accidents vasculaires cérébraux. Elsevier SAS. (2003).

**Ogden CL., Carroll MD., Curtin LR., McDowell MA., Tabak CJ., Flegal KM.** Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA.* . 2006, Vol. ;295:1549 –1555.

**Ollat H.** Physiopathologie de la migraine. *Neuropsychiatrie : tendances et débats.* 2004 ; 2431

**Paganini-Hil A., Lozano E., Fischberg G., Barreto MP., Rajamani K., Ameris SF Fisher, M.** (2003). Infection and risk of ischemic stroke differences among stroke subtypes. *Stroke*, 34(2), 452-457

**Pradalier A.** Migraine. Journées francophones de pathologie digestive 28ème édition. 2004 Avril 3-7, Paris.

**Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., Anderson J.L., Cannon R.O., III, Criqui M., Fadl Y.Y., Fortmann S.P., Hong Y., Myers G.L., Rifai N., Smith S.C., Jr., Taubert K., Tracy R.P. And Vinicor F.** (2003) Markers of inflammation and cardiovascular disease Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* **107**, 499-511.

**Peter A., Ringleb., Heidelberg., Germany., Marie-Germaine Bousser., Paris., France., col. The Executive Committee and the ESO Writing Committee.** Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack 2008

**Pinto A., Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Fernandez P., Licata G.,** Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a Department of Internal Medicine and classified by TOAST classification. *Int Angiol.* . 2006; , Vol. 25:261–267.).

**Polvi, A., A Siren., M Kallela., H Rantala., V Artto., E M Sobel., A Palotie., A-E Lehesjoki., et M Wessman.** « Shared Loci for Migraine and Epilepsy on Chromosomes 14q12-q23 and 12q24.2-q24.3 ». *Neurology* 78, no 3 (17 janvier 2012): 202-209

**QUILLARD M., BERTHE MC., SAUGER F., LAVOINNE A.** Dosage plasmatique de l'homocystéine sur l'Immuline 2000 DPC : comparaison avec le dosage sur l'IMX Abbott. *Annales de Biologie Clinique* (2003) **61** :699-704.

**R.L., VanGilder., D.M. Davidov., K.R. Stinehart., J.D. Huber., R.C. Turner, K.S. Wilson, E. Haney., S.M. Davis, P.D. Chantler., L. Theeke., C.L. Rosen., T.J. Crocco., L. Gutmann., T.L. Barr.** C-reactive protein and long-term ischemic stroke prognosis, *Journal of Clinical Neuroscience* (2014), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2013.06.015>

**Registre de Dijon des AVC de l'adulte jeune au CHU 2008** World Health Organization. The World Health Report 2003: Facts and figures. Shaping the future.

**Recommendations for clinical practice.** Review of diagnosis and treatment of migraine in the adult and child October 2002. Professional recommendations and references: economic evaluation service]. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2003 juill;159(6-7 Pt 2):S5-15.

**Reynolds, K., Lewis B., Nolen., Kinney G. L., Sathya B., He J.,** (2003). Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *Jama*, 289(5), 579-588.

**Ridker P.M., Cook N.** (2004) Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* **109**, 1955-1959.

**Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N.,** (2000) C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* **342**, 836-843.

**Roger VL., Go AS., Lloyd-Jones DM., Adams RJ., Berry JD., Brown T.M., MRCarnethon., Dai S., Simone G., Ford ES., Fox CS., Fullerton HJ., Gillespie C., Greenlund KJ., Hailpern SM., Heit JA., Ho PM., Howard VJ., Kissela BM., Kittner SJ., Lackland DT., Lichtman JH., Lisabeth LD., Makuc DM., Nichol G., Paynter NP., Rosamond WD., Sorlie PD., Stafford RS., Turan TN., Turner MB., Wong ND., Wylie-Rosett J.** on behalf of the American Heart Association Statistics Committee (2011). Heart Disease and Stroke Statistics-2011 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 123 (4). pp. e18–e209.

**Saberi Alia., Shadman Nemati., Reza Jafari Shakib., Ehsan Kazemnejad., et Mohammad Bagher Maleki.** « Association Between Allergic Rhinitis and Migraine ». *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences* 17, no 6 (juin 2012): 508-512.

**Sacco RL., Adams R., Albers G., Alberts MJ., Benavente O., Furie K., Goldstein LB., Gorelick P., Halperin J., Harbaugh R., Johnston SC., Katzan I., Kelly-Hayes M., Kenton EJ., Marks M., Schwamm LH., Tomsick T.** Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Card. *Circulation*. . 2006; Vol. 113:e409–449 .

**Schneider M., Norman R., Parry C., Bradshaw D. & Pluddemann A.** (2007). Estimating the burden of disease attributable to alcohol use in South Africa in 2000. *South African medical journal*. 97 (8Pt2). pp. 664–672

**Schürks M., Rist PM., Bigal M E., Buring JE., Liptoner B., & Kurth T.** (2009). Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 339.

**SILBERSTEIN S.D.** « Recent developments in migraine » *Lancet* 2008; 372:1369-71. PMID 18940454  
Servais, M. « Larousse de l'homéopathie ». Paris : Larousse, 2005.

**Spengos K., & Vemmos K.,** (2010). Risk factors, etiology, and outcome of first ever ischemic stroke in young adults aged 15 to 45—the Athens young stroke registry. *European Journal of Neurology*, 17(11), 1358-1364.

**STAMIER J., WENTTORTH D., NEATO J.,** 1986. IS RELATION BETWEEN SERUM CHOLESTEROL AND RISK OF PREMATURE DEATH FROM CORONARY HEART DISEASE CONTINUOUS AND GRADED. *JAMA.*, 256: 2823-2828.

**Suk SH., Sacco RL., Boden-Albala B., Cheun JF., Pittman JG., Elkind MS., Paik MC.** Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. AHA/ASA, 2003; Vol. 34:1586 –1592.

**Suk SH., Sacco RL., Boden-Albala B., Cheun JF., Pittman JG., Elkind MS., Paik MC.** abdominal obesity and risk of ischemic stroke : the Northern Manhattan stroke study. *Stroke*. AHA/ASA, 2003; Vol. 34 :1586\_1592.

**Sturum., Danya Griffiths and Jonathan.** Epidemiology and Etiology of young stroke. *Stroke research and treatment*. Volume 2011. Article ID 209370, 9 pages.

**TAHINA.** Etude épidémiologique de l'obésité de 35ans à 70ans e Algérie.

**Tanne D., Koren-Morag, N., Graff E., & Goldbourt U.** (2001). Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the bezafibrate infarction prevention (BIP) registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation*, 104(24), 2892-2897.

**Tfelt-Hansen PC., Koehler PJ.** Cent ans de recherche de la migraine: principales observations cliniques et scientifiques de 1910 à 2010. *Headache* 2011; 51: 752-78.

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

**Thun MJ., Apicella LF., Henley SJ.** Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. *JAMA*. . 2000; Vol. 284:706–712.

**Trabetti E.** Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiocerebrovascular risk. *J Appl Genet* 2008 ; 49:267-82.

**Touze E., Bejot Y.** (2009). Chapter 9: Epidémiologie analytique. In : *Accidents Vasculaires Cérébraux. Traité de Neurologie*, 119–137.

**Tunstall Pedoe H., Kuulasmaa K., Amouyel P., Arveiler D., Rajakangas AM., Pajak A.** 1994. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project: Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *90: 583-612*

**Tzourio C., Bousser MG.** Migraine et risque d'infarctus cérébral. *Rev Neurol* 2000 ; 156 : 47-56.

**Valade D.** Chronic migraine. Douleur et analgésie. 2010, 23 (3): 151-8.

**Valham F., Moee T., Rabben T., Stenlund H., Wiklund U., Franklin KA.** Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation*. 2008; Vol. 118:955–960.

**Verma S., Badiwala MV., Weisel RD., Wang CH., Fedak PW., Mickle DA.** (2003). C-reactive protein activates the nuclear factor-kappaB signal transduction pathway in saphenous vein endothelial cells: implications for atherosclerosis and restenosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 126, 1886-1891.

**Violon A.** La prévention de la migraine: mythe ou réalité. Association migraine et douleur. 2001 Jan 27 ; Bruxelles.

**Wald ., Morris J.,** homocystéine and cardiovascular diseases : evidence on causality from meta analysis ; *BMJ* 2002 ; 325 : 1202

**Wendel Vos., Schuit AJ., Feskens., Boshuizen H.C., Verschuren., Saris., & Kromhout .,** (2004). Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *International journal of epidemiology*. 33(4). pp.787–798.

**White H., Boden Alcala B., Wang C., Elkind MS., Rundek T., Wright CB., & Sacco R.,** (2005). Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and hispanics the northern manhattan study. *Circulation*, 111(10), 1327-1331.

**WHO Report on the Global Tobacco Epidemic.** Country profile Algeria. 2011

**Yeh, E. T., Willerson, J. T.** (2003). Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation*, 107, 370-371.

**Zee., Ridker.,** (2002). Polymorphism in the human C-reactive protein gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis. *Atherosclerosis*, 162, 217-219.

## La Détermination du Marqueur Biologique du Risque de l'Infarctus Cérébral Chez les Jeunes Migraîneux.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en *Biologie Cellulaire Physiologie et Physiopathologie*

**Objectif :** Cette étude transversale de type cas témoins a pour but de déterminer le marqueur biologique du risque de l'IC chez les jeunes migraîneux.

**Méthodes :** La population d'étude a été constituée de 104 patients répartis en trois groupes :

Une population de malades migraîneux présentant un infarctus cérébral (n= 22) sélectionnés parmi les patients admis au sein du service de neurologie au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC) et dans les consultations périphériques.

Et une population de cas témoins migraîneux (n=30) tirés (es) de la population générale (étudiants de la faculté SNV Constantine, membre de famille, voisins...) ; selon la méthode de sondage aléatoire stratifiée ; la migraine a été diagnostiquée selon les critères de l'IHS établis en 2004, par un neurologue.

Une population de témoins sains (n=52), recrutée de la population générale (étudiants de la faculté SNV Constantine, membre de famille, voisins...) ; pris selon la méthode de sondage aléatoire stratifiée.

**Résultats :** Les résultats retrouvés montrent que la migraine avec aura est la plus fréquente comparativement aux autres types de migraine chez les deux populations de cas patients et de témoins migraîneux soit 68% et 56,7% respectivement, ou la prédominance est féminine.

Nous avons retrouvé une association significative entre l'hyperhomocystéinémie et l'augmentation du risque de l'IC chez les migraîneux sous un odds ratio de 3,5.

L'hyperhomocystéinémie est plus fréquente chez les cas malades et les témoins migraîneux comparativement aux témoins sains. Cette dernière est plus fréquente chez les hommes dans les trois populations d'étude.

De même on a constaté une association significative entre la CRP élevée et l'augmentation du risque de l'IC chez les migraîneux dont l'odds ratio est égal à 3,8.

Les taux de la CRP sont plus élevés chez les malades et les migraîneux comparativement aux témoins sains.

**Conclusion :** Une association significative entre l'hyperhomocystéinémie, la CRP élevée et le risque d'infarctus cérébral chez les jeunes migraîneux.

**Mots clés :** Protéine C réactive (CRP) ; Homocystéine ; Migraine ; Accident vasculaire cérébral ; Infarctus cérébral.

**Laboratoire de recherche :** Service de neurologie CHU-C ; Laboratoire de l'Hormonologie CHU-C.

Jury d'évaluation :

**Président du jury :** Mme. Rouabeh L (Professeur-UFM Constantine).

**Rapporteur :** Mr. Fekraoui B.S (Professeur-CHU-Constantine).

**Examineur :** Mr. Mzah'em (Professeur-CHU-Constantine).

**Date de soutenance :** 06/06/2016

