



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD –LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015 N° 65/2015

**VALEUR PRONOSTIQUE DES CEPHALES DANS L’HYPERTENSION  
ARTERIELLE**

THESE

Présentée

A l’Université Claude Bernard Lyon 1

et soutenue publiquement le 20 avril 2015

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michaël SERRAILLE

Né le 18 mai 1986, à Tassin la Demi Lune (69)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

---

2014-2015

- |  |                     |
|--|---------------------|
| . Président de l'Université                                | François-Noël GILLY |
| . Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales | François-Noël GILLY |
| . Directeur Général des Services                           | Alain HELLEU        |

**SECTEUR SANTE**

UFR DE MEDECINE LYON EST Doyen : Jérôme ETIENNE

UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE  
LYON SUD - CHARLES MERIEUX Doyen : Carole BURILLON

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
ET BIOLOGIQUES (ISPB)  
VINCIGUERRA Directeur : Christine

UFR D'ODONTOLOGIE Doyen : Denis BOURGEOIS

INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE  
READAPTATION (ISTR) Directeur : Yves MATILLON

DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE  
DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE  
SCHOTT Directeur : Anne-Marie

**SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES**

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES  
MARCHI Directeur : Fabien DE

UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES  
ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)  
VANPOULLE Directeur : Yannick

POLYTECH LYON  
FOURNIER Directeur : Pascal

I.U.T. LYON 1  
VITON

Directeur : Christophe

INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES  
ET ASSURANCES (ISFA)  
LEBOISNE

Directeur : Nicolas

OBSERVATOIRE DE LYON  
GUIDERDONI

Directeur : Bruno

# Faculté de Médecine Lyon Est

## Liste des enseignants 2014/2015

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat Pierre Pédiatrie  
Cordier Jean-François Pneumologie ; addictologie  
Etienne Jérôme Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
Gouillat Christian Chirurgie digestive  
Guérin Jean-François Biologie et médecine du développement  
et de la reproduction ; gynécologie médicale  
Mauguière François Neurologie  
Ninet Jacques Médecine interne ; gériatrie et biologie du  
vieillessement ; médecine générale ; addictologie  
Peyramond Dominique Maladie infectieuses ; maladies tropicales  
Philip Thierry Cancérologie ; radiothérapie  
Raudrant Daniel Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
Rudigoz René-Charles Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel Gabriel Physiologie  
Blay Jean-Yves Cancérologie ; radiothérapie  
Borson-Chazot Françoise Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;  
gynécologie médicale  
Denis Philippe Ophtalmologie  
Finet Gérard Cardiologie  
Guérin Claude Réanimation ; médecine d'urgence  
Lehot Jean-Jacques Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence  
Lermusiaux Patrick Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
Martin Xavier Urologie  
Mellier Georges Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
Michallet Mauricette Hématologie ; transfusion  
Miossec Pierre Immunologie  
Morel Yves Biochimie et biologie moléculaire  
Mornex Jean-François Pneumologie ; addictologie  
Neyret Philippe Chirurgie orthopédique et traumatologique  
Ninet Jean Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
Ovize Michel Physiologie  
Ponchon Thierry Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
Pugeat Michel Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;  
gynécologie médicale  
Revel Didier Radiologie et imagerie médicale  
Rivoire Michel Cancérologie ; radiothérapie  
Thivolet-Bejui Françoise Anatomie et cytologie pathologiques  
Vandenesch François Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
Zoulim Fabien Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

## **Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**

### **Première classe**

André-Fouet Xavier Cardiologie  
Barth Xavier Chirurgie générale  
Berthezene Yves Radiologie et imagerie médicale  
Bertrand Yves Pédiatrie  
Beziat Jean-Luc Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie  
Boillot Olivier Chirurgie digestive  
Braye Fabienne Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie  
Breton Pierre Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie  
Chassard Dominique Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence  
Chevalier Philippe Cardiologie  
Claris Olivier Pédiatrie  
Colin Cyrille Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
Colombel Marc Urologie  
Cottin Vincent Pneumologie ; addictologie  
D'Amato Thierry Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
Delahaye François Cardiologie  
Di Fillipo Sylvie Cardiologie  
Disant François Oto-rhino-laryngologie  
Douek Philippe Radiologie et imagerie médicale  
Ducerc Christian Chirurgie digestive  
Dumontet Charles Hématologie ; transfusion  
Durieu Isabelle Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie  
Edery Charles Patrick Génétique  
Fauvel Jean-Pierre Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie  
Gaucherand Pascal Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
Guenot Marc Neurochirurgie  
Gueyffier François Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
Guibaud Laurent Radiologie et imagerie médicale  
Herzberg Guillaume Chirurgie orthopédique et traumatologique  
Honorat Jérôme Neurologie  
Lachaux Alain Pédiatrie  
Lina Bruno Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
Lina Gérard Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
Mabrut Jean-Yves Chirurgie générale  
Mertens Patrick Anatomie  
Mion François Physiologie  
Morelon Emmanuel Néphrologie  
Moulin Philippe Nutrition  
Négrier Claude Hématologie ; transfusion  
Négrier Marie-Sylvie Cancérologie ; radiothérapie  
Nicolino Marc Pédiatrie  
Nighoghossian Norbert Neurologie  
Obadia Jean-François Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
Picot Stéphane Parasitologie et mycologie  
Rode Gilles Médecine physique et de réadaptation  
Rousson Robert-Marc Biochimie et biologie moléculaire  
Roy Pascal Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication  
Ruffion Alain Urologie  
Ryvlin Philippe Neurologie

Scheiber Christian Biophysique et médecine nucléaire  
Schott-Pethelaz Anne-Marie Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
Terra Jean-Louis Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
Tilikete Caroline Physiologie  
Touraine Jean-Louis Néphrologie  
Truy Eric Oto-rhino-laryngologie  
Turjman Francis Radiologie et imagerie médicale  
Vallée Bernard Anatomie  
Vanhems Philippe Epidémiologie, économie de la santé et prévention

## **Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**

### **Seconde Classe**

Allaouchiche Bernard Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence  
Argaud Laurent Réanimation ; médecine d'urgence  
Aubrun Frédéric Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence  
Badet Lionel Urologie  
Bessereau Jean-Louis Biologie cellulaire  
Boussel Loïc Radiologie et imagerie médicale  
Calender Alain Génétique  
Charbotel Barbara Médecine et santé au travail  
Chapurlat Roland Rhumatologie  
Cotton François Radiologie et imagerie médicale  
Dalle Stéphane Dermato-vénéréologie  
Dargaud Yesim Hématologie ; transfusion  
Devouassoux Mojgan Anatomie et cytologie pathologiques  
Dubernard Gil Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
Dumortier Jérôme Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
Fanton Laurent Médecine légale  
Faure Michel Dermato-vénéréologie  
Fellahi Jean-Luc Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence  
Ferry Tristan Maladie infectieuses ; maladies tropicales  
Fourneret Pierre Pédiopsychiatrie ; addictologie  
Gillet Yves Pédiatrie  
Girard Nicolas Pneumologie  
Gleizal Arnaud Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie  
Guyen Olivier Chirurgie orthopédique et traumatologique  
Henaine Roland Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
Hot Arnaud Médecine interne  
Huissoud Cyril Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
Jacquin-Courtois Sophie Médecine physique et de réadaptation  
Janier Marc Biophysique et médecine nucléaire  
Javouhey Etienne Pédiatrie  
Juillard Laurent Néphrologie  
Jullien Denis Dermato-vénéréologie  
Kodjikian Laurent Ophtalmologie  
Krolak Salmon Pierre Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie  
Lejeune Hervé Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
Merle Philippe Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
Michel Philippe Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
Monneuse Olivier Chirurgie générale  
Mure Pierre-Yves Chirurgie infantile  
Nataf Serge Cytologie et histologie  
Pignat Jean-Christian Oto-rhino-laryngologie

Poncet Gilles Chirurgie générale  
Raverot Gérald Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;  
gynécologie médicale  
Ray-Coquard Isabelle Cancérologie ; radiothérapie  
Richard Jean-Christophe Réanimation ; médecine d'urgence  
Rossetti Yves Physiologie  
Rouvière Olivier Radiologie et imagerie médicale  
Saoud Mohamed Psychiatrie d'adultes  
Schaeffer Laurent Biologie cellulaire  
Souquet Jean-Christophe Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
Vukusic Sandra Neurologie  
Wattel Eric Hématologie ; transfusion

### **Professeur des Universités - Médecine Générale**

Letrilliart Laurent  
Moreau Alain

### **Professeurs associés de Médecine Générale**

Flori Marie  
Lainé Xavier  
Zerbib Yves

### **Professeurs émérites**

Chatelain Pierre Pédiatrie  
Bérard Jérôme Chirurgie infantile  
Boulangier Pierre Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
Bozio André Cardiologie  
Chayvialle Jean-Alain Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
Daligand Liliane Médecine légale et droit de la santé  
Descotes Jacques Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie  
Droz Jean-Pierre Cancérologie ; radiothérapie  
Floret Daniel Pédiatrie  
Gharib Claude Physiologie  
Itti Roland Biophysique et médecine nucléaire  
Kopp Nicolas Anatomie et cytologie pathologiques  
Neidhardt Jean-Pierre Anatomie  
Petit Paul Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence  
Rousset Bernard Biologie cellulaire  
Sindou Marc Neurochirurgie  
Trepo Christian Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
Trouillas Paul Neurologie  
Trouillas Jacqueline Cytologie et histologie  
Viale Jean-Paul Réanimation ; médecine d'urgence

### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe**

Benchaib Mehdi Biologie et médecine du développement et de la  
reproduction ; gynécologie médicale



Bringuier Pierre-Paul Cytologie et histologie  
Davezies Philippe Médecine et santé au travail  
Germain Michèle Physiologie  
Jarraud Sophie Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
Jouvet Anne Anatomie et cytologie pathologiques  
Le Bars Didier Biophysique et médecine nucléaire  
Normand Jean-Claude Médecine et santé au travail  
Persat Florence Parasitologie et mycologie  
Pharaboz-Joly Marie-Odile Biochimie et biologie moléculaire  
Piaton Eric Cytologie et histologie  
Rigal Dominique Hématologie ; transfusion  
Sappey-Marinier Dominique Biophysique et médecine nucléaire  
Streichenberger Nathalie Anatomie et cytologie pathologiques  
Timour-Chah Quadiri Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
Voiglio Eric Anatomie  
Wallon Martine Parasitologie et mycologie

**Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers**  
**Première classe**

Ader Florence Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
Barnoud Raphaëlle Anatomie et cytologie pathologiques  
Bontemps Laurence Biophysique et médecine nucléaire  
Chalabreysse Lara Anatomie et cytologie pathologiques  
Charrière Sybil Nutrition  
Collardeau Frachon Sophie Anatomie et cytologie pathologiques  
Cozon Grégoire Immunologie  
Dubourg Laurence Physiologie  
Escuret Vanessa Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
Hervieu Valérie Anatomie et cytologie pathologiques  
Kolopp-Sarda Marie Nathalie Immunologie  
Laurent Frédéric Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
Lesca Gaëtan Génétique  
Maucort Boulch Delphine Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication  
Meyronet David Anatomie et cytologie pathologiques  
Peretti Noel Nutrition  
Pina-Jomir Géraldine Biophysique et médecine nucléaire  
Plotton Ingrid Biochimie et biologie moléculaire  
Rabilloud Muriel Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication  
Ritter Jacques Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
Roman Sabine Physiologie  
Tardy Guidollet Véronique Biochimie et biologie moléculaire  
Tristan Anne Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
Vlaeminck-Guillem Virginie Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers**  
**Seconde classe**

Casalegno Jean-Sébastien Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Chêne Gautier Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
Duclos Antoine Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
Phan Alice Dermato-vénérologie  
Rheims Sylvain Neurologie  
Rimmele Thomas Anesthésiologie-réanimation ;  
médecine d'urgence  
Schluth-Bolard Caroline Génétique  
Simonet Thomas Biologie cellulaire  
Thibault Hélène Physiologie  
Vasiljevic Alexandre Anatomie et cytologie pathologiques  
Venet Fabienne Immunologie

**Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale**

Chanelière Marc  
Farge Thierry  
Figon Sophie

## Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

### **A Monsieur le Professeur Pierre LANTELME**

#### **Président du jury**

Vous m'avez fait l'honneur d'encadrer ce travail de thèse et d'en présider le jury. Dès mes premiers pas dans le service, vous m'avez accordé votre confiance et confié rapidement ce sujet de thèse. Votre force de travail et votre volonté de faire avancer la science et la médecine ont permis de rendre ce travail de recherche réalisable.

J'ai hâte que notre collaboration se poursuive en travaillant dans votre équipe

Je vous prie de recevoir l'expression de ma profonde admiration et de mon plus grand respect.

### **A Monsieur le Professeur Xavier ANDRE-FOUET**

Vous avez été présent au cours de mon internat, toujours là pour nous rappeler que la médecine est avant tout une science clinique, qui commence par un examen approfondi des patients.

Veillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon respect.

### **A Monsieur le Professeur Norbert NIGHOGHOSSIAN**

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **A Monsieur le Docteur Pierre-Yves COURAND**

#### **Directeur de thèse**

Mille mercis ne seraient pas suffisants et je manque de mot pour t'exprimer ma reconnaissance. Plus qu'un directeur de thèse, tu as été un véritable tuteur qui a permis de faire grandir ce projet. D'une patience sans égale, tu as toujours trouvé du temps à m'accorder. Ta connaissance et ta maîtrise des statistiques et de l'anglais ne sont que deux de tes qualités parmi les innombrables que tu présentes.

Merci profondément pour ce que tu m'as transmis, sois assuré de ma profonde gratitude.

### **A Madame le Docteur Geneviève DEMARQUAY**

Vous m'avez accordé du temps afin de fournir votre expertise neurologique à mon travail.

Veillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Hugues MILON** qui m'a permis de travailler sur cette incroyable base de données et sans qui rien n'aurait été possible. Je suis touché de la confiance que vous m'avez accordée. La réussite de ce projet vous revient en grande partie.

## REMERCIEMENTS

A Kelly, mon épouse, qui a hérité de la plus lourde des missions, celle de me supporter au quotidien, moi, mon caractère et mes absences. Merci d'être là au quotidien, tu m'apportes chaque jour un peu plus de bonheur. Je t'aime de tout mon cœur.

A mes parents, Odette et Alain, qui ont cru en moi dès le début, qui m'ont permis de réaliser mon rêve et qui m'ont donné leurs valeurs. Toujours très discrets dans vos émotions, je tenais à vous dire que je suis fier d'être votre fils.

A ma sœur, Nathalie, mon beau-frère, Julien, et mes neveux, Léo et Noah, toujours présents quand il faut. Quand j'imagine une famille formidable, c'est à vous quatre que je pense.

A mes grands-parents, qui ne sont aujourd'hui plus là pour partager ce moment, mais qui je le sais seraient fiers de moi s'ils me voyaient. Je pense très fort à vous.

A ma seconde famille Bernadette, Joël et Claire, Raphaël et Lucas, qui ont tout fait pour que chez eux je me sente chez moi.

A mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, grâce à vous je sais ce que fratrie et esprit de famille veulent dire.

A mes amis,

Christophe, toujours présent dans les bons comme les mauvais moments, parfois là où on ne l'attend pas, mais toujours un véritable soutien sur lequel je peux m'appuyer

Aurélien, malgré la distance, tu es toujours à mes côtés.

Julien, en plus d'être un ami, mon dos te dit merci pour tes talents de masseur et ma tête pour tes talents de psychologue.

Maud, Emilie et Emilie, présentes depuis le bac à sable et encore présentes aujourd'hui.

Souhail, Philippe, Aurélien, Sandra, Blandine, Marie-Aude et tous ceux que je ne cite pas...

A tous mes co internes, Julie, Delphine, Agathe, Sabine, Chloé, Mathieu, Romain, c'était chouette de faire un bout de chemin avec vous

Aux médecins qui ont contribué à ma formation : Brahim Harbaoui, Cyril Besnard, Raphaël Dauphin, Carine Mouly-Bertin, Marie-Odile Rial, Sadia Soukeur, Alice Desforges, Constance Berge, Franck Sibellas, Alain Hepp, Ivan Carel, Martin Bonnet, Jean-François Morrison-Castagnet, Julien Pinault, Benjamin Gal, Magali Veyrier, Corinne Ducreux, Hervé Joly, François Sassolas, Jean-Christophe Lega.

A mes maitres d'internat en cardiologie : Pr Lantelme, Pr Di Filippo, Dr Boutarin, Dr Perret, Dr Malquarti.

A toute l'équipe de la Croix Rousse et de Lyon Sud

# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	17
<b>II. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	19
II.1. CLASSIFICATION DES CEPHALEES.....	19
II.1.1. LES MIGRAINES.....	19
II.1.1.1. LES MIGRAINES SANS AURA.....	19
II.1.1.2. LES MIGRAINES AVEC AURA.....	19
II.1.1.3. LES AUTRES MIGRAINES.....	19
II.1.2. LES CEPHALEES DITES DE TENSION.....	20
II.1.3. LES ALGIES VASCULAIRES DE LA FACE.....	20
II.1.4. LES AUTRES CEPHALEES.....	20
II.1.5. RESUME DE LA CLASSIFICATION DES CEPHALEES.....	21
II.2. RELATION ENTRE CEPHALEES ET HYPERTENSION ARTERIELLE.....	23
II.2.1. DONNEES HISTORIQUES.....	23
II.2.2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	24
II.2.3. PHYSIOPATHOLOGIE DES CEPHALEES.....	24
II.2.4. EFFETS DES TRAITEMENTS DANS L'HTA.....	26
II.2.4.1. EFFETS DES TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS.....	26
II.2.4.2. EFFETS DES AUTRES TRAITEMENTS.....	27
II.2.5. VALEUR PRONOSTIC DES CEPHALEES DANS L'HTA.....	27
<b>III. ARTICLE SCIENTIFIQUE</b> .....	28
<b>The paradoxical signifiante of headache in hypertension</b>	
III.1. ABSTRACT.....	28
III.2. INTRODUCTION.....	30
III.3. METHODS.....	31
III.3.1. PATIENTS.....	31

III.3.2. BASELINE WORK UP.....	31
III.3.3. ASSESSMENT OF HEADACHE.....	32
III.3.4. ASSESSMENT OF OUTCOMES.....	33
III.3.5. STATISTICAL ANALYSIS.....	34
III.4. RESULTS.....	36
III.4.1. PATIENTS BASELINE CHARACTERISTICS AND OUTCOMES.....	36
III.4.2. SURVIVAL ANALYSIS.....	37
III.4.2.1. ACCORDING TO THE PRESENCE/ABSENCE OF HEADACH.....	37
III.4.2.2. ACCORDING TO THE FOUR HEADACHE SUBGROUPS (DH, M, OH, NH).....	37
III.4.2.3. SENSITIVITY ANALYSES.....	38
III.5. DISCUSSION.....	39
III.6. CONCLUSIONS.....	43
III.7. REFERENCES.....	44
III.8. APPENDICES.....	48
Figure 1. A flowchart summarizing the generation of the study cohort	
Figure 2. Survival curves relative to the presence or absence of headache in the entire cohort (N=1914, p for log-rank).	
Figure 3. Survival curves relative to the subtypes of headache (N=1064, p for log-rank)	
Table 1. Baseline characteristics of the whole cohort and according to the presence of headache	
Table 1 Bis. Persistent headache during work-up of hypertension	
Table 2. Multivariable Logistic Regression Analysis	
Table 3: Cox regression model, multivariate analysis, 30 years of follow-up (N=1848).	
III.9. SUPPLEMENTARY DATA.....	55
Table S1. Baseline characteristics according to subtypes of headache	
Table S2. Multivariable Logistic Regression analysis to detect Hypertensive Retinopathy	

Table S3. Cox regression model, multivariate analysis, 30 years of follow-up after exclusion of patients deceased during the first year of follow-up (N=1789)

Table S4. Cox regression model, multivariate analysis, 30 years of follow-up after exclusion of patients with criteria for malignant hypertension (N=1755)

<b>IV. DISCUSSION GENERALE.....</b>	<b>60</b>
<b>V. CONCLUSIONS.....</b>	<b>64</b>
<b>VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>65</b>



## I. INTRODUCTION :

L'hypertension artérielle (HTA) reste actuellement un problème majeur de santé publique avec une prévalence mondiale atteignant 30 à 45% de la population, et augmentant avec le vieillissement [1]. En France, on évalue à 12 millions le nombre de patients traités pour HTA. L'HTA est un facteur de risque cardio-vasculaire bien établi : le risque d'évènement coronarien est multiplié par 2,5 chez les patients hypertendus, le risque d'artérite des membres inférieurs par 2,5, le risque d'insuffisance cardiaque par 5 et surtout le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) par 9 [2]. En 2011, on estime entre 7 à 8 millions le nombre de décès induit par l'HTA dans le monde [3].

Les sociétés savantes, nationales et internationales, émettent depuis plus de trente ans des recommandations sur la prise en charge de l'HTA mais, malgré ces documents, l'HTA reste insuffisamment dépistée, traitée et contrôlée [1, 3]. En France, 20% des hypertendus connus ne sont pas traités et 50% des hypertendus traités ne sont pas contrôlés [4]

La prise en charge des patients hypertendus repose sur une prise en charge globale, incluant la recherche d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire (diabète, dyslipidémie, tabagisme, obésité) ainsi que sur la recherche d'atteinte d'organes cibles (cœur, reins, cerveau, rétine, aorte et artères des membres inférieurs), nécessitant des examens paracliniques comme de la biologie (ionogramme sanguin, créatininémie avec débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé, glycémie à jeun, bilan lipidique, protéinurie et micro-albuminurie uniquement chez les patients diabétiques) et de l'imagerie (électrocardiogramme, échocardiographie), et enfin la recherche de causes fréquentes d'hypertension artérielle secondaire en cas de signes d'appel clinique [5].

L'HTA est associée à un ensemble de signes cliniques très variés tels que les céphalées, les phosphènes, les myodésopsies, les vertiges, les épistaxis, les nausées ou vomissements [6].

Les céphalées sont connues pour être un signe non spécifique et non sensible entrant dans le diagnostic d'HTA [7]. Bien qu'elles soient considérées parfois comme un symptôme

d'hypertension sévère, la relation entre céphalées et pression artérielle n'est pas claire [8]. Il n'existe pas d'études récentes sur la valeur des céphalées dans l'hypertension artérielle. A l'heure où la médecine fait appel fréquemment à la paraclinique notamment pour stratifier le risque de nos patients, l'objectif de ce travail est de rechercher si un critère clinique, la présence de céphalées, pourrait être un marqueur pronostique dans l'HTA. Nous essayerons de caractériser dans ce travail les différents types de céphalées dans une cohorte historique de patients hypertendus. Nous évaluerons également la valeur pronostique des céphalées en terme de mortalité cardiovasculaire et toute cause chez 2000 patients avec un recul de 30 ans.

## II. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

### II.1. CLASSIFICATION DES CEPHALEES

#### *II.1.1. LES MIGRAINES*

Les patients migraineux sont définis comme des individus ayant présenté au moins deux épisodes avec aura ou bien cinq épisodes sans aura [9, 10].

##### II.1.1.1. LES MIGRAINES SANS AURA

Les migraines sans aura sont définies comme des céphalées, durant de 4 à 72 heures sans traitement. Elles doivent présenter au moins deux critères parmi les quatre suivants : caractère unilatéral, caractère pulsatile, sévérité moyenne à sévère, aggravation par le mouvement ou les activités physiques de la vie quotidienne (montée ou descente des escaliers). Elles doivent être associées avec au moins un des symptômes suivants : nausées ou vomissement, photophobie, phonophobie [11].

##### II.1.1.2. LES MIGRAINES AVEC AURA

Les migraines avec aura présentent en plus des caractéristiques des migraines sans aura, un symptôme neurologique appelé aura. Il existe différents types d'aura comme l'aura visuelle (scotome scintillant dans un hémichamp visuel ou hémianopsie latérale homonyme), l'aura sensitive (paresthésies chéiro-orales) ou encore une aphasie. Une aura doit comprendre au moins trois des quatre caractéristiques suivantes : un ou plusieurs symptômes de l'aura sont totalement réversibles, le symptôme de l'aura se développe sur plus de quatre minutes et si plusieurs symptômes sont associés ils surviennent successivement, la durée de chaque symptôme de l'aura n'excède pas soixante minutes, la céphalée fait suite à l'aura après un intervalle libre maximum de soixante minutes mais parfois commence avant ou après l'aura [12].

##### II.1.1.3. LES AUTRES MIGRAINES.

Ce groupe comprend tous les troubles migraineux ne rentrant pas dans le cadre des migraines avec ou sans aura.

### *II.1.2. LES CEPHALEES DITES DE TENSION*

Le terme céphalées de tension (en anglais « tension type headache ») utilisé par l'International Headache Society (IHS) remplace les termes utilisés précédemment : céphalées de stress, céphalées psychologiques, céphalées avec contraction musculaire ou encore céphalées ordinaires [13,14,15]. Les caractéristiques sont les suivantes : au moins 10 épisodes, durant 30 minutes à 7 jours, présents moins de 180 jours par an, avec au moins deux critères parmi les suivants : localisation bilatérale, à type de pression ou de serrement, non aggravées par les exercices de routine, d'intensité faible à modéré. En fonction de la fréquence on distingue les formes épisodiques rares (un jour par mois au plus), les formes épisodiques fréquentes (entre un et quinze jours par mois) et les formes chroniques (plus de quinze jours par mois).

### *II.1.3 LES ALGIES VASCULAIRES DE LA FACE*

Les algies vasculaires de la face sont des céphalées unilatérales, péri-orbitaires, très intenses, à type de déchirement, accompagnées de signes vaso-sécrétoires homolatéraux : injection conjonctivale, larmoiement, congestion nasale ou rhinorrhée, sudation de la face et du front, syndrome de Claude-Bernard-Horner, durant 15 minutes à 3 heures, avec récupération complète à la fin de la crise et évoluant selon une double périodicité : périodicité annuelle périodes douloureuses durant un à trois mois dans l'année, et périodicité quotidienne : les crises ont lieu tous les jours à la même heure [16].

### *II.1.4 LES AUTRES CEPHALEES.*

On classe dans ce groupe les céphalées ne rentrant pas dans les autres cadres nosologiques.

## II.1.5 RESUME DE LA CLASSIFICATION DES CEPHALEES

Les tableaux ci-dessous résument les principales caractéristiques des différents types de céphalées.

	Nombre minimum de crises pour le diagnostic	Durée de la crise	Fréquence des crises	Durée d'apparition de l'aura	Durée de l'aura
Migraines sans aura	5	24-72h			
Migraines avec aura	2			> 5 min	5 à 60 min
Céphalées de tension épisodiques rares	10	30 min à 7 j	< 1j/mois (< 12j/an)		
Céphalées de tension épisodiques fréquentes	10	30 min à 7 j	1 à 15j/mois pdt > 3 mois (12 à 180 j/an)		
Céphalées de tension chronique			> 15 j/mois pdt > 3 mois (> 180 j/an)		

### Critères temporels des migraines et des céphalées de tension

	Durée des crises	Fréquence/jour	Durée des accès	Nb min de crises pour le diagnostic
Algies vasculaires de la face épisodiques	15 -180 min	1j/2 à 8/j	7 – 365 j avec rémissions > 1 mois (moyenne 2 semaines à 3 mois)	5
Algies vasculaires de la face chroniques	15 -180 min	1j/2 à 8/j	> 1 an sans rémission ou rémission < 1 mois	5

**Caractéristiques des algies vasculaires**

## II.2. RELATION ENTRE CEPHALEES ET HYPERTENSION ARTERIELLE

### *II.2.1 DONNEES HISTORIQUES*

Il est admis et enseigné depuis des décennies que les céphalées sont un signe fonctionnel d'HTA [7, 17, 18]. L'association entre hypertension et céphalées a été proposée pour la première fois par Janeway en 1913 [19]. Depuis, plusieurs études successives ont été menées et ont conclues à des résultats divergents sur la relation entre céphalées et pression artérielle.

En 1953, Stewart a étudié deux-cents patients consécutifs hypertendus, dont 96 d'entre eux connaissaient leur niveau tensionnel. Parmi, les patients connaissant leur niveau tensionnel, 71 (74%) disaient souffrir de céphalées, alors que parmi les 104 patients ne le connaissant pas, seulement 17 (16%) se plaignaient de céphalées. Stewart avait donc conclu qu'une fois que les patients savaient qu'ils étaient hypertendus, ils rapportaient plus facilement et plus souvent des céphalées [20].

En se basant sur les données de l'United States Health Examination Survey of Adults entre 1960 et 1962, Weiss n'a pas observé de différence dans la prévalence des céphalées parmi les 6672 patients non hypertendus et hypertendus ne connaissant pas leur niveau de pression artérielle [6]. En 1971, Walters a trouvé des résultats similaires en ne montrant aucune différence pour la pression artérielle systolique et diastolique chez les patients avec des céphalées comparativement à ceux n'ayant pas eu de céphalées au cours de l'année précédente [21].

Le développement de la Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA) sur 24 heures ne vient pas changer les données connues. En effet, en 2002, Bensenor et al. n'ont pas démontré de différence de pression artérielle entre les femmes ayant ou n'ayant pas des céphalées chroniques quotidiennes en utilisant la MAPA sur 24 heures [17].

Cependant d'autres études vont dans le sens inverse. En 1989, Cooper et al. ont rapporté en se basant sur une cohorte de 11710 patients hypertendus, que les céphalées étaient un symptôme fréquent retrouvé en cas d'élévation importante de la pression artérielle [8]. En 1991, Rasmussen a observé dans une étude menée sur une population suédoise que les

femmes migraineuses présentaient une pression artérielle diastolique plus élevée que les non-migraineuses [22].

L'association entre HTA et migraine est aussi discutée. En effet, Bigal et al. aux Etats-Unis, Scher et al. aux Pays-Bas et Entonen et al. en Finlande ont rapportées dans leur étude une association positive entre HTA et migraine [23,24, 25]. Cependant en 2002, Wiehe et al. ont publié que les patients présentant une tension artérielle normale ou optimisée souffraient plus de migraine que les patients hypertendus [18].

### *II.2.2 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.*

L'incidence de la migraine est mesurée à 601 pour 100000 femmes par année et 222 pour 100000 hommes par année et la prévalence par an est de 10 à 12% en moyenne, avec respectivement 6% pour les hommes et 15 à 18% pour les femmes [22, 26]. La prévalence de la migraine dans la population hypertendue est inconnue. Etant donné que l'hypertension et les migraines sont deux troubles fréquents qui touchent de 10% à 22% de la population adulte, on peut estimer qu'environ 3% de la population puisse présenter ces deux troubles à la fois [27].

Les céphalées de tension ont une prévalence à 1 an de 30 à 80% de la population nord-américaine et d'Europe de l'Ouest, avec des taux plus bas en Asie et en Afrique. Là encore, la prévalence des céphalées de tension dans la population hypertendue n'est pas connue

### *II.2.3 PHYSIOPATHOLOGIE DES CEPHALEES*

Sur le plan physiopathologique, les céphalées surviennent lorsque les fibres nerveuses afférentes primaires qui innervent les vaisseaux méningés ou cérébraux sont activées. La plupart de ces fibres se situent dans la première division des ganglions de Gasser ou ganglions cervicaux supérieurs.

Ces fibres peuvent être activées par une décharge catécholaminergique comme c'est le cas typiquement dans le phéochromocytome. En effet, le symptôme le plus fréquemment



rapporté (92% des patients) dans le phéochromocytome est l'apparition de céphalées intenses d'installation rapide. Une HTA, qu'elle soit permanente ou paroxystique, est retrouvée chez 90% des patients et les chiffres tensionnels peuvent atteindre des chiffres explosifs jusqu'à 300/160 mmHg. Les critères diagnostiques retenues des céphalées dans le phéochromocytome sont des accès intermittents de céphalées associées à au moins un de ces quatre signes suivants : sueur, palpitation, anxiété, pâleur, se développant de manière synchrone à une élévation rapide et importante de la pression artérielle, et se résolvant dans l'heure qui suit la normalisation de la pression artérielle [7, 28].

Un autre exemple de céphalées associées à une élévation rapide de la pression artérielle est la crise hypertensive avec ou sans encéphalopathie hypertensive. La crise hypertensive est une poussée hypertensive avec une élévation de la PAS supérieure à 180 mmHg et/ou de la PAD supérieure à 120 mmHg. Le mécanisme présumé de la crise est une vasoconstriction généralisée causée par un facteur humoral : activation du système rénine-angiotensine ou synthèse de norépinéphrine ou de ses dérivés. Cette vasoconstriction entraîne une agression endothéliale puis une activation des facteurs de la coagulation causant une nécrose fibrinoïde au niveau des artérioles. Dans les formes très sévères, l'excès de pression cérébrale peut entraîner un œdème cérébral, prédominant au niveau de la région postérieure et appelé PRES syndrome (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome). La prévalence de la crise hypertensive est estimée à 1 à 2% au cours de la vie chez les patients hypertendus. Au cours de la crise hypertensive, la prévalence des céphalées est d'environ 20% [7, 28].

Dans les cas de poussée hypertensive, il existe donc des épisodes de céphalées aiguës qui tendent à disparaître très rapidement avec la normalisation de la pression artérielle. Ainsi, lors du suivi à distance, le patient ne présente plus de céphalées et sa pression artérielle est contrôlée.

Dans le cas d'HTA chronique, la physiopathologie semble différente. En effet, dans une étude portant sur 22685 adultes norvégiens dont la tension artérielle avait été mesurée 11 ans auparavant, Hagen et al. ont constaté que les sujets affichant une pression artérielle systolique supérieure à 150 mmHg avaient un risque moins élevé de 30% de souffrir de céphalées non migraineuses par rapport aux sujets dont la PAS était inférieure à 140 mmHg

[29]. De plus, le risque de céphalées non migraineuses diminuait à mesure que les valeurs de la pression artérielle diastolique augmentaient. L'hypothèse pour expliquer cette relation inverse entre les valeurs de PA et la céphalée a été attribuée au phénomène dit de « l'hypoalgésie secondaire à l'hypertension ». Il pourrait en effet exister une hypoalgésie induite par la réinitialisation des baroréflexes qui sont beaucoup plus stimulés en cas d'hypertension artérielle, entraînant ainsi une élévation des seuils de la douleur [30]. Ceci serait en accord avec les données de Wiehe et al., qui ont évalué l'association entre céphalées et hypertension dans une cohorte de 1174 individus âgés de plus de 17 ans représentatif des habitants de Porto Alegre au Brésil. Des céphalées isolées durant la vie constituaient le groupe céphalées épisodiques et des céphalées récidivantes durant la dernière année le groupe céphalées chroniques de tension. Ces deux groupes n'étaient pas associés avec une hypertension artérielle mais les individus non-hypertendus souffraient de migraines plus fréquemment que les participants hypertendus [18].

## *II.2.4 EFFETS DES TRAITEMENTS DANS L'HTA.*

### *II.2.4.1 EFFETS DES TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS.*

Bulpitt et al. ont constaté que 31% des patients présentant une hypertension artérielle non traitée se plaignaient de céphalées contre seulement 15% des patients traités et du groupe contrôle sans hypertension [31].

Plus récemment, Hansson et al. ont conclu que l'incidence des céphalées pouvait être réduite par un traitement anti-hypertenseur de type Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II), dans une étude randomisée, réalisée en double aveugle contre placebo : 17% versus 22% [32].

Law et al. ont réalisé une méta-analyse de 94 essais comparatifs randomisés avec témoin placebo portant sur un total de 24000 sujets ayant reçu des diurétiques thiazidiques, des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des ARA II à dose fixe. Le traitement pharmacologique antihypertenseur avait abaissé les tensions artérielles systolique et diastolique respectivement de 9,5 et de 5,5 mm Hg. Par rapport au groupe placebo, on observait dans le groupe traitement actif une réduction d'environ 33%

des céphalées avec un effet observé avec les quatre classes d'antihypertenseur, ce qui suggèrerait que ce soit la baisse du niveau tensionnel qui entraînerait une diminution du nombre de céphalées et non pas la famille thérapeutique de la molécule utilisée[33].

A l'inverse, les céphalées apparaissent fréquemment dans la liste des effets indésirables de la plupart des antihypertenseurs, en particulier les inhibiteurs calciques et les vasodilatateurs. En cas de céphalées chez un patient hypertendu traité, il faut donc mener un interrogatoire policier afin de déterminer la relation temporelle entre le début de la prise d'un médicament donné et l'apparition des céphalées, et ainsi décider éventuellement de l'arrêt de cette thérapeutique.

#### II.2.4.2 EFFETS DES AUTRES TRAITEMENTS.

Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) sont des médicaments de prescription large en particulier dans le traitement de la migraine [34]. Leur prise au long cours peut entraîner une diminution de l'efficacité des traitements anti-hypertenseurs et favoriser l'apparition d'une HTA résistante [35].

Les AINS ainsi que d'autres antalgiques comme le paracétamol peuvent entraîner des néphropathies tubulo-interstitielles soit aiguës, soit chroniques en cas de dose cumulée supérieure à 2 kg. Dans les formes chroniques, on observe à l'imagerie une forme typique de reins bosselés. Ces néphropathies peuvent conduire à l'insuffisance rénale chronique associée à une HTA secondaire et à des céphalées [36].

#### II.2.5 VALEUR PRONOSTIQUE DES CEPHALEES DANS L'HTA.

L'ensemble des données de la littérature actuellement disponible ne permet pas de trancher sur l'importance des céphalées dans la prise en charge thérapeutique des patients hypertendus. Afin de mieux comprendre si les céphalées dans l'HTA ont une valeur pronostique et présente un enjeu thérapeutique, nous avons étudié une cohorte de 2000 patients suivis sur 30 ans afin de déterminer la mortalité cardio-vasculaire et toutes causes, en fonction de la présence ou non de céphalées.

### III. ARTICLE SCIENTIFIQUE

#### The paradoxical significance of headache in hypertension

##### III.1. ABSTRACT

**Background and Purpose:** The cardiovascular prognostic value of various types of headache, particularly migraine, in the general population is still controversial. The aim of the present study was to assess this prognostic value for all-cause, cardiovascular and stroke mortalities, in hypertensive patients.

**Methods:** 1914 hypertensive individuals were categorized first, according to the absence or the presence of headache and then according to 3 subtypes of headache: migraine, “daily headache” and “other headache”.

**Results:** Multiple regression analysis demonstrated that all kinds of headache were predicted by gender (women), diastolic BP, the absence of diabetes, secondary hypertension and a trend for severe retinopathy. After 30 years of follow-up, we observed 1076 deaths of whom 580 from cardiovascular cause and 97 acute strokes. In a multivariable Cox model adjusted for major confounders, patients having headache had a decreased risk for all-cause mortality (hazard ratio 0.82; 95% CI [0.73-0.93]), for cardiovascular mortality (hazard ratio 0.80; 95% CI [0.68-0.95]), but not for stroke mortality (hazard ratio 1.00; 95% CI [0.70-1.43]). Considering only patients with headache, we observed a better prognostic value for patients with “daily headache” for all-cause and cardiovascular mortality in comparison to those with migraine (hazard ratio 0.85; 95% CI [0.65-1.11]; hazard ratio 0.78; 95% CI [0.55-1.10] respectively) and “other headache” (hazard ratio 0.73; 95% CI [0.61-0.87]; hazard ratio 0.73; 95% CI [0.57-0.93] respectively).

**Conclusions:** Hypertensive patients with non-specific headache should be reassured by their physicians because it does not seem to convey a negative impact on their prognosis over the long-term. However, they should be carefully evaluated because they may present a high-risk profile requiring a thorough treatment of their risk factors.

## III.2. INTRODUCTION

Hypertension is a major cardiovascular risk factors and its treatment is efficient at lowering the risk of cardiovascular events [1]. While hypertension is mostly a silent disease, it is frequently associated with headache or other neurologic disorders namely migraine and tension type headache [2,3].

The prognostic value of different subtype of headache, particularly migraine, on cardiovascular outcomes in the general population is still controversial [4]. When first described, headache was associated with malignant hypertension while antihypertensive treatment was not available [5]. In a modern era, headache remains a warning symptom but its prognostic significance remains largely unknown. This question is of importance since headache often represents a concern, both for the patient and for the physician, when associated with hypertension, particularly in the emergency department [6].

The aims of the present study were

- 1) to describe the characteristics and the clinical correlates of headache in a large cohort of hypertensive patients and
- 2) to test the prognostic value of this symptom for all-cause, cardiovascular, and stroke mortality. We took advantage of a large cohort of hypertensive patients recruited in the seventies with a detailed description of headache at baseline and followed for up to 30 years.

### III.3. METHODS

#### *III.3.1. PATIENTS*

The OLD-HTA Lyon's cohort has been previously described [7-9]. Briefly, from January 1969 to December 1976, 1963 patients visited the Cardiology Department at Louis Pradel Hospital (Lyon, France) for a work-up of their hypertension. Figure 1 shows the generation of the study cohort. Patients lost of follow-up or without any information regarding the presence and the characteristics of headache were excluded from the study. 1914 hypertensive patients were initially included in the present study. The study received ethical committee approval and informed consent was obtained from every patient.

#### *III.3.2. BASELINE WORK UP*

A special form was filled out for every patient. It included various morphometric characteristics, risk factors for cardiovascular events (smoking status, alcohol intake, salt consumption, etc.), history of cardiovascular disease, current medication, and symptoms.

The smoking status was based on current tobacco consumption or stopped less than 5 years ago. BP was measured with a manual sphygmomanometer in supine position. The considered systolic BP, diastolic BP, and pulse pressure (PP) were the averages of six measurements. Twelve-lead ECG was performed in the supine position. An ophtalmoscopic fundus examination of the right eye was performed after pharmacological pupil dilation to detect signs of hypertensive retinopathy. A classification of the hypertensive retinopathies was made by two trained cardiologists according to the four-grade classification of Keith, Wagener, and Barker largely used at that time [10].

An overnight fasting blood sample was drawn for hemogram and plasma measurements (electrolytes, creatinine, glucose, and total cholesterol). Diabetes was retrospectively defined by either a fasting glucose  $\geq 1.26$  g/L ( $\geq 7.9$  mmol/L) on two separate occasions or a current use of antidiabetic medication. The renal function was estimated using the Modification in Diet in Renal Disease (MDRD) formula.

Previous cardiovascular diseases (CVD) included history of heart failure (clinical or chest radiographic findings such as dyspnea, edema, cardiomegaly, or pulmonary congestion), coronary artery disease (clinical findings, such as angina pectoris or myocardial infarction, or Q wave on electrocardiogram), peripheral arterial disease (walking impairment or pain at rest), and stroke (clinical findings). Target organ damages were defined as follow: electrical left ventricular hypertrophy (LVH) in case of Sokolow index  $> 3.5$  mV, presence of albuminuria if  $> 200$  mg/day and hypertensive retinopathy (including all grades from 1 to 4 or only advanced retinopathy including grades 3 and 4) [2]. Malignant hypertension was defined according to the presence of grades 3 or 4 hypertensive retinopathy and diastolic BP  $> 130$  mmHg [2].

### *III.3.3. ASSESSMENT OF HEADACHE*

All patients were questioned at baseline by 2 trained physicians about their history of headaches. The first question was: “do you often experience headache?”. If the answer was “yes”, the patient was categorized as having headache and had to answer the following standardized items: 1) the localization of the headache (unilateral or bilateral), 2) the concomitant presence of other symptoms including nausea and vomiting, 3) the intensity of the headache (severe or mild) 4) the frequency of headache per week. Derived from the



international Headache Society (IHS) diagnostic criteria [3], the following classification of headaches was retained:

*Migraine*: inclusion criteria required at least 2 among the following three items: severe headache, unilateral, associated with nausea or vomiting; exclusion criteria mainly consisted in the presence of daily headache.

*Daily headache*: patients with daily symptoms

*Other headache*: patients with headache not included in the 2 previous categories

Hence, patients from our cohort were divided into 4 subgroups: no headache (NH), migraine (M), “daily headache” (DH) and “other headache” (OH).

### III.3.4. ASSESSMENT OF OUTCOMES

Deaths at thirty years of follow-up were obtained from the *Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP, a directory maintained by the Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques INSEE)*. All subjects not officially declared dead were considered to be alive at end of follow-up.

The end-points used in this study were all-cause deaths (cardiovascular and non-cardiovascular, including sudden death), cardiovascular deaths (from cerebrovascular disease, myocardial infarction, or heart failure) and stroke death as classified by the French national CépiDC (Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès) [11].

### *III.3.5. STATISTICAL ANALYSES*

Continuous variables with close to normal distributions were summarized as mean  $\pm$  standard deviation. Continuous variables with skewed distributions were summarized as median (interquartile range). Categorical variables were expressed as percentages.

Appropriate tests (ANOVA or  $\chi^2$ ) were used to compare the characteristics of different subgroups. 2 kinds of comparisons were performed according to: 1) the presence versus the absence of headache and 2) the 3 subtypes of headache defined above (DH, OH and M) as opposed to patients with no headache history (NH).

The predictors of headaches at baseline were assessed by multiple logistic regressions according to: i) the presence versus the absence of headache ii) the 3 subtypes of headache defined above (DH, OH and M) as opposed to patients with no headache history (NH).

The prognostic value of headache in terms of all-cause, cardiovascular and stroke deaths was first estimated by Kaplan-Meier survival curves (log-rank statistic) according to the same two modalities (presence versus absence and subtypes of headache). It was also tested by a multivariable cox regression ( $\chi^2$  statistic) using 2 models: model 1 was adjusted for age, sex, systolic BP, diastolic BP, diabetes, total cholesterol, smoking status, MDRD, antihypertensive treatment, previous cardiovascular disease, essential hypertension and body mass index; model 2 was adjusted for all variables used in model 1 plus hypertensive retinopathy, electrical LVH and albuminuria. Introducing a headache-by-time interaction into the multivariate Cox regression model tested the proportional hazards hypothesis. This

interaction was not statistically significant concerning all-cause or cardiovascular death at 30 years.

Two sensitivity analyses were repeated with the same Cox regression multivariable models excluding 59 patients who died during the first year of follow-up and also after exclusion of 93 patients with malignant hypertension.

The analyses used SPSS 20.0.0 program (SPSS, Chicago, USA). A *P* value <0.05 was considered for statistical significance.

## III.4. RESULTS

### *III.4.1. PATIENT BASELINE CHARACTERISTICS AND OUTCOMES*

The cohort was characterized by high BP levels and more than a fifth of patients had a previous cardiovascular disease (table 1). The most frequent etiologies were renal parenchymal disease (7.8%) and renal artery stenosis (3.7%). A history of headache was present in 55.6% (N=1064) of the whole cohort. They were more frequent in women, non-smokers and non-diabetics. Patients with headache had a more severe risk profile than patients without headache, in terms of BP levels, eGFR and hypertensive retinopathy (table 1); they were also characterized by a higher rate of secondary forms. Predefined headache subgroups were the followings: M (193 patients), DH (268 patients) and OH (603 patients) while 850 patients did not report any history of headache (NH). Age, gender, smoking status, systolic BP, diastolic BP and eGFR significantly differed between subgroups (Supplementary data, table S1). Again, the risk profile got worse with the increasing frequency of headache (DH) in comparison with the 2 other subgroups (M and OH).

Multiple regression analysis demonstrated that all headaches were predicted by gender (women), diastolic BP, the absence of diabetes, secondary hypertension and a trend for severe retinopathy (table 2). Analyzing in turn the 3 subgroups of headache demonstrated that all of them were associated with diastolic BP but only DH was a predictor of severe hypertensive retinopathy (table 2). DH remained also an independent predictor of severe hypertensive retinopathy (OR (Odds Ratio) 1.74 95% CI (95% Confidence Interval) [1.20-2.52], Supplementary data, Table S2) even after exclusion of patients with malignant hypertension (OR 2.05 95% CI [1.34-3.13]).

After a 30 year follow-up period, 1076 deaths occurred of whom 580 from cardiovascular cause including 97 acute strokes.

### *III.4.2. SURVIVAL ANALYSIS*

#### III.4.2.1. ACCORDIND TO THE PRESENCE/ABSENCE OF HEADACHE

As shown by Kaplan-Meier curves (Figure 2), after 30 years of follow-up, the survival rates decreased in hypertensive patients without headache both for all-cause ( $p=0.008$ ) and for cardiovascular mortality ( $p=0.044$ ). Considering stroke mortality, the two survival curves were rather similar ( $p=0.812$ , Figure 2).

In the multivariate Cox regression model 1, patients with headache in comparison with those without headache have a lower risk for all-cause mortality (hazard ratio 0.82; 95% CI [0.73-0.93]), for cardiovascular mortality (hazard ratio 0.80; 95% CI [0.68-0.95]), but not for stroke mortality (hazard ratio 1.00; 95% CI [0.70-1.43], table 3). In the multivariable Cox regression model 2, the results were quite similar (table 3).

#### III.4.2.2.ACCORDING TO THE FOUR HEADACHE SUBGROUPS (DH, M, OH, NH)

As shown by Kaplan-Meier curves (Figure 3), after 30 years of follow-up, patients with M and OH had a better outcome than those with DH for cardiovascular mortality ( $p=0.020$ ). The same trend was observed for all-cause mortality ( $p=0.036$ ). Conversely, the survival rates were superimposable for stroke mortality ( $p=0.635$ ). For a better readability, the survivals curves for patients with NH are not represented in figure 3. They were superimposable with

DH for all-cause and cardiovascular mortality ( $p=0.804$  and  $p=0.485$ , respectively). As a consequence, we observed also a worse prognostic for patients with NH in comparison to those with M (all-cause mortality,  $p=0.002$ ; cardiovascular mortality,  $p=0.098$ ) and OH (all-cause mortality,  $p=0.019$ ; cardiovascular mortality,  $p=0.007$ ). The curves of the four subgroups were superimposable for stroke mortality.

In the multivariate Cox regression model 1, we observed a better prognostic value for patients with DH than those with M and OH with respect to all-cause and cardiovascular mortality (table 3). In the multivariable Cox regression model 2 (further adjustment for hypertensive retinopathy, electrical LVH and albuminuria), the results were quite similar (table 3).

#### III.4.2.3. SENSITIVITY ANALYSES

After exclusion of the patients deceased during the first year of follow-up ( $N=59$ ), the prognostic value of headache in the 2 multivariate Cox regression models was similar to that found in the whole cohort: patients with headache in comparison with those without headache have a decreased risk for all-cause mortality, for cardiovascular mortality but not for stroke mortality in both models (Supplementary data, table S3). In the second sensitivity analysis excluding patients with criteria for malignant hypertension ( $N=93$ ), the results were quite similar using the 2 multivariate Cox regression models (Supplementary data, table S4).

### III.5. DISCUSSION

The present study was carried out on a large cohort of hypertensive individuals with a long follow-up and a detailed characterization of their headache. We observed a paradoxical significance of headache since it seems associated with a worse risk profile but, over the long term, it does not carry a poor prognostic significance. Thus, headache should be considered as a warning sign but not as a sign of poor prognosis over the long term provided that the patients are correctly cared.

Janeway was the first to describe the link between hypertension and headache in 1913 [5]. This classical symptom is probably the most popular one in relation to hypertension and the current hypertension guidelines still recommend questioning for headache during the work-up of an hypertensive patient [2]. However, the presence of headache has no practical consequence for the management of an hypertensive at the exception of hypertensive crisis associated with neurological signs in favor of hypertensive encephalopathy.

Classification of headache has changed over the past decades. The current classification proposed by the IHS [3] described different subtypes of headache: migraine, tension-type headache, cluster headache, other primary headaches and secondary headaches. Headaches attributed to arterial hypertension belong to secondary headache and different clinical settings are described: pheochromocytoma, hypertensive crisis with or without hypertensive encephalopathy, pre-eclampsia and eclampsia. In our cohort, some data used in the IHS classification were not available. We set-up a classification to differentiate as accurately as possible, the patients suffering from migraine (M), than those with frequent symptoms (DH) and the others (OH).

The first question is whether headache represents a marker of hypertension severity? Conflicting results have been obtained regarding the relationship between headache and BP level. Some studies did not find any relationship between BP and headache or tension-type headache [12,13] while others demonstrated a positive relation in hypertensive patients [14,15]. Concerning the specific situation of migraine, the association is also controversial with some positive [16-18] and other negative results [19]. Our study showed a positive association with diastolic BP and all types of headache even after extensive adjustment. In line with this result, randomized controlled trials have demonstrated a decrease of headache frequency with beta-blockers, thiazide diuretics, angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors [14,20,21]. Calcium channel blockers were the only class which did not demonstrate an improvement of this symptom [14]. The interpretation of this symptom is probably complex and modified by patient's knowledge of his BP levels [22].

In addition with the association with BP level, our study demonstrated that headache was associated with an increased prevalence of all grades and severe hypertensive retinopathy (64.1% and 16.2% respectively). Moreover, we observed an independent association of DH with this subclinical target organ damage even after exclusion of patients with supposed malignant hypertension. Since hypertensive retinopathy has recently showed its ability to predict stroke and other cardiovascular outcomes, our finding argue in favor of a fundus examination in hypertensive patients suffering from headache [23-26].

The second important question is whether headache carries a poor prognostic significance over the long term?



This question has been addressed in the general population, but not in hypertensive patients. In particular, a recent meta-analysis found a twofold increase risk of ischaemic stroke among people who have a history of migraine with aura. On the other hand, there was no association between migraine and myocardial infarction or death due to cardiovascular disease [27].

The prognostic value of headache in moderate to severe hypertensive patients has never been tested yet. We demonstrated in our large cohort with a very long follow-up that the presence of headaches was not associated with worse outcome as respect with all-cause and cardiovascular mortality in univariate and multivariate analysis; in fact headache seemed to carry a paradoxical protective effect and this was even true for the most symptomatic patients i.e. those belonging to the DH subgroup. Conversely, we did not find any association with stroke mortality, but for this endpoint the number of events was relatively low, precluding a firm conclusion. On a first viewpoint, this result regarding hard endpoints seems relatively surprising because patients with headache had at baseline higher BP and more frequently subclinical target organ damages (namely hypertensive retinopathy and altered renal function) than those without headache. One can suppose that headache was a warning symptom both for patients and physicians converting the “silent killer” in a symptomatic disease. We can speculate that patients were more tightly followed and also more aggressively treated for their hypertension or other risk factors albeit impossible to prove in the absence of any information concerning the temporal trends of BP and the use of medications. Another aspect is treatment compliance which is likely to be better in symptomatic hypertensive patients, particularly if antihypertensive treatment has a direct benefit on the relief of headache [21]. On the other hand, patients without headache with a “silent” disease might have been more reluctant to visit their physician than symptomatic

ones with less opportunity to achieve BP control [28,29].

### *Limits*

Some data currently used for the diagnosis of migraine by the IHS diagnostic criteria [3], were not assessed in the questionnaire (the presence of aura, the sensitivity to light or sound, the pulsing characteristic of the headache). This point may induce a misclassification of some patients in our different subgroups of headache. However, we observed the same trend for a protective effect for all subgroups of headache in comparison to patients without this symptom and it is likely that a reclassification of some patients from one subgroup of headache to another would not have changed this finding. Another limit is the absence of data regarding the frequency of visits and the achievement of BP control during the follow-up. Finally, we have no information regarding obstructive sleep apnea in our cohort, which could be a confounder explaining both headache and conveying a negative impact on cardiovascular prognosis [30]. Yet, because of this negative impact, the presence of these sleep apneas would have weakened the “protective” effect of headache.

### III.6. CONCLUSIONS

In moderate to severe hypertensive subjects, our results demonstrate that headache is more frequently associated with high BP level and a greater frequency of subclinical target organ damages namely hypertensive retinopathy. Recent guidelines did not propose a systematic screening of hypertensive retinopathy in all hypertensive patients [2]. This screening seems probably appropriate in those with headache to stratify their risk profile.

Specific subtypes of headache (migraine or tension-type headache) must be carefully identified and referred to specialist to start appropriate treatment. Hypertensive patients with non-specific headache should be reassured by their physicians because their long-term prognostic is not worse than that of patients without this symptom. The fact that the killer is no more silent is probably a strong reason to motivate both the physician and the patients to control BP.

### III.7. REFERENCES

- [1]. Mancia G. Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present and future. *Am J Cardiol.* 2007;100:3J-9J.
- [2] 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013;31:1925-1938.
- [3] The International Classification of Headache Disorders: 2<sup>nd</sup> edition. *Cephalalgia* 2004;24 Suppl 1:9–160.
- [4]. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009;339:b3914.
- [5] Janeway TC. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 1913; 12:755-798.
- [6]. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive Urgencies and Emergencies. Prevalence and Clinical Presentation. *Hypertension.* 1996;27:144–147.
- [7] Courand PY, Milon H, Gustin MP, Froment A, Bricca G, Lantelme P. Effect modification of aortic atheroma on the prognostic value of heart rate in hypertension. *J Hypertens.* 2013;31:484-491.
- [8] Courand PY, Milon H, Bricca G, Khettab F, Lantelme P. Diastolic blood pressure, aortic atheroma, and prognosis in hypertension: new insights into a complex association. *Atherosclerosis.* 2014;233:300-306.

- [9] Courand PY, Jenck S, Bricca G, Milon H, Lantelme P. R wave in aVL lead: an outstanding ECG index in hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:1317-1325.
- [10] Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*. 1974; 268:336-345.
- [11] Pavillon G, Laurent F. Certification et classification des causes de décès. *BEH*. 2003;30-31:134-138.
- [12]. Weiss NS. Relation of high blood pressure to headache, epistaxis, and selected other symptoms. The United States Health Examination Survey of Adults. *N Engl J Med*. 1972;287:190-194.
- [13]. Bensenor IJ, Lotufo PA, Mion D, Martins MA. Blood pressure behavior in chronic daily headache. *Cephalalgia*. 2002;22:190-194.
- [14]. Cooper WD, Glover DR, Hormbrey JM, Kimber GR. Headache and blood pressure : evidence of a close relation-ship. *J Hum Hypertens*. 1989;3:41-44.
- [15]. Bulpitt CJ, Dollery CT, Carne S. Change in symptoms of hypertensive patients after referral to hospital clinic. *Br Heart J*. 1976;38:121-128.
- [16]. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology*. 2010;74:628-635.
- [17]. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005;64:614-620.

- [18]. Entonen AH, Suominen SB, Korkeila K, Mäntyselkä PT, Sillanmäki LH, Ojanlatva A, et al. Migraine predicts hypertension--a cohort study of the Finnish working-age population. *Eur J Public Health*. 2014;24:244-248.
- [19]. Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Fuchs FD. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. *J Hypertens*. 2002;20:1303-1306.
- [20]. Hansson L, Smith DH, Reeves R, Lapuerta P. Headache in mild-to-moderate hypertension and its reduction by irbesartan therapy. *Arch Intern Med*. 2000;160:1654-1658.
- [21]. Law M, Morris JK, Jordan R, Wald N. Headaches and the treatment of blood pressure: results from a meta-analysis of 94 randomized placebo-controlled trials with 24,000 participants. *Circulation*. 2005;112:2301-2306.
- [22]. Stewart McD G. Headache and hypertension. *Lancet*. 1953;1:1261-1266.
- [23]. Mitchell P, Wang JJ, Wong TY, Smith W, Klein R, Leeder SR. Retinal microvascular signs and risk of stroke and stroke mortality. *Neurology*. 2005;65:1005–1009.
- [24]. Witt N, Wong TY, Hughes AD, Chaturvedi N, Klein BE, Evans R et al. Abnormalities of retinal microvascular structure and risk of mortality from ischemic heart disease and stroke. *Hypertension*. 2006;47:975–981.
- [25]. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet*. 2001;358:1134–1140.

- [26]. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA*. 2002;288:67–74.
- [27]. Rose KM, Wong TY, Carson AP, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR. Migraine and retinal microvascular abnormalities: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*. 2007;68:1694-1700.
- [28]. Redfern J, Menzies M, Briffa T, Freedman SB. Impact of medical consultation frequency on modifiable risk factors and medications at 12 months after acute coronary syndrome in the CHOICE randomised controlled trial. *Int J Cardiol*. 2010;145:481-486.
- [29]. Godwin M, Birtwhistle R, Seguin R, Lam M, Casson I, Delva D, MacDonald S. Effectiveness of a protocol-based strategy for achieving better blood pressure control in general practice. *Fam Pract*. 2010;27:55-61.
- [30]. Russell MB, Kristiansen HA, Kværner KJ. Headache in sleep apnea syndrome: epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia*. 2014;34:752-755.

III.8. APPENDICES

Figure 1. A flowchart summarizing the generation of the study cohort

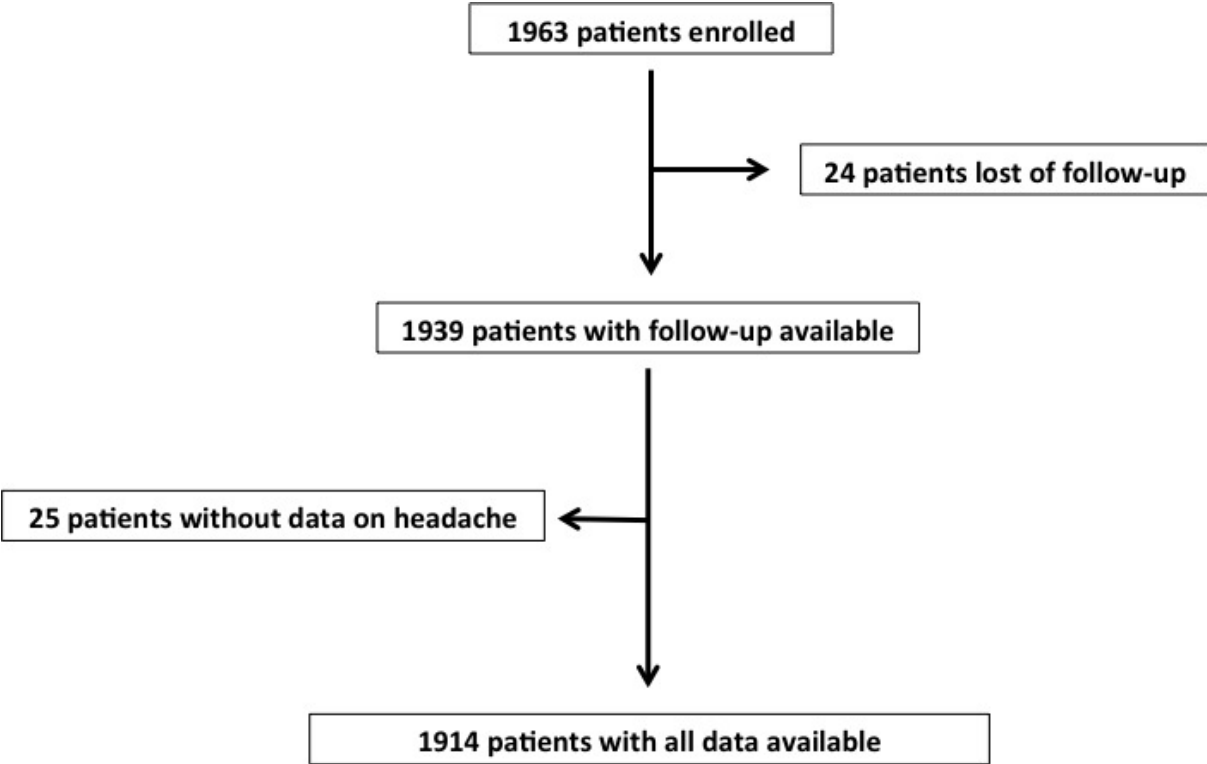




Figure 2. Survival curves relative to the presence or absence of headache in the entire cohort (N=1914, p for log-rank).

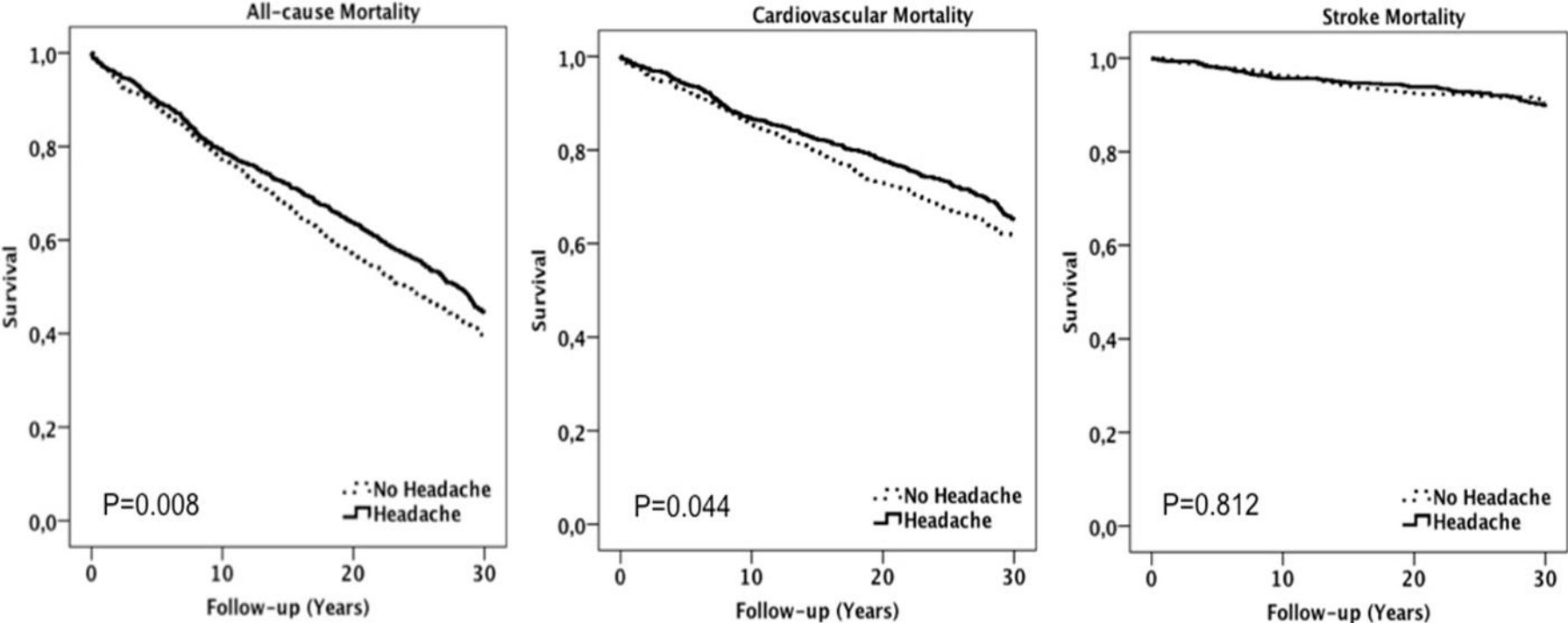
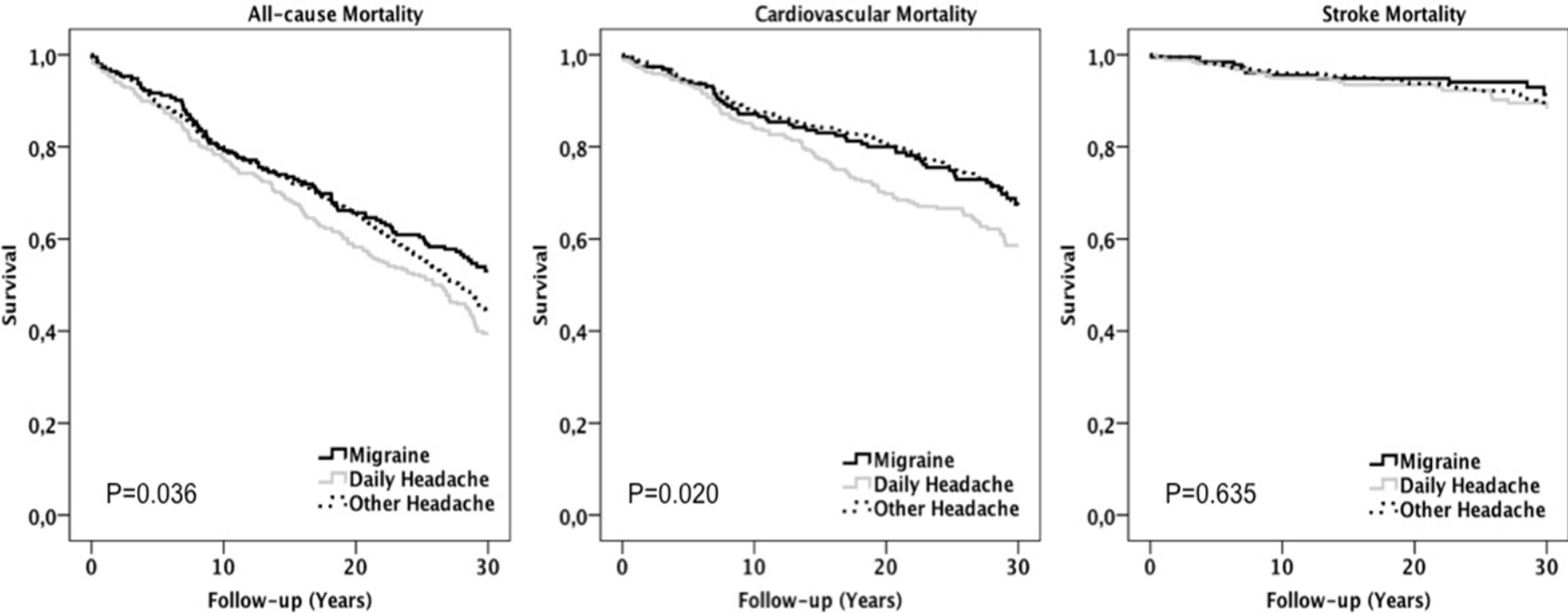


Figure 3. Survival curves relative to the subtypes of headache (N=1064, p for log-rank)



**Table 1. Baseline characteristics of the whole cohort and according to the presence of headache**

Characteristics	All N=1914	No headache N=850	Headache N=1064	p values
<i>Demographic</i>				
Mean age (Years)	45.1 ± 13.4	45.3 ± 14.4	45.0 ± 12.5	0.610
Ratio women / men	39.3 / 60.7	30.0 / 70.0	46.8 / 53.2	<0.001
Current smoking (%)	48.6	52.1	45.8	0.006
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.8 (22.3-27.7)	25.0 (22.5-28.1)	24.7 (22.2-27.5)	0.018
<i>Cardiac</i>				
SBP (mm Hg)	175 (156-200)	172 (152-197)	177 (160-202)	<0.001
DBP (mm Hg)	104 ± 20	101 ± 21	107 ± 20	<0.001
PP (mm Hg)	72 (60-88)	74 (60-88)	72 (60-88)	0.640
<i>Target Organ Damages</i>				
ECG LVH (%)	19.4	18.0	20.5	0.192
Albuminuria (%)	11.8	10.5	12.9	0.100
Hypertensive Retinopathy (%)				
All Grades	61.0	57.1	64.1	0.002
Grades III-IV	13.9	11.1	16.2	<0.001
<i>Medical history</i>				
Diabetes (%)	13.4	15.4	11.7	0.019
History of heart failure (%)	10.4	10.2	10.5	0.836
Coronary disease *(%)	6.1	5.2	6.8	0.147
Peripheral artery disease (%)	2.7	2.9	2.4	0.502
Previous stroke (%)	8.4	8.8	8.1	0.562
Antihypertensive treatment (%)	46.6	46.1	46.9	0.734

<i>Aetiologies (%)</i>				
Essential hypertension	81.6	84.9	78.9	0.001
Renal artery stenosis	3.7	2.6	4.6	0.020
Primary aldosteronism	2.0	1.8	2.3	0.450
Renal parenchymal disease	7.8	6.4	9.0	0.031
Pheochromocytoma	1.0	1.1	1.0	0.766
Aortic coarctation	1.7	1.8	1.6	0.777
Miscellaneous	2.1	1.5	2.6	0.049
<i>Biochemical</i>				
eGFR (mL/min)	82.4 (66.4-98.7)	84.4 (66.4-101.0)	81.0 (66.4-96.9)	0.029
Total cholesterol (g/L)	2.20 (2.00-2.50)	2.20 (1.90-2.50)	2.20 (2.00-2.50)	0.205

Data are mean  $\pm$  SD or median (inter-quartile range) unless otherwise stated.

BMI=body-mass index; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; PP=pulse pressure; eGFR=estimated glomerular filtration rate. \* excepting heart failure. P values indicate significance levels between groups.

**Table 2. Multivariable Logistic Regression Analysis**

Variables	Headache (All)		Migraine		"Daily Headache"		"Other Headache"	
	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
Gender (Women)	2.09 [1.72-2.54]	<0.001	4.07 [2.94-5.64]	<0.001	1.57 [1.21-2.05]	0.001	NS	NS
SBP + 10 mmHg	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
DBP + 10 mmHg	1.13 [1.08-1.18]	<0.001	1.12 [1.04-1.20]	0.004	1.10 [1.03-1.17]	0.007	1.05 [1.00-1.10]	0.034
BMI	NS	NS	0.97 [0.93-1.00]	0.049	NS	NS	NS	NS
Diabetes	0.64 [0.48-0.84]	0.001	NS	NS	NS	NS	0.62 [0.46-0.85]	0.003
Retinopathy (Yes)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Retinopathy (III-IV)	1.32 [0.98-1.79]	0.072	NS	NS	1.76 [1.23-2.52]	0.002	NS	NS
Primary Hypertension	0.77 [0.60-0.99]	0.046	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Smokers (Yes)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

BMI: Body Mass Index; DBP: Diastolic Blood Pressure; OR: Odd Ratios; 95% CI: 95% Confidence Interval; SBP: Systolic Blood Pressure.

**Table 3: Cox regression model, multivariate analysis, 30 years of follow-up (N=1848).**

	All-cause death		Cardiovascular death		Stroke death	
	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P
Model 1, Two subgroups Analysis						
Headache (Yes vs. No)	0.82 [0.73-0.93]	0.002	0.80 [0.68-0.95]	0.011	1.00 [0.70-1.43]	0.993
Model 1, Four subgroups Analysis						
Daily Headache vs. Other Headache	0.73 [0.61-0.87]	<0.001	0.73 [0.57-0.93]	0.010	0.84 [0.51-1.40]	0.506
Daily Headache vs. Migraine	0.85 [0.65-1.11]	0.230	0.78 [0.55-1.10]	0.154	0.95 [0.46-1.98]	0.894
Daily Headache vs. No Headache	0.73 [0.61-0.87]	<0.001	0.73 [0.57-0.93]	0.010	0.84 [0.51-1.40]	0.506
Migraine vs. Other Headache	0.98 [0.77-1.25]	0.865	1.12 [0.82-1.54]	0.485	0.78 [0.40-1.53]	0.469
Migraine vs. No Headache	0.85 [0.67-1.08]	0.178	0.93 [0.69-1.27]	0.659	0.89 [0.46-1.72]	0.721
Other Headache vs. No Headache	0.87 [0.75-1.00]	0.052	0.83 [0.68-1.02]	0.073	1.14 [0.76-1.71]	0.542
Model 2, Two subgroups Analysis						
Headache (Yes vs. No)	0.83 [0.73-0.94]	0.003	0.82 [0.69-0.98]	0.026	1.07 [0.74-1.55]	0.707
Model 2, Four subgroups Analysis						
Daily Headache vs. Other Headache	0.81 [0.66-0.98]	0.034	0.83 [0.63-1.09]	0.175	0.74 [0.44-1.24]	0.249
Daily Headache vs. Migraine	0.78 [0.59-1.02]	0.070	0.70 [0.49-1.00]	0.052	0.92 [0.44-1.93]	0.821
Daily Headache vs. No Headache	0.71 [0.59-0.85]	<0.001	0.70 [0.55-0.91]	0.006	0.90 [0.54-1.50]	0.683
Migraine vs. Other Headache	1.04 [0.81-1.34]	0.751	1.19 [0.85-1.65]	0.310	0.80 [0.41-1.58]	0.521
Migraine vs. No Headache	0.91 [0.71-1.17]	0.460	1.01 [0.73-1.39]	0.973	0.98 [0.50-1.93]	0.950
Other Headache vs. No Headache	0.88 [0.76-1.01]	0.077	0.85 [0.69-1.04]	0.117	1.22 [0.80-1.86]	0.350

Model 1 adjusted for age, sex, systolic BP, diastolic BP, diabetes, total cholesterol, smoking status, MDRD, antihypertensive treatment, previous cardiovascular disease, primary hypertension and body mass index; Model 2 adjusted for the same variables and hypertensive retinopathy, electrical LVH and albuminuria.

HR: Hazard Ratios; 95% CI: 95% Confidence Interval

### III.9. Supplementary data

**Table S1. Baseline characteristics according to subtypes of headache**

Characteristics	Migraine N=193	Daily Headache N=268	Other Headache N=603	p values
<i>Demographic</i>				
Mean age (Years)	43.6 ± 11.5	47.4 ± 12.4	44.3 ± 12.7	0.001
Ratio women / men	69.9 / 30.1	47.4 / 52.6	39.1 / 60.9	<0.001
Current smoking (%)	30.4	47.4	49.6	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.8 (20.9-27.4)	25.3 (22.8-28.1)	24.8 (22.3-27.4)	0.004
<i>Cardiac</i>				
SBP (mm Hg)	181 (164-204)	180 (162-207)	175 (157-197)	0.023
DBP (mm Hg)	108 ± 19	109 ± 21	105 ± 20	0.042
PP (mm Hg)	70 (60-88)	75 (60-90)	70 (60-88)	0.328
<i>Target Organ Damages</i>				
ECG LVH (%)	16.5	20.1	21.3	0.342
Albuminuria (%)	11.0	15.3	12.5	0.351
Hypertensive Retinopathy (%)				
All Grades	63.7	68.7	62.2	0.184
Grades III-IV	14.5	22.0	14.1	0.042
<i>Aetiologies (%)</i>				
Essential hypertension	80.8	77.2	78.9	0.646
Renal artery stenosis	4.7	6.0	4.0	0.433
Primary aldosteronism	1.6	2.2	2.5	0.749
Renal parenchymal disease	9.3	8.6	9.1	0.955

Pheochromocytoma	0.5	1.5	1.0	0.588
Aortic coarctation	0.0	1.5	2.2	0.114
Miscellaneous	3.1	3.0	2.5	0.859
<hr/>				
<i>Medical history</i>				
Diabetes (%)	11.9	14.6	10.4	0.221
History of heart failure (%)	11.4	11.6	9.8	0.665
Coronary disease *(%)	5.2	10.4	5.6	0.021
Peripheral artery disease (%)	1.6	3.0	2.5	0.614
Previous stroke (%)	5.2	10.4	8.0	0.121
Antihypertensive treatment (%)	49.2	52.6	43.6	0.038
<hr/>				
<i>Biochemical</i>				
eGFR (mL/min)	81.3 (67.4-98.3)	76.9 (60.4-93.6)	82.9 (68.4-97.4)	0.011
Total cholesterol (g/L)	2.20 (1.90-2.40)	2.22 (2.00-2.50)	2.20 (2.00-2.50)	0.139
<hr/>				

Data are mean  $\pm$  SD or median (inter-quartile range) unless otherwise stated.

BMI=body-mass index; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; PP=pulse pressure; eGFR=estimated glomerular filtration rate, bpm=beats per minute. \* excepting heart failure. P values indicate significance levels between tertiles.



**Table S2. Multivariable Logistic Regression analysis to detect Hypertensive Retinopathy**

Variables	All Grades		Grades III-IV	
	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
Gender (Women)	NS	NS	0.72 [0.50-1.03]	0.074
SBP + 10 mmHg	NS	NS	NS	NS
DBP + 10 mmHg	1.49 [1.42-1.55]	<0.001	1.56 [1.48-1.65]	<0.001
BMI	1.04 [1.01-1.06]	0.005	0.95 [0.92-0.99]	0.007
Smokers	1.30 [1.06-1.60]	0.011	1.59 [1.12-2.25]	0.009
Diabetes	NS	NS	2.37 [1.63-3.44]	<0.001
Primary Hypertension	0.73 [0.55-0.97]	0.031	0.50 [0.36-0.70]	<0.001
Headache (All)	NS	NS	NS	NS
Migraine	NS	NS	NS	NS
Daily Headache	NS	NS	1.74 [1.20-2.52]	0.004
Others Headache	NS	NS	NS	NS

BMI: Body Mass Index; DBP: Diastolic Blood Pressure; OR: Odd Ratios; 95% CI: 95% Confidence Interval; SBP: Systolic Blood Pressure.

**Table S3. Cox regression model, multivariate analysis, 30 years of follow-up after exclusion of patients deceased during the first year of follow-up (N=1789)**

	All-cause death		Cardiovascular death		Stroke death	
	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P
<b>Model 1</b>						
Headache (Yes vs. No)	0.83[0.73-0.94]	0.004	0.82[0.69-0.97]	0.024	0.96[0.66-1.39]	0.822
Daily Headache vs. Other Headache	0.83[0.68-1.01]	0.061	0.89[0.68-1.17]	0.411	0.70[0.41-1.21]	0.203
Daily Headache vs. Migraine	0.86[0.65-1.13]	0.275	0.83[0.58-1.19]	0.310	0.95[0.44-2.04]	0.887
Daily Headache vs. No Headache	0.73[0.60-0.88]	0.001	0.75[0.58-0.96]	0.023	0.78[0.46-1.33]	0.364
Migraine vs. Other Headache	0.97[0.75-1.25]	0.783	1.08[0.77-1.51]	0.677	0.74[0.37-1.50]	0.406
Migraine vs. No Headache	0.85[0.66-1.09]	0.193	0.90[0.65-1.25]	0.533	0.83[0.41-1.66]	0.597
Other Headache vs. No Headache	0.88[0.76-1.02]	0.087	0.84[0.68-1.03]	0.096	1.12[0.74-1.70]	0.605
<b>Model 2</b>						
Headache (Yes vs. No)	0.82[0.72-0.94]	0.004	0.83[0.70-1.00]	0.050	1.02[0.70-1.49]	0.936
Daily Headache vs. Other Headache	0.79[0.64-0.97]	0.026	0.84[0.64-1.11]	0.226	0.70[0.40-1.21]	0.197
Daily Headache vs. Migraine	0.77[0.57-1.03]	0.078	0.74[0.50-1.08]	0.11"	0.92[0.42-2.00]	0.828
Daily Headache vs. No Headache	0.70 [0.58-0.85]	<0.001	0.72[0.55-0.94]	0.014	0.83[0.48-1.41]	0.482
Migraine vs. Other Headache	1.03[0.79-1.34]	0.847	1.14[0.81-1.62]	0.453	0.76[0.38-1.55]	0.450
Migraine vs. No Headache	0.90[0.70-1.16]	0.425	0.98 [0.70-1.37]	0.893	0.90[0.44-1.83]	0.770
Other Headache vs. No Headache	0.88[0.75-1.02]	0.081	0.86[0.69-1.06]	0.156	1.18[0.77-1.82]	0.444

Model 1 adjusted for age, sex, systolic BP, diastolic BP, diabetes, total cholesterol, smoking status, MDRD, antihypertensive treatment, previous cardiovascular disease, primary hypertension and body mass index; Model 2 adjusted for the same variables and hypertensive retinopathy, electrical LVH and albuminuria.

HR: Hazard Ratios; 95% CI: 95% Confidence Interval.

**Table S4. Cox regression model, multivariate analysis, 30 years of follow-up after exclusion of patients with criteria for malignant hypertension (N=1755)**

	All-cause death		Cardiovascular death		Stroke death	
	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P
<b>Model 1</b>						
Headache (Yes vs. No)	0.83[0.73-0.94]	0.004	0.82[0.69-0.97]	0.024	0.96[0.66-1.39]	0.822
Daily Headache vs. Other Headache	0.82[0.67-1.01]	0.056	0.85[0.65-1.13]	0.259	0.66[0.38-1.17]	0.155
Daily Headache vs. Migraine	0.83[0.63-1.10]	0.186	0.76[0.53-1.09]	0.137	0.78[0.37-1.67]	0.523
Daily Headache vs. No Headache	0.73[0.60-0.88]	0.001	0.71[0.55-0.92]	0.009	0.79[0.46-1.36]	0.393
Migraine vs. Other Headache	0.99[0.77-1.28]	0.926	1.12[0.80-1.56]	0.512	0.85[0.43-1.68]	0.636
Migraine vs. No Headache	0.88[0.69-1.13]	0.306	0.93[0.68-1.28]	0.662	1.01[0.51-1.99]	0.979
Other Headache vs. No Headache	0.89[0.76-1.03]	0.126	0.83[0.68-1.03]	0.090	1.19[0.78-1.83]	0.425
<b>Model 2</b>						
Headache (Yes vs. No)	0.83[0.73-0.96]	0.009	0.82[0.68-0.98]	0.033	1.10[0.75-1.63]	0.624
Daily Headache vs. Other Headache	0.76[0.61-0.94]	0.012	0.77[0.58-1.03]	0.082	0.64[0.36-1.13]	0.124
Daily Headache vs. Migraine	0.73[0.54-0.97]	0.031	0.65[0.44-0.94]	0.022	0.74[0.34-1.59]	0.439
Daily Headache vs. No Headache	0.68[0.56-0.84]	<0.001	0.67[0.51-0.88]	0.003	0.83[0.47-1.45]	0.505
Migraine vs. Other Headache	1.05[0.80-1.37]	0.732	1.20[0.85-1.69]	0.305	0.87[0.44-1.72]	0.679
Migraine vs. No Headache	0.94[0.73-1.22]	0.656	1.04[0.75-1.44]	0.838	1.12[0.56-2.23]	0.746
Other Headache vs. No Headache	0.90[0.77-1.05]	0.188	0.87[0.70-1.08]	0.194	1.30[0.83-2.01]	0.249

HR: Hazard Ratios; 95% CI: 95% Confidence Interval.

## IV. DISCUSSION GENERALE

Ce travail nous a permis de montrer que les céphalées dans l'hypertension artérielle semblent être paradoxalement un facteur de bon pronostic.

Les caractéristiques des 1914 patients de notre cohorte sont des patients âgés en moyenne de 45,1 ans, fumeurs à 48,6%, avec des chiffres tensionnels moyens à 175/104 et une rétinopathie dans 61% des cas, de grade III ou IV dans 13.9% des cas. Ceci constitue donc une base de travail incluant un nombre important de patients, qui sont des hypertendus sévères, ce qui fait la force de notre étude.

Nous avons pu démontrer que les céphalalgiques hypertendus présentaient un meilleur pronostic en terme de mortalité cardio-vasculaire et mortalité toute cause, et ce indépendamment du niveau tensionnel. Après ajustement sur les principaux facteurs confondants selon le modèle de Cox, les patients ayant des céphalées avaient un risque moins important de décès toutes causes (RR 0.82 ; IC 95% [0.73-0.93]), de décès cardio-vasculaires (RR 0.80 ; IC 95% [0.68-0.95]), mais pas de décès par AVC (RR 1.00 ; IC 95% [0.70-1.43]).

Dans notre cohorte la prévalence des céphalées était de 56%, avec respectivement 10% pour les migraines, 14% pour les céphalées de tension quotidiennes et 32% pour les autres céphalées. Pour l'ensemble des céphalées, les données de la littérature retrouvent une prévalence plus importante que dans notre cohorte, de 96% mais avec une définition moins restrictive des céphalées, incluant des épisodes uniques de céphalées au cours de la vie [22]. Les études sur la prévalence des migraines au cours de la vie retrouvent des données similaires avec une prévalence entre 10 à 12% [37, 38, 39]. Pour les céphalées de tension quotidienne, les études décrivent une prévalence moyenne plus basse de l'ordre de 3% [36]. Cirillo et al. ont montré en 1999 que les patients céphalalgiques avaient une prévalence

d'HTA plus importante que dans la population contrôle et ce indépendamment du sexe, de l'âge et du poids [40].

Parmi les patients céphalalgiques, le pronostic était significativement meilleur chez les patients souffrant de céphalées de tension quotidienne pour la mortalité toutes causes et cardio-vasculaires par rapport aux autres céphalées (RR 0.73 ; IC 95% [0.61-0.87] ; RR 0.73 ; IC 95% [0.57-0.93] respectivement). Nous avons également observé la même tendance mais de façon non significative en comparaison des patients migraineux (RR 0.85 ; IC 95% [0.65-1.11] ; RR 0.78 ; IC 95% [0.55-1.10] respectivement).

Nous émettons plusieurs hypothèses pour expliquer le bon pronostic des patients hypertendus céphalalgiques.

Tout d'abord, les praticiens auront tendance à traiter un hypertendu, symptomatique présentant des céphalées plus précocément qu'un patient non symptomatique ce qui réduirait le temps d'inertie.

De plus, les patients céphalalgiques pourraient consulter plus fréquemment un médecin devant un point d'appel clinique, ce qui amènerait au dépistage plus précoce de l'HTA. De ce fait, les patients seraient mieux suivis et cela permettrait d'adapter au fur et à mesure de l'évolution de leur maladie hypertensive le traitement anti-hypertenseurs et de favoriser leur observance. On peut également supposer que les patients souffrant de céphalées seraient plus à même de respecter des règles hygiéno-diététiques comme la consommation modérée d'alcool ou bien de sel. En effet les dernières données de l'étude DASH tendent à montrer qu'une consommation importante de sel favoriserait la migraine, d'où une amélioration des symptômes avec une alimentation hyposodée [41].

Une autre hypothèse, pour laquelle nous ne disposons pas de données de la littérature, pourrait être que les patients hypertendus céphalalgiques, présentent une vasoconstriction plus importante d'où les céphalées, et pourraient donc avoir une meilleure réponse au traitement anti-hypertenseur.

La surmortalité observée chez les patients hypertendus présentant des migraines pourrait s'expliquer par le fait que la migraine pourrait être un facteur de risque cardio-vasculaire, retrouvé dans un certains nombres d'études [42-48]

### *Limites.*

Tout d'abord, la classification des céphalées pourrait induire des erreurs dans le classement des patients en différents sous-groupes. En effet, nous nous sommes basés sur l'auto-questionnaire rempli par les patients lors de leur première consultation pour HTA, entre 1970 et 1973. Cependant tous les critères utilisés par l'IHS n'étaient pas présents dans l'auto-questionnaire, en particulier il n'y avait pas de renseignements sur le caractère pulsatile des céphalées, des signes d'accompagnements comme la phonophobie ou la photophobie ou bien encore la présence d'aura migraineuse. Cependant, en reprenant les nombreuses études sur le sujet, beaucoup n'employaient pas les critères de l'IHS et un antécédent unique d'épisode migraineux suffisait à classer le patient dans le groupe migraineux et les différentes céphalées n'étaient pas toujours bien caractérisées. Pour essayer d'être le plus rigoureux possible nous avons créé un score prédictif permettant de constituer trois groupes : les migraines, les céphalées de tension et les autres migraines.

Ensuite, le faible nombre d'évènements de type mortalité par AVC pourrait expliquer l'absence de différence en terme de mortalité cérébro-vasculaire chez les patients céphalalgiques par rapport ou non céphalalgiques.

### *Perspectives :*

La présence de céphalées semble donc un critère clinique pertinent pour la prise en charge du patient hypertendu. Des études complémentaires pourraient être lancées en incluant des patients hypertendus et en classifiant les céphalées selon la classification de l'IHS, afin d'être plus précis. Si les résultats se confirment, un auto-questionnaire pourrait être conçu pour les patients consultant pour céphalées afin de stratifier leur pronostic en différenciant les céphalées liées à l'HTA des céphalées migraineuses. Ainsi les patients pourraient être

réorientés vers un neurologue et éviter la surconsommation d'antalgique et d'AINS qui peuvent favoriser à leur tour des formes sévères d'HTA. Même si le fond d'œil n'est actuellement pas recommandé de manière systématique par les sociétés savantes, cela pourrait être un outil important dans la stratification du risque cardio-vasculaire des patients hypertendus. En effet même si Rose et al ont montré qu'il existait une augmentation significative du risque de rétinopathie chez les patients migraineux sans aura [49], des signes de rétinopathie sévère grade III ou IV doivent être discriminants pour évaluer le retentissement viscéral de l'HTA.

Les patients présentant des céphalées non spécifiques ne semblent pas présenter un sur risque de mortalité. Ils nécessitent un suivi régulier au même titre que les autres patients hypertendus. Ce symptôme doit être identifié compte-tenu de son association avec certains éléments cliniques (pression artérielle diastolique, rétinopathie hypertensive) mais ne doit pas conduire à une inquiétude du médecin et de son patient.

## V. CONCLUSIONS



Nom, prénom du candidat : SERRAILLE Michaël

### CONCLUSIONS

La valeur prédictive en terme de mortalité cardiovasculaire des différents types de céphalées, en particulier des migraines, dans la population générale est très controversée. Nous avons étudié la signification pronostique à trente ans des céphalées classées en trois sous-groupes - migraines, céphalées quotidiennes et autres céphalées - dans une cohorte de 1914 patients hypertendus, en terme de mortalité toute cause et cardio-vasculaire.

En analyse multivariée, les facteurs associés à la présence de céphalées quel que soient leurs types, sont le sexe féminin, une Pression Artérielle Diastolique élevée, l'absence de diabète, les hypertensions secondaires ainsi qu'une tendance pour les rétinopathies sévères. Après trente ans de suivi, nous avons observé 1076 décès dont 580 d'origine cardio-vasculaire et 97 par accident vasculaire cérébral (AVC).

Après ajustement sur les principaux facteurs confondants selon le modèle de Cox, les patients ayant des céphalées, avaient un risque moins important de décès toutes causes (RR 0.82 ; IC 95% [0.73-0.93]), de décès cardio-vasculaires (RR 0.80 ; IC 95% [0.68-0.95]), mais pas de décès par AVC (RR 1.00 ; IC 95% [0.70-1.43]).

Parmi les patients céphalalgiques, le pronostic était meilleur chez les patients souffrant de céphalées de tension quotidienne pour la mortalité toutes causes et cardio-vasculaires par rapport aux patients migralneux (RR 0.85 ; IC 95% [0.65-1.11] ; RR 0.78 ; IC 95% [0.55-1.10] respectivement) et ceux présentant d'autres céphalées (RR 0.73 ; IC 95% [0.61-0.87] ; RR 0.73 ; IC 95% [0.57-0.93] respectivement).

Au total, les patients hypertendus ayant des céphalées ont plutôt une présentation clinique plus sévère mais sans que cela ne paraisse affecter le pronostic à long terme. Il semble donc important de continuer à recueillir ce symptôme lors de l'interrogatoire et de discuter la réalisation d'un fond d'œil dans ce contexte.



Le Président de la thèse,  
Nom et Prénom du Président  
Signature **LANTIERIS**

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le **31 MARS 2015**

VU :  
Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Lyon-Est



Professeur Jérôme ETIENNE

VU :  
Pour Le Président de l'Université



Professeur François-Noël GILLY



## VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. Authors/Task Force Membres, Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K., Redon J, Zanchetti A, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension : The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013 Jul;34(28):2159-2219
- [2]. Asmar R. Blood pressure. Regulation and epidemiology. Standard measures and values. *NephrolTher.* 2007 Jul; 3(4):163-184
- [3]. Blacher J, Halimi J-M, Hanon O, Mourad J-J, Pathak A, Schnebert B, et al. Management of arterial hypertension in adults : 2013 guidelines of the French Society of Arteriel Hypertension. *Ann CardiolAngéiologie.* 2013 Jun;62(3):132-138
- [4]. Lantelme P. Blood pressure control: time for action. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009 Jun-Jul;102(6-7):465-7.
- [5]. HAS/Service des recommandations professionnelles. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle – Actualisation 2005. 2005 Jul
- [6]. Weiss NS. Relation of high blood pressure to headache, epistaxis, and delected other symptoms. The United States Health Examination Survey of Adults. *N Engl J Med.* 1972;287(13):190-194
- [7]. Cortelli P, Grimaldi D, Guaraldi P, Pierangeli G. Headache and hypertension.*Neurol Sci.* 2004 Oct;25Suppl 3:S132-4.
- [8]. Cooper WD, Glover DR, Hormbrey JM, Kimber GR. Headache and blood pressure : evidence of a close relation-ship. *J Human Hypertens.* 1989;3(1):41-44
- [9]. Gobel H, Petersen-Braun M, Soyka D. The epidemiology of headache in Germany : a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of International Headache Society. *Cephalalgia.* 1994;14:97-106

- [10]. Ferrari MD. Migraine. Lancet. 1998 Apr 4;351(9108):1043-51.
- [11]. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia. 1988;8(Suppl.7):1-96
- [12]. The International Classification of Headache Disorders, 2<sup>nd</sup> Edn. Cephalalgia. 2004;24(Suppl 1):107-113
- [13]. Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew N. Classification of daily and near-daily headaches in the headaches clinic : proposed revisions to the HIS criteria. Headache. 1994;34:1-7
- [14]. Silberstein SD. Tension-type headaches. Headache. 1994 Sep;34(8):S2-7.
- [15]. Roh JK, Kim JS, Ahn YO. Epidemiologic and clinical characteristics of migraine and tension-type headache in Korea. Headache. 1998;38:356-365
- [16]. Metchouff-Cimarelli L, Challan-Belval A. L'ECN en Fiches Neurologie. Ellipses. 2008 ;178
- [17]. Bensenor IJ, Lotufo PA, Mion D, Martins MA. Blood pressure behavior in chronic daily headache. Cephalalgia. 2002;22(3):190-194
- [18]. Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Fuchs FD. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. J Hypertens 2002;20:1303-1306.
- [19]. Janeway TC. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. Arch Intern Med. 1913; 12:755-798
- [20]. Stewart McD G. Headache and hypertension. Lancet. 1953;1:1261-1266
- [21]. Walters WE. Headache and blood pressure in the community. Br Med J. 1971;1(741):142-143

- [22] Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-1157.
- [23]. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology*. 2010 Feb 23;74(8):628-35.
- [24]. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):614-20.
- [25]. Entonen AH, Suominen SB, Korkeila K, Mäntyselkä PT, Sillanmäki LH, Ojanlatva A, Rautava PT, Koskenvuo MJ. Migraine predicts hypertension—a cohort study of the Finnish working-age population. *Eur J Public Health*. 2014 Apr;24(2):244-8.
- [26]. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*. 2001 Sep;21(7):774-7.
- [27]. Young A. Which relation between hypertension, headache and migraine. *Canadian Society of arterial hypertension*. 2006 Jun
- [28]. Assarzaghan F, Asadollahi M, Hesami O, Aryani O, Mansouri B, Beladi Moghadam N. Secondary headaches attributed to arterial hypertension. *Iran J Neurol*. 2013;12(3):106-10.  
Review
- [29]. Hagen K, Stovner LJ, Vatten L, Holmen J, Zwart JA, Bovim G. Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Apr;72(4):463-6.
- [30]. Ghione S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension*. 1996 Sep;28(3):494-504.
- [31]. Bulpitt CJ, Dollery CT, Carne S. Change in symptoms of hypertensive patients after referral to hospital clinic. *Br Heart J*. 1976;38(2):121-128

- [32]. Hansson L, Smith DH, Reeves R, Lapuerta P. Headache in mild-to-moderate hypertension and its reduction by irbesartan therapy. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1654-1658
- [33]. Law M, Morris JK, Jordan R, Wald N. Headaches and the treatment of blood pressure: results from a meta-analysis of 94 randomized placebo-controlled trials with 24,000 participants. *Circulation.* 2005 Oct 11;112(15):2301-6.
- [34]. Winnem J. Prevalence of adult migraine in general practice. *Cephalgia.* 1992 ;12:300-3
35. Société française de l'HTA. Recommandations sur la prise en charge de l'HTA résistante. 2013 Dec
- [36]. S. Caillard, B. Moulin. Drug-induced acute interstitial nephritis. Elsevier. 2003
- [37]. Henry P, Michel P, Brichet B, Dartigues JF, Tison S, Salomon R et al. A nationwide survey of migraine in France : prevalence and clinical features in adult. *Cephalgia* 1992; 12:229-3
- [38]. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts : an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res* 1991; 37:11-23
- [39]. Edmeads J, Findlay H, Tugwell P, Pryse-Philips W, Nelson RF, Murray TJ. Impact of migraine and tension-type headache on life style, consulting behavior, and medication use : a Canadian population survey. *Can J Neurol Sci* 1993;20:131-7
- [40]. Cirillo M, Stellato D, Lombardi C, De Santo NG, Covelli V. Headache and cardiovascular risk factors: positive association with hypertension. *Headache.* 1999 Jun;39(6):409-16.
- [41]. Amer M, Woodward M , Appel LJ. Effects of dietary sodium and the DASH diet on the occurrence of headaches: results from randomised multicentre DASH-Sodium clinical trial *MJ Open BMJ Open.* 2014 Dec 11;4(12)
- [42]. Guegan-Massardier E, Lucas C. Migraine and vascular risk. *Rev Neurol (Paris).* 2013 May;169(5):397-405.

- [43]. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Oct 27;339:b3914.
- [44]. Rose KM, Carson AP, Sanford CP, et al. Migraine and other headaches : associations with Rose angina and coronary heart disease. *Neurology* 2004;63:2233-2239.
- [45]. Klein E, Spencer D. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology*. 2009 Aug 25;73(8).
- [46]. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006;296:283-291.
- [47]. Bigal ME, Kurth T, Hu H, et al. Migraine and cardiovascular disease possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009;72:1864-1871
- [48]. Agostoni E, Aliprandi A. Migraine and hypertension. *Neurol Sci*. 2008 May;29Suppl 1:S37-9.
- [49]. Rose KM, Wong TY, Carson AP, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR. Migraine and retinal microvascular abnormalities: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*. 2007 May 15;68(20):1694-700.

SERRAILLE Michaël :

## La valeur pronostique des céphalées dans l'hypertension artérielle

Th. Med : Lyon 2015 n° 65/2015

Pages 69 Tableaux 11

---

### RESUME

La valeur pronostique en terme de mortalité cardiovasculaire des différents types de céphalées, en particulier des migraines, dans la population générale est très controversée. Nous avons étudié la signification à trente ans des céphalées classées en trois sous-groupes -migraines, céphalées quotidiennes et autres céphalées- dans une cohorte de 1914 patients hypertendus en terme de mortalité toutes causes et cardio-vasculaire

En analyse multivariée, les facteurs associés à la présence de céphalées quels que soient leur types, sont le sexe féminin, une Pression Artérielle Diastolique élevée, l'absence de diabète, les hypertensions secondaires ainsi qu'une tendance pour les rétinopathies sévères. Après trente ans de suivi, nous avons observé 1076 décès dont 580 d'origine cardio-vasculaire et 97 par accident vasculaire cérébral (AVC).

Après ajustement sur les principaux facteurs confondants selon le modèle de Cox, les patients ayant des céphalées avaient un risque moins important de décès toutes causes (RR 0.82 ; IC 95% [0.73-0.93]), de décès cardio-vasculaires (RR 0.80 ; IC 95% [0.68-0.95]), mais pas de décès par AVC (RR 1.00 ; IC 95% [0.70-1.43]).

Parmi les patients céphalalgiques, le pronostic était meilleur chez les patients souffrant de céphalées de tension quotidienne pour la mortalité toutes causes et cardio-vasculaires par rapport aux patients migraineux (RR 0.85 ; IC 95% [0.65-1.11] ; RR 0.78 ; IC 95% [0.55-1.10] respectivement) et ceux présentant d'autres céphalées (RR 0.73 ; IC 95% [0.61-0.87] ; RR 0.73 ; IC 95% [0.57-0.93] respectivement).

Au total, les patients hypertendus ayant des céphalées ont plutôt une présentation clinique plus sévère mais sans que cela ne paraisse affecter le pronostic à long terme. Il semble donc important de recueillir ce symptôme lors de l'interrogatoire et de discuter la réalisation d'un fond d'œil dans ce contexte.

---

**MOTS CLES :** Hypertension artérielle, Céphalées, Migraine, Mortalité cardio-vasculaire

---

**JURY :**

Président :	Monsieur le Professeur Pierre LANTELME
Membres :	Monsieur le Professeur Xavier ANDRE-FOUET Monsieur le Professeur Norbert NIGHOGHOSSIAN Monsieur le Docteur Pierre-Yves COURAND Madame le Docteur Geneviève DEMARQUAY

---

**DATE DE LA SOUTENANCE :** Lundi 20 avril 2015

---

**ADRESSE DE L'AUTEUR :** 79 rue Pierre AUDRY 69009 LYON  
**MAIL :** serraille.michael@aliceadsl.fr