

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	1
2	LE RISQUE VASCULAIRE DANS LA MIGRAINE AVEC AURA	3
2.1	DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE DE LA MIGRAINE	3
2.1.1	La migraine avec aura, définition.....	3
2.1.2	Diagnostic de migraine	4
2.1.3	Diagnostic d'une aura migraineuse	4
2.2	PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MIGRAINE	6
2.2.1	La crise de migraine : un générateur hypothalamique ?	8
2.2.2	Physiopathologie de l'aura migraineuse.....	10
2.2.3	Microcirculation cérébrale et dépression corticale envahissante	15
2.3	LA MIGRAINE AVEC AURA EST UN FACTEUR DE RISQUE VASCULAIRE.....	19
2.3.1	Données épidémiologiques	19
2.3.2	Données de l'imagerie : infarctus silencieux et anomalies de substance blanche	23
2.3.3	Mécanismes des lésions cérébrales ischémiques associées à la migraine avec aura.....	25
2.4	SYNTHESE	34
3	LES HYPOTHESES D'UN TROUBLE DE L'AUTOREGULATION CEREbraLE ET DU CONTRÔLE DU RYTHME CARDIAQUE.....	35
3.1	L'HYPOTHESE D'UN TROUBLE DE L'AUTOREGULATION CEREbraLE	35
3.1.1	Physiologie de la circulation cérébrale	35
3.1.2	L'hypothèse d'un trouble de l'autorégulation de la circulation cérébrale dans la migraine avec aura	54
3.2	L'hypothèse d'un trouble de la régulation du rythme cardiaque	57
3.2.1	Origine de l'association entre migraine avec aura et fibrillation atriale	57
3.2.2	Le contrôle insulaire du rythme cardiaque.....	58
3.2.3	Rôle de l'insula dans la migraine	62
3.3	Synthèse et objectifs	64
4	L'IRM	66
4.1	Origine du signal en IRM.....	66
4.1.1	La résonance magnétique nucléaire	66
4.1.2	Moment cinétique et moment nucléaire	66
4.1.3	Polarisation : application d'un champ magnétique statique externe.....	66
4.1.4	Phase d'excitation.....	68
4.1.5	Phase de relaxation	69
4.1.6	Principes généraux de la formation de l'image	71
4.2	Imagerie de la neuromélanine.....	73
4.2.1	La neuromélanine	73
4.2.2	Origine du signal	74
4.2.3	Corrélations histologiques	75
4.2.4	Le signal de neuromélanine du LC dans les études cliniques	78

4.3	Imagerie du tenseur de diffusion.....	79
4.3.1	Acquisition de l'imagerie de diffusion	79
4.3.2	Imagerie du tenseur de diffusion : Diffusion tensor imaging (DTI).....	81
4.3.3	Fraction d'anisotropie et diffusivité moyenne.....	82
4.3.4	Tractographie.....	83
4.3.5	Etude du DTI dans la migraine avec aura.....	84
4.4	L'IRM fonctionnelle (IRMf)	85
4.4.1	Principe de l'IRM fonctionnelle : l'imagerie BOLD (blood Oxygen Level Dependent)	85
4.4.2	Séquence d'écho planar imaging (EPI).....	88
4.4.3	Principe de l'IRM fonctionnelle d'activation.....	88
4.4.4	La connectivité fonctionnelle.....	89
4.4.5	Préparation des images d'IRMf.....	90
5	SCHEMA DE L'ETUDE	93
5.1	RECRUTEMENT DES PARTICIPANTS.....	93
5.1.1	Modalités de recrutement.....	93
5.1.2	Critères d'inclusion	94
5.1.3	Critères de non-inclusion	94
5.1.4	Critères d'exclusion a posteriori	95
5.2	PARADIGME EXPERIMENTAL	95
5.2.1	Organisation des expériences.....	95
5.2.2	Acquisition des données IRM	97
5.2.3	Acquisition des données de circulation cérébrale et du SNA	98
6	AUTOREGULATION CERVEALE ET INTENSITE DU LOCUS COERULEUS.....	100
6.1	OBJECTIFS.....	100
6.2	METHODES	100
6.2.1	Analyse de l'autorégulation cérébrale.....	100
6.2.2	Evaluation de la vaso-réactivité cérébrale au CO ₂	102
6.2.3	Mesure de la sensibilité du baroréflexe et variabilité de la fréquence cardiaque.	104
6.2.4	Analyse du locus coeruleus en IRM de neuromélanine.....	106
6.2.5	STATISTIQUES	108
6.3	RESULTATS	108
6.3.1	Description de la population.....	108
6.3.2	Etude de l'hémodynamique cérébrale	110
6.3.3	Evaluation du système nerveux autonome	113
6.3.4	Intensité de neuromélanine du locus coeruleus	114
6.3.5	Recherche d'une corrélation entre intensité du locus coeruleus et les performances d'autorégulation cérébrale.	116
6.4	Discussion.....	117
6.4.1	Autorégulation cérébrale.....	118
6.4.2	Le locus coeruleus.....	120
6.4.3	Corrélation entre l'intensité du locus coeruleus et Mx	122
6.4.4	Forces et limites :	122
6.4.5	Conclusion :	123
7	ALTERATION DE LA MICROSTRUCTURE DE LA SUBSTANCE BLANCHE ET AUTOREGULATION CERVEALE	124

7.1	OBJECTIFS.....	124
7.2	METHODES.....	124
7.2.1	Anomalies morphologiques : infarctus silencieux et anomalies de la substance blanche cérébrale.	124
7.2.2	Analyse du tenseur de diffusion	125
7.2.3	Statistiques	127
7.3	RESULTATS	128
7.3.1	Infarctus silencieux et hypersignaux de la substance blanche	128
7.3.2	Analyse du tenseur de diffusion	128
7.3.3	Corrélations avec l'autorégulation cérébrale.	131
7.4	DISCUSSION.....	132
7.5	CONCLUSION	134
8	CONNECTIVITE DE L'INSULA ET CONTRÔLE DU RYTHME CARDIAQUE DANS LA MIGRAINE AVEC AURA.....	135
8.1	OBJECTIFS.....	135
8.2	METHODES.....	135
8.2.1	Population.....	135
8.2.2	Analyse des images BOLD	136
8.2.3	Statistiques	138
8.3	RESULTATS	139
8.3.1	Population.....	139
8.3.2	Analyse seed-to-voxel.....	139
8.3.3	Analyse ROI-to-ROI	141
8.3.4	Corrélation avec les variables cliniques du SNA cardiovasculaire et de la migraine.	144
8.4	DISCUSSION.....	146
8.5	CONCLUSION	151
9	CONCLUSION.....	152
10	BIBLIOGRAPHIE	153
11	ANNEXES.....	172

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : REPRESENTATION DE LA TRANSMISSION NOCICEPTIVE TRIGEMINO-VASCULAIRE. L'INFORMATION NOCICEPTIVE DES NEURONES TRIGEMINO-VASCULAIRE DE PREMIER ORDRE RELAIENT VERS LES NEURONES DE DEUXIEME ORDRE DANS LE NOYAU SPINAL DU TRIJUMEAU (SPV) PUIS VERS LES NEURONES DE TROISIEME ORDRE DANS LE THALAMUS QUI PROJETENT VERS LES AIRES CORTICALES DE PERCEPTION DE LA DOULEUR. L'ACTIVATION TRIGEMINOVASCULAIRE PROVOQUE UNE REPONSE PARASYMPATHIQUE VIA LE NOYAU SALIVAIRE SUPERIEUR (SSN) (6).	7
FIGURE 2 : LA PROVOCATION DES CRISES DE MIGRAINE PAR L'ACTIVATION DES VOIES DE L'AMPC ET DU GMPC FONT EVOQUER UN MECANISME COMMUN A TRAVERS L'OUVERTURE DES CANAUX POTASSIQUES SENSIBLES A L'ATP.	8
FIGURE 3 : ACTIVATION DE NOYAUX DU TRONC CEREBRAL AU COURS D'UNE CRISE DE MIGRAINE.	9
FIGURE 4 REPRESENTATION DE L'AURA MIGRAINEUSE PAR LASHLEY, 1941.	11
FIGURE 5 : PROPAGATION D'UNE DCE EN IMAGERIE BOLD.(15)	11
FIGURE 6 : REPONSE HEMODYNAMIQUE A LA PROPAGATION D'UNE ONDE DE DCE (1).(17)	13
FIGURE 7 : REPONSE HEMODYNAMIQUE A LA DCE (2).	15
FIGURE 8 : EVOLUTION TEMPORELLE DE L'HEMODYNAMIQUE CEREBRALE AU COURS DE LA MA.(28)	16
FIGURE 9 : REPONSE HEMODYNAMIQUE A LA PROPAGATION D'UNE ONDE DE DCE PERI-INFARCTUS(25).	18
FIGURE 10 : RISQUE VASCULAIRE ACCRU CHEZ LES FEMMES MIGRAINEUSES AVEC AURA (51).	22
FIGURE 11 : ODD RATIO DES RISQUES D'AVC ET D'INFARCTUS DU MYOCARDE CHEZ LES MIGRAINEUX (48).	22
FIGURE 12 : QUATRE PRINCIPALES CAUSES D'AVC CHEZ LES NON MIGRAINEUX (NM), MIGRAINEUX SANS AURA (MWOA) ET MIGRAINEUX AVEC AURA (MWA). PFO = PATENT FORMEN OVALE. SVD = SMALL VESSEL DISEASE.	29
FIGURE 13 : SCHEMATISATION DE LA STRUCTURE VASCULAIRE DES ARTERIOLES PIALES ET INTRA-CEREBRALE ET REPRESENTATION DE L'UNITE NEUROVASCULAIRE.(138)	38
FIGURE 14 : INNERVATION EXTRINSEQUE ET INTRINSEQUE DES VAISSEAUX INTRACRANIEN.(141)	41
FIGURE 15 : REGULATION DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL.	42
FIGURE 16 : VARIATIONS DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL (Q) DES ARTERES CAROTIDES INTERNES (ICA) ET DES ARTERES VERTEBRALES (VA) EN FONCTION DE LA PRESSION PARTIELLE EN CO ₂ (A GAUCHE) ET EN O ₂ (A DROITE) (143,145).	44
FIGURE 17 : MEDIEURS IMPLIQUES DANS LE COUPLAGE NEUROVASCULAIRE.(138)	46
FIGURE 18: PROPAGATION RETROGRADE DU MESSAGE DE VASODILATATION AU SEIN DE LA PAROI VASCULAIRE (138).	47
FIGURE 19 : COURBE D'AUTOREGULATION DE LA CIRCULATION CEREBRALE.(150)	49
FIGURE 20 : MESURE DE L'AUTOREGULATION PAR L'ARI, APRES UNE CHUTE PROVOQUEE DE LA PA.	50
FIGURE 21 : ETAPES DE L'ANALYSE EN FONCTION DE TRANSFERT(151)	51
FIGURE 22 : AUGMENTATION DE DENSITE DE LA PARTIE DORSO-LATERALE DU PONT (A) ET DE LA SUBSTANCE GRISE PERI-ACQUEDUCALE (B) CHEZ LES MIGRAINEUX AVEC AURA(162).	56
FIGURE 23 : REGIONS CEEBRALES IMPLIQUEES DANS LA REGULATION DU SNA ORTHOSYPATHIQUE (EN ROUGE) ET PARASYMPATHIQUE (EN BLEU) (180).	61
FIGURE 24 : RESEAU DE CONNECTIVITE DE L'INSULA ANTERIEURE (EN HAUT) ET POSTERIEURE (EN BAS) (183).	62
FIGURE 25 : MOMENTS MAGNETIQUES NUCLEAIRES REPARTIS DE MANIERE ALEATOIRE (A) PUIS DANS LA DIRECTION DU CHAMP MAGNETIQUE PRINCIPAL \vec{B}_0 (B). (D'APRES LA THESE DE B. FERNANDEZ) (194)	67
FIGURE 26 : ORIENTATION DE L'AIMANTATION DES SPINS (A) ET DE LA MAGNETISATION RESULTANTE (B). (D'APRES LA THESE DE B. FERNANDEZ) (194)	68
FIGURE 27 : REPRESENTATION DE LA PHASE D'EXCITATION. L'AIMANTATION RESULTANTE \vec{M}_0 A L'ETAT D'EQUILIBRE BASCULE D'UN ANGLE A SOUS L'EFFET D'UNE IMPULSION RADIOFREQUENCE, DANS LA DIRECTION X', VERS LA DIRECTION $\vec{M}(T_p)$. (D'APRES LA THESE DE B. FERNANDEZ)(194)	69
FIGURE 28 : RELAXATION REPRESENTEE DANS UN REPERE FIXE (A) ET TOURNANT (B). (D'APRES LA THESE DE B. FERNANDEZ)(194).....	70
FIGURE 29 : COURBES DE RELAXATION AVEC REPOUSSE DE L'AIMANTATION LONGITUDINALE (T1 A 63% DE M_0) ET DIMINUTION DE L'AIMANTATION TRANSVERSALE (T2 A 37% DE M_0). (D'APRES LA THESE DE B. FERNANDEZ)(194).....	71

FIGURE 30 : SEQUENCE D'ECHO DE SPIN	72
FIGURE 31 : SEQUENCE D'ECHO DE GRADIENT	72
FIGURE 32 : SYNTHESE, STRUCTURE ET ACCUMULATION DE LA NEUROMELANINE (197).	74
FIGURE 33 : CORRELATION ANATOMIQUE ENTRE L'HYPERSIGNAL T1 DE NEUROMELANINE IN VIVO SUR IRM 3T (A), EX-VIVO SUR IRM 7T (B) ET LE MARQUAGE HISTOLOGIQUE A L'HEMATOXYLINE-EOSINE.(203)	76
FIGURE 34 : CORRELATION ENTRE LA FREQUENCE D'UN HYPERSIGNAL T1 TSE (COLONNES GRISES, ORDONNEE DE GAUCHE) ET LA CONCENTRATION DE CELLULES ADRENERGIQUES DU LOCUS COERULEUS EN HISTOLOGIE (COURBE NOIRE, ORDONNEE DE DROITE) LE LONG DES COUPES AXIALES DANS LE SENS CRANIO-CAUDAL (ABSCISSE).(202)	76
FIGURE 35 : LA DISPOSITION SPATIALE DE LA PLUS FORTE DENSITE DE NEURONES DU LOCUS COERULEUS EST CORRELEE A CELLE DE LA PLUS HAUTE INTENSITE DU SIGNAL DE NEUROMELANINE.(203)	77
FIGURE 36 : EVOLUTION DU SIGNAL DE NEUROMELANINE AVEC L'AGE.	77
FIGURE 37 : REPRESENTATION D'UNE SEQUENCE DE DIFFUSION REPOSANT SUR UN ECHO DE SPIN. DEUX GRADIENTS SYMETRIQUES D'INTENSITE G D'UNE DUREE Δ SONT APPLIQUES ET SEPARES D'UN TEMPS Δ . (D'APRES LA THESE DE F. MAUCONDUIT)(209)	80
FIGURE 38 : EFFET DES GRADIENTS DE SENSIBILISATION AUX MOUVEMENTS DES SPINS SUR LE VECTEUR D'AIMANTATION : CONSERVATION DE LA RESULTANTE D'UN VECTEUR D'AIMANTATION POUR LES SPINS IMMOBILES OU SE DEPLAÇANT DANS LA MEME DIRECTION, DIMINUTION DE LA RESULTANTE D'UN VECTEUR D'AIMANTATION EN CAS DE DIFFUSION SELON UN MOUVEMENT BROWNIEN (SPINS MOBILES). (D'APRES LA THESE DE F. MAUCONDUIT)(209)	80
FIGURE 39 : REPRESENTATION GRAPHIQUE EN ELLIPSE DU TENSEUR DE DIFFUSION, A GAUCHE DANS UN MILIEU ANISOTROPE ET A DROITE DANS UN MILIEU ISOTROPE. (D'APRES THESE P. CLARISSE)(210)	82
FIGURE 40 : A GAUCHE : IMAGE DE TRACTOGRAPHIE D'UN CERVEAU DE RAT AVEC SUPERPOSITION DES ELLIPSOIDES DU TENSEUR DE DIFFUSION. A DROITE : ILLUSTRATION D'UN ALGORITHME DE RECONSTRUCTION DE LA TRACTOGRAPHIE. (D'APRES LA THESE DE F. MAUCONDUIT)(209)	83
FIGURE 41 : EFFET PARAMAGNETIQUE DE LA DEOXYHEMOGLOBINE (A DROITE) QUE NE POSSEDE PAS L'OXYHEMOGLOBINE (A GAUCHE).	85
FIGURE 42 : EFFET DU COUPLAGE NEURO-VASCULAIRE. LORS D'UNE ACTIVATION CEREbraLE, LA REPONSE EST UNE VASODILATATION LOCALE AUGMENTANT L'APPORT D'OXYHEMOGLOBINE.	86
FIGURE 43 : EVOLUTION DU SIGNAL BOLD (BLOOD OXYGEN LEVEL DEPENDENT) AU COURS DU TEMPS LORS D'UNE TACHE D'ACTIVATION (STIMULUS).	87
FIGURE 44 : EVOLUTION DU SIGNAL BOLD, DU CBF ET DU CBV AU COURS DU TEMPS LORS D'UNE TACHE D'ACTIVATION. BOLD : BLOOD OXYGEN LEVEL DEPENDENT, CBF : CEREbRAL BLOOD FLOW, CBV : CEREbRAL BLOOD VOLUME.	87
FIGURE 45 : PARADIGME D'ACTIVATION EN BLOC. ALTERNANCE DE BLOC D'ACTIVATION (A) ET DE REPOS (R). 88	
FIGURE 46 : ILLUSTRATIONS DE DIFFERENTS RESEAUX CEREbraUX : (A) RESEAU VISUEL PRIMAIRE, (B) RESEAU VISUEL ASSOCIATIF, (C) RESEAUX AUDITIFS ET SENSORIELS ASSOCIATIFS, (D) RESEAU SENSORI-MOTEUR, (E) RESEAU DU MODE PAR DEFaUT, (F) RESEAU EXECUTIF, (G ET H) RESEAUX ATTENTIONNELS (221).	89
FIGURE 47: PARADIGME EXPERIMENTAL.	97
FIGURE 48 : INSTALLATION D'UN SUJET POUR L'EXPLORATION DE LA CIRCULATION CEREbraLE ET DU SNA. ...	99
FIGURE 49 : CALCUL DE MX. LA COURBE JAUNE CORRESPOND A TMX. NOTONS LA VARIABILITE DE TMX AU COURS DU TEMPS. POUR OBTENIR UNE VALEUR DE MX, IL FAUT MOYENNER TMX SUR UNE PERIODE PLUS LONGUE (ZONE GRISEE).	101
FIGURE 50 : EXEMPLE D'ANALYSE EN FONCTION DE TRANSFERT (TFA).	103
FIGURE 51 : METHODE ET INTERPRETATION DE L'HRV DANS LE DOMAINE SPECTRAL.(227)	105
FIGURE 52 : EXEMPLE DE SEGMENTATION D'UN LOCUS COERULEUS DROIT (EN BLEU) AVEC LE VOLUME PONTIQUE DROIT POUR NORMALISATION (EN ROUGE).	107
FIGURE 53 : COMPARAISON DE LA RESERVE VASOMOTRICE PAR UN TEST D'APNEE VOLONTAIRE. MA : MIGRAINE AVEC AURA. T : TEMOINS.	110
FIGURE 54 : COMPARAISON DE MX ENTRE LES DEUX GROUPES. MA : MIGRAINE AVEC AURA. T : TEMOINS. ...	111
FIGURE 55 : CORRELATION NEGATIVE ENTRE MX ET L'ANCIENNETE DE LA MIGRAINE AVEC AURA (MA).	113
FIGURE 56 : COMPARAISON DU CONTRASTE MOYEN ET DU VOLUME MOYE DU LC AVEC LES METHODES INTER ET UNION.	115
FIGURE 57 : CORRELATIONS POSITIVES ENTRE MX ET LE CONTRASTE DU LC SELON LES METHODES UNION (A) ET INTER (B).	117

FIGURE 58 : ETAPE D'EXTRACTION DE FA EN TBSS : (A) IMAGE DE FA, (B) IMAGE DE FA NORMALISEE DANS LE MNI, (C) IMAGE MOYENNE, (D) EXTRACTION DU SQUELETTE DE SUBSTANCE BLANCHE, (E) SEUILLAGE DU SQUELETTE A 0.2, (F) PROJECTION DE SQUELETTE SEUILLE SUR UNE IMAGE DE FA NORMALISEE.	125
FIGURE 59 : VOLUME D'INTERET (VOI) ANTERIEURE ET POSTERIEURE.	127
FIGURE 60 : RESULTAT DE L'ANALYSE TBSS. ABSENCE DE CLUSTER SIGNIFICATIVEMENT DIFFERENT POUR LA FRACTION D'ANISOTROPIE (FA), LA DIFFUSIVITE MOYENNE (MD), LA DIFFUSIVITE AXIALE (AD) ET LA DIFFUSIVITE RADIALE (RD).	129
FIGURE 61 : REGIONS D'INTERET (ROI) NUMEROTEES ET 1 A 6 ET PLACEES DANS L'INSULA DORSALE (A), MOYENNE (B) ET VENTRALE (C). R = RIGHT. L = LEFT.	137
FIGURE 62 : COORDONNEES MNI DES ROI INSULAIRES. ROI = REGION OF INTEREST. R = RIGHT. L = LEFT.	137
FIGURE 63 : CONNECTIVITE ENTRE LES ROI 1, DORSALES ANTERIEURES DE L'INSULA, A DROITE (A) ET A GAUCHE (B) AVEC UN CLUSTER CEREBELLEUX DANS LA MIGRAINE AVEC AURA. HC = HEALTHY CONTROLS, NON MIGRAINEUX. MWA = MIGRAINE WITH AURA.	140
FIGURE 64 : LA ZONE DE RECOUVREMENT (VIOLET) DES AIRES FORTEMENT CONNECTEES AVEC LES ROI INSULAIRES DORSALES ANTERIEURES CORRESPOND AU VERMIS VI.	141
FIGURE 65 : ATLAS DU MNI AVEC LES ROI CORRESPONDANT AU VERMIS VI, AU CORTEX LINGUAL DROIT ET GAUCHE.	142
FIGURE 66 : CONNECTIVITE ROI TO ROI ENTRE LE VERMIS VI D'UNE PART ET ROI 1 R ET ROI 1 L D'AUTRE PART. HC = HEALTHY CONTROLS, NON MIGRAINEUX. MWA = MIGRAINE WITH AURA.	143
FIGURE 67 : CONNECTIVITE ROI TO ROI ENTRE LE VERMIS VI ET LA ROI 1 R AUGMENTEE DANS LA MIGRAINE AVEC AURA EN COMPARAISON AUX MIGRAINEUX SANS AURA. MWOA = MIGRAINE WITHOUT AURA. MWA = MIGRAINE WITH AURA.	144
FIGURE 68 : ACTIVATION DU VERMIS CEREBELLEUX PENDANT DES TACHES D'ACTIVATION ORTHOSYPATHIQUE (248).	147
FIGURE 69 : ACTIVATION DE L'INSULA ET DU VERMIS CEREBELLEUX SUPERIEUR PENDANT LA PHASE DE RECUPERATION APRES L'APPLISATOIN D'UNE PRESSION NEGATIVE AUX MEMBRES INFERIEURS (249).	148
FIGURE 70 : ACTIVATION ET CONNECTIVITE DES AIRES CEREBELLEUSES DURANT DES STIMULATIONS NOCICEPTIVES TRIGEMINEES (252). THAL=THALAMUS, PAG=SUBSTANCE GRISE PERIAQUEDUCALE, N RUBER=NOYAU ROUGE, N CUN=NOYAU CUNEIFORME, RP=PONT ROSTRAL, I-IV=AIRES CEREBELLEUSES I-IV, VER=VERMIS, STN=NOYAU SPINAL DU TRIJUMEAU.	149
FIGURE 71 : REGIONS CEREBELLEUSES ET DU TRONC CEREBRAL PRESENTANT UNE COMODULATION ENTRE LA REPONSE BOLD A UNE STIMULATION NOCICEPTIVE TRIGEMINEE ET LE CYCLE DE LA MIGRAINE.	150

LISTE DES ABREVIATIONS

AD : diffusivité axiale

AIT : Accident Ischémique Transitoire

ASIA : Anévrisme du septum Inter-Atrial

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BRS : Sensibilité du Baro-Réflexe

CARNet : Cerebral Autoregulation Research Network.

DSC : Débit sanguin cérébral

DTC : Doppler Trans-Cranien

DTI : Diffusion tensor imaging

EI : écart inter-quartile

FA : fraction d'anisotropie

FOP : Foramen Ovale Perméable

HF : High Frequency

ICHD: The International classification of Headache Disorders

IHS : Internation Headache Society

IMC : indice de Masse Corporel

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LC : locus coeruleus

LF : low frequency.

MA : Migraine avec Aura

MD : diffusivité moyenne

MNI : Montreal Neurological Institute

PA : Pression Artérielle

PET : Positron Emission Tomography

RD : diffusivité radiale

SNA : Système Nerveux Autonome

TFA : Transfer Function Analysis

VBM : Voxel-Based Morphometry

VFC : Variabilité de la fréquence cardiaque.

VLF : Very Low Frequency

1 INTRODUCTION

La migraine avec aura est une pathologie fréquente, dont la prévalence est d'environ 5% en population générale et qui est accompagnée d'une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique, multiplié par deux après ajustement sur les facteurs de risques vasculaires traditionnels. Ce risque semble toucher plus spécifiquement les femmes âgées de moins de 45 ans et il est augmenté en cas d'association au tabagisme ou à la contraception oestro-progestative. La migraine avec aura expose aussi à un risque accru de pathologies cardiovasculaires.

L'origine de cette association est imparfaitement connue puisqu'après un bilan exhaustif, la migraine avec aura reste associée aux AVC cryptogéniques. Quelques travaux suggèrent un défaut d'autorégulation de la circulation cérébrale chez les migraineux avec aura. L'autorégulation cérébrale est le mécanisme physiologique rendant le débit sanguin cérébral indépendant des variations de pression de perfusion. Les études portant sur la migraine sont peu nombreuses et leurs résultats contradictoires. Confirmer un défaut d'autorégulation cérébrale chez les migraineux avec aura indiquerait une vulnérabilité de leur microcirculation cérébrale aux variations de pression. L'autorégulation cérébrale est en partie contrôlée par l'innervation vasculaire provenant de noyaux adrénergiques, cholinergiques et sérotoninergiques du tronc cérébral. Ces mêmes noyaux sont activés au cours des crises de migraine et seraient structurellement modifiés sous l'action répétée des crises de migraine.

Dans ce contexte, le locus coeruleus représente un intérêt particulier, premièrement par son rôle central dans la physiopathologie de la migraine, et deuxièmement par ses projections aminergiques sur les vaisseaux intra-cérébraux. Le locus coeruleus peut-être exploré de manière spécifique par la quantification d'un hypersignal de neuromélanine. La neuromélanine est un pigment produit par la dégradation des catécholamines cérébrales de la substance noire et du locus coeruleus. On peut faire l'hypothèse qu'une altération de

l'autorégulation cérébrale dans la migraine avec aura soit la conséquence d'une modification du contrôle sympathique du locus coeruleus sous l'action répétée des crises de migraine.

De plus, la migraine avec aura est associée à un risque accru d'infarctus silencieux et d'anomalies de la substance blanche cérébrale. De telles anomalies pourraient être la conséquence d'un trouble perfusionnel chronique comme un défaut d'autorégulation cérébrale. Peu d'étude ont analysé la microstructure de la substance blanche cérébrale au moyen de l'imagerie de tenseur de diffusion. Celui-ci pourrait être un indicateur de la santé microstructurale et perfusionnelle de la substance blanche. Un défaut de microstructure cérébrale évalué par le tenseur de diffusion corrélé aux performances d'autorégulation cérébrale pourrait être un indicateur de risque vasculaire dans la migraine.

De récentes études ont mis en évidence un risque accru de fibrillation atriale dans la migraine avec aura, y compris à un âge jeune. La fibrillation atriale est une cause majeure d'AVC mais son lien avec la migraine avec aura demeure inconnu. Le système nerveux autonome (SNA) cardio-vasculaire joue un rôle dans le déclenchement puis le maintien de la fibrillation atriale. Or, la migraine, surtout avec aura, s'accompagne d'une dysautonomie. Une dérégulation du SNA cardiovasculaire pourrait faire le lien entre migraine avec aura et fibrillation atriale. L'insula fait partie du réseau central du SNA. Son activation et son implication sont connues dans la migraine. Des lésions ou des stimulations de l'insula sont connues pour provoquer une fibrillation atriale. Ainsi, le lien entre fibrillation atriale et migraine avec aura pourrait trouver son origine dans une perturbation des centres cérébraux du SNA au niveau de l'insula.

L'objectif de ce travail de thèse est de rechercher des biomarqueurs du risque d'AVC dans la migraine avec aura, centrées autour des hypothèses d'un trouble de l'autorégulation cérébrale et d'une prévalence accrue de la fibrillation atriale.

2 LE RISQUE VASCULAIRE DANS LA MIGRAINE AVEC AURA

2.1 DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE DE LA MIGRAINE

La migraine est la deuxième maladie neurologique la plus fréquente et est la deuxième cause de handicap selon la Global Burden of Disease Study 2016 (1). Elle touche 3 femmes pour un homme et sa prévalence en population générale est d'environ 15% avec une prévalence maximale entre 35 et 39 ans (2).

La migraine est une affection cérébrale chronique caractérisée par la survenue de crises de céphalée, accompagnées de symptômes végétatifs et parfois d'une aura (3). La migraine est une céphalée primaire (sans cause décelable), répondant à des critères diagnostiques précis et faisant l'objet d'un consensus international, les critères de l'International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD3) (4).

La migraine se caractérise par une crise de céphalée intense durant de 4 à 72 heures, souvent unilatérale, augmentée à l'effort physique, pulsatile et accompagnée de nausées ou vomissements et d'une phono- et photophobie (4).

La migraine avec aura est définie par la survenue de symptômes neurologiques transitoires et stéréotypés, le plus souvent visuels, avant la céphalée. De 15 à 30% des migraineux souffrent de migraines avec aura. La migraine avec aura est associée à un risque accru d'AVC, multiplié par deux environ (5).

2.1.1 La migraine avec aura, définition

L'aura migraineuse se manifeste par des crises récurrentes durant quelques minutes de symptômes visuels, sensitifs ou autres symptômes du système nerveux central, entièrement réversibles. Ces symptômes se développent de manière progressive (« *la marche migraineuse* ») et sont habituellement suivis par une céphalée migraineuse. Certains sujets présentent tantôt des crises de migraine sans aura, tantôt des crises avec aura.

2.1.2 Diagnostic de migraine

La 1^{ère} édition de l'«International Classification of Headache Disorders - ICHD » a défini la migraine sans aura. Ces critères n'ont pas été modifiés dans la 2^{ème} édition de la classification (2004), ni dans la troisième (2013 et 2018), et ont été utilisés depuis dans toutes les études sur la migraine (4). Cette définition est celle de la crise de migraine.

Migraine sans aura : Critères de diagnostic IHCD-3

A. Au moins cinq crises répondant aux critères B à D.

B. Crises de céphalées durant de quatre à 72 heures (sans traitement).

C. Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :

- *unilatérale ;*
- *pulsatile ;*
- *modérée ou sévère ;*
- *aggravée par les activités physiques de routine, telle que la montée ou la descente d'escaliers.*

D. Durant les céphalées au moins l'un des caractères suivants :

- *nausée et/ou vomissement ;*
- *photophobie et phonophobie.*

E. L'examen clinique doit être normal entre les crises. En cas de doute, une céphalée secondaire doit être éliminée par les investigations complémentaires appropriées.

2.1.3 Diagnostic d'une aura migraineuse

Le patient doit avoir présenté au moins 2 épisodes pour porter le diagnostic d'aura migraineuse. Lors du premier épisode, des examens complémentaires s'avèrent souvent nécessaires pour éliminer notamment un accident ischémique transitoire (AIT) et une crise d'épilepsie partielle.

L'aura migraineuse se caractérise par un mode d'installation progressif et par une durée des symptômes entre 5 et 60 minutes. Les différents symptômes de l'aura peuvent se succéder et augmenter d'autant la durée totale de l'aura.

Les symptômes de l'aura sont habituellement visuels (le scotome scintillant représente l'aura visuelle typique), sensitifs de type fourmillements et/ou de troubles du langage. Moins fréquents sont les troubles du langage, habituellement dysphasiques, et souvent difficiles à catégoriser. D'autres types d'aura (vertige, déficit moteur, ou évoquant une atteinte du tronc cérébral ou de la rétine) sont plus rares.

La reconnaissance d'une étiologie migraineuse est facile quand l'aura est suivie d'une céphalée typiquement migraineuse mais de diagnostic plus difficile quand la céphalée est banale ou quand il n'y a pas de céphalée du tout. La céphalée s'installe lors de la disparition des signes de l'aura. Parfois, un intervalle libre inférieur à une heure entre aura et céphalée existe. Plus rarement, l'aura s'installe en même temps que la céphalée, voire après le début de celle-ci.

Migraine avec aura : Critères de diagnostic IHCD-3

A) Au moins 2 crises remplissant les critères B et C

B) Un ou plusieurs symptômes d'aura entièrement régressifs suivants :

- *Visuel*
- *Sensitif*
- *touchant la parole et/ou le langage*
- *moteur*
- *du tronc cérébral*
- *rétinien*

C) Au moins 3 des 6 caractéristiques suivantes :

- *Au moins un des symptômes de l'aura se développe progressivement sur ≥ 5 minutes.*
- *Deux symptômes ou plus surviennent de manière successive.*
- *Chaque symptôme individuel de l'aura dure entre 5 et 60 minutes*
- *Au moins un des symptômes de l'aura est unilatéral*
- *Au moins un des symptômes est positif*
- *L'aura est accompagnée, ou suivie dans les 60 minutes, d'une céphalée*

D) Pas de meilleurs critères diagnostiques dans l'ICHD 3 et un accident ischémique transitoire a été éliminé.

2.2 *PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MIGRAINE*

La céphalée migraineuse est classiquement expliquée par la mise en jeu du système trigéminovasculaire (STV). Le STV assure la connexion entre l'innervation sensitive et nociceptive des vaisseaux intracrâniens extra-cérébraux et le réseau central de la douleur. Les afférences nociceptives sont constituées de la première racine du nerf trijumeau et des deux premières racines cervicales. Les afférences nociceptives font relais et activent des neurones trigémino-vasculaires de deuxième ordre incluant le noyau spinal du trijumeau et les deux premières cornes dorsales de la moelle cervicale, formant le complexe trigéminocervical. Ces neurones de deuxième ordre activent des neurones trigéminovasculaires de troisième ordre, situés dans le thalamus qui transmettent l'information nociceptive au cortex somato-sensoriel et autres aires corticales impliquées dans la perception de la douleur (Figure 1) (6).

L'activation du système trigéminovasculaire induit une réponse parasympathique de la vascularisation intracrânienne, via le noyau salivaire supérieur et le ganglion sphéno-palatinal. Cela provoque une vasodilatation des artères intracrâniennes induite par la libération de molécules pro-inflammatoires et vasodilatatrices comme le peptide activant l'adénylate cyclase pituitaire (PACAP) ou le peptide vasoactif intestinal (VIP). De plus, l'activation trigéminovasculaire provoque la libération antidromique du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) qui contribue à la vasodilatation artérielle intracrânienne (6). L'inflammation peut être interrompue par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou bien par des triptans. Au niveau central, l'activation du STV entraîne la libération de c Fos (facteur de transcription nucléaire) dans le TCC. Cet effet peut être bloqué par l'action des triptans.

Les voies ascendantes de la douleur trigéminovasculaire se projettent vers des structures du tronc cérébral comme le locus coeruleus, la substance grise péri-aqueducale, la partie rostrale ventro-médiale du bulbe (RVM) et des structures d'encéphaliques comme l'hypothalamus et le thalamus (par l'intermédiaire du faisceau quinto-thalamique), en particulier le noyau ventro-postéro-médial. Les aires de projection des neurones de

troisième ordre sont constituées de l'insula, des aires sensibles primaires et secondaires, du cortex cingulaire antérieur, du cortex préfrontal, des hippocampes et des amygdales cérébrales (7).

Il existe des projections descendantes du cortex vers le thalamus, l'hypothalamus et le locus coeruleus et une modulation de l'activité du complexe TCC par des projections descendantes depuis la substance grise péri-aqueducule et le bulbe rostral (RVM : rostral ventromedial medulla). Ces connexions descendantes jouent un rôle facilitateur ou inhibiteur de la douleur, notamment par l'action d'opioïdes endogènes contenus dans le RVM et la PAG. L'hypothalamus aurait également un rôle modulateur de la douleur trigéminovasculaire via les voies des orexines, de la somatostatine, et de la dopamine (7).

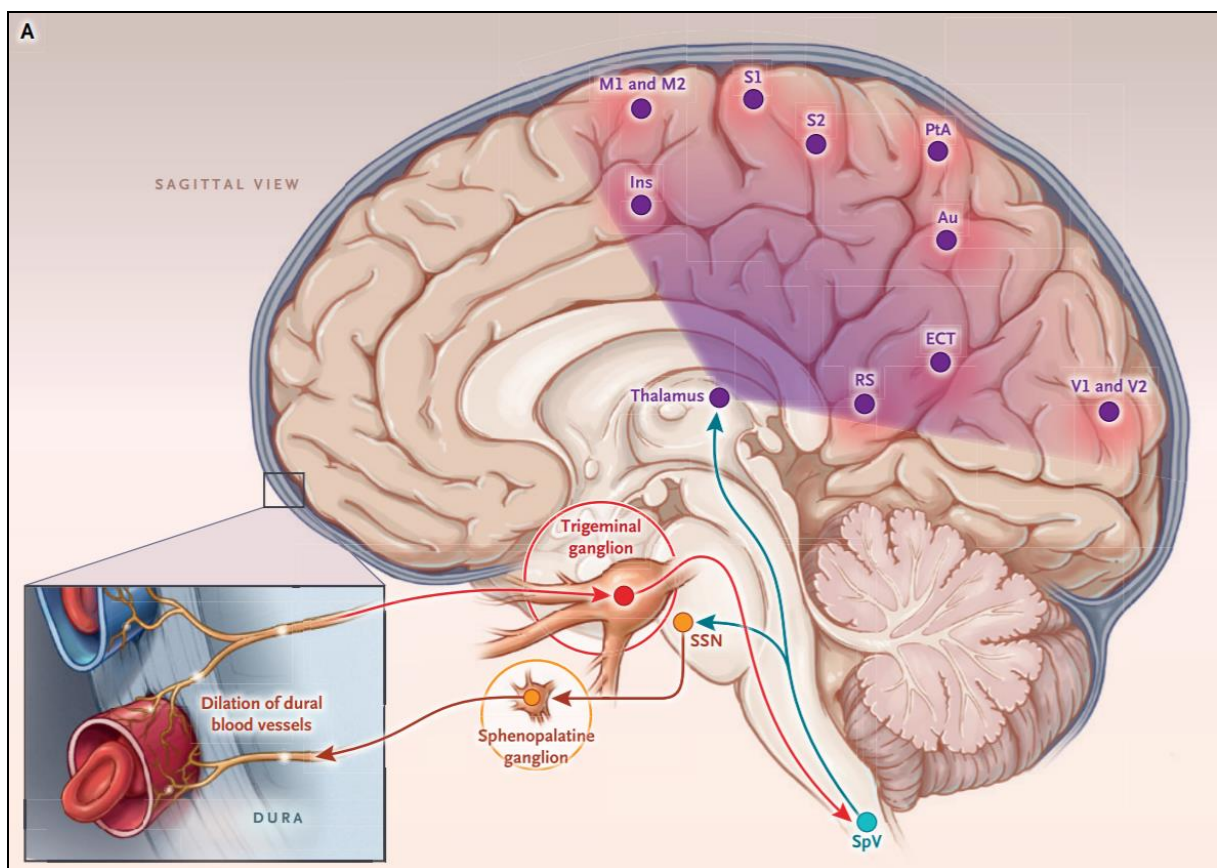


Figure 1: Représentation de la transmission nociceptive trigémino-vasculaire. L'information nociceptive des neurones trigémino-vasculaire de premier ordre relaient vers les neurones de deuxième ordre dans le noyau spinal du trijumeau (SpV) puis vers les neurones de troisième ordre dans le thalamus qui projettent vers les aires corticales de perception de la douleur. L'activation trigéminovasculaire provoque une réponse parasympathique via le noyau salivaire supérieur (SSN) (6).

Des modèles de provocation pharmacologique ont été utilisés pour comprendre si l'administration de peptides ou molécules de signalisation impliquées dans l'activation trigéminovasculaire déclenche une crise de migraine. Ces études ont révélé l'implication des voies de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et de la guanosine monophosphate cyclase (GMPc) dans la genèse de la migraine. La mise en jeu de ces voies suggèrent un mécanisme commun à travers l'ouverture des canaux potassiques sensibles à l'ATP (Figure 2) (6). Les sites d'action de ces molécules se trouvent probablement dans les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire des artères intracrâniennes mais aussi dans les afférences trigéminées périvasculaires.

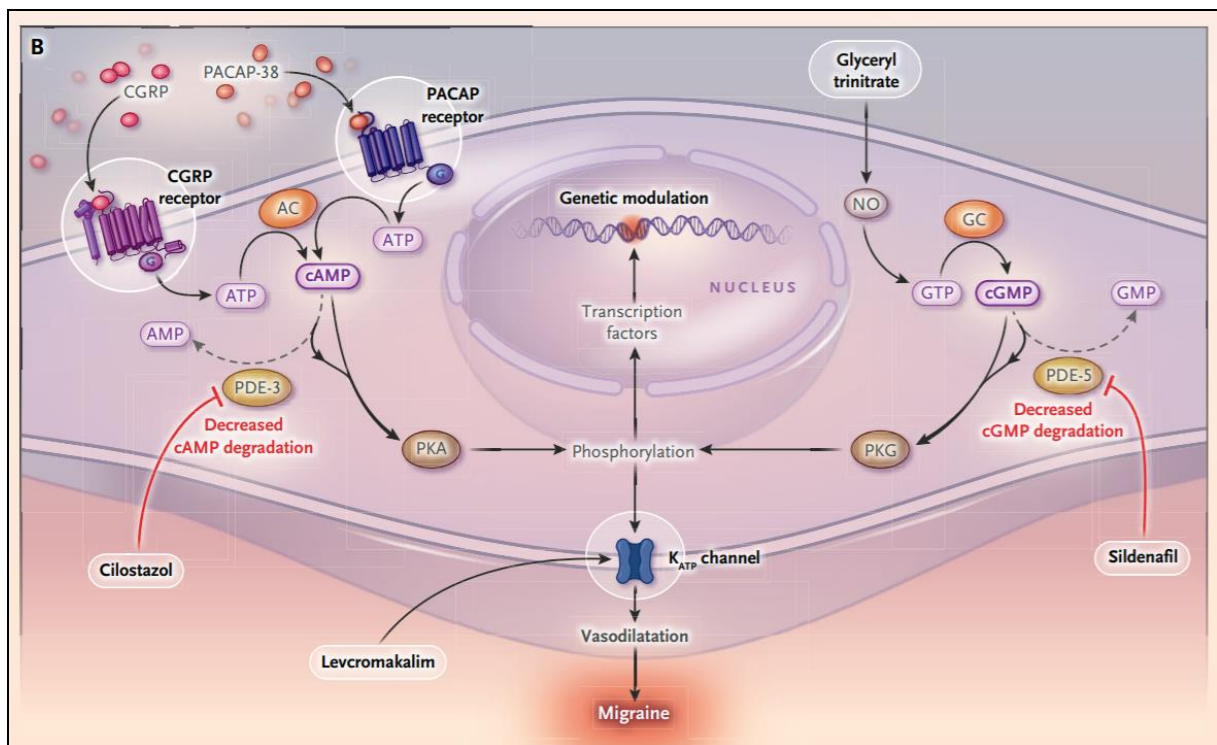


Figure 2 : La provocation des crises de migraine par l'activation des voies de l'AMPc et du GMPc font évoquer un mécanisme commun à travers l'ouverture des canaux potassiques sensibles à l'ATP.

2.2.1 La crise de migraine : un générateur hypothalamique ?

L'origine de la crise migraineuse est inconnue mais plusieurs travaux suggèrent que le point de départ pourrait se situer dans l'hypothalamus et/ou dans les noyaux du tronc cérébral. Plusieurs études en tomographie par émission de positon (PET) et en IRM

fonctionnelle au cours de crises migraineuses ont mis en évidence une activation au début de la crise de régions du tronc cérébral, dont le mésencéphale où se situe le locus coeruleus et le noyau cunéiforme, de la substance grise péri-aqueducale et de l'hypothalamus (8–12). Ces structures font partie du réseau impliqué dans la douleur migraineuse. Cependant l'activation persiste après disparition de la douleur à suite de l'administration de sumatriptan, laissant suggérer un rôle plus complexe dans la migraine que celui seulement lié à la céphalée (figure 3) (8,11). L'hypothèse d'un générateur hypothalamique a été renforcée en mai 2016 par la publication d'une étude en IRM fonctionnelle réalisée chez un même sujet, tous les jours, pendant un mois. Ce sujet a présenté trois crises de migraine sans aura durant le mois d'étude et cela a permis de montrer qu'il existe une modification de l'activation de l'hypothalamus 24 heures avant la crise de migraine et surtout une modification de sa connectivité avec le noyau spinal du trijumeau en phase pré-ictale, et avec la partie dorso-rostrale du tronc cérébral lors de la phase ictale (13).

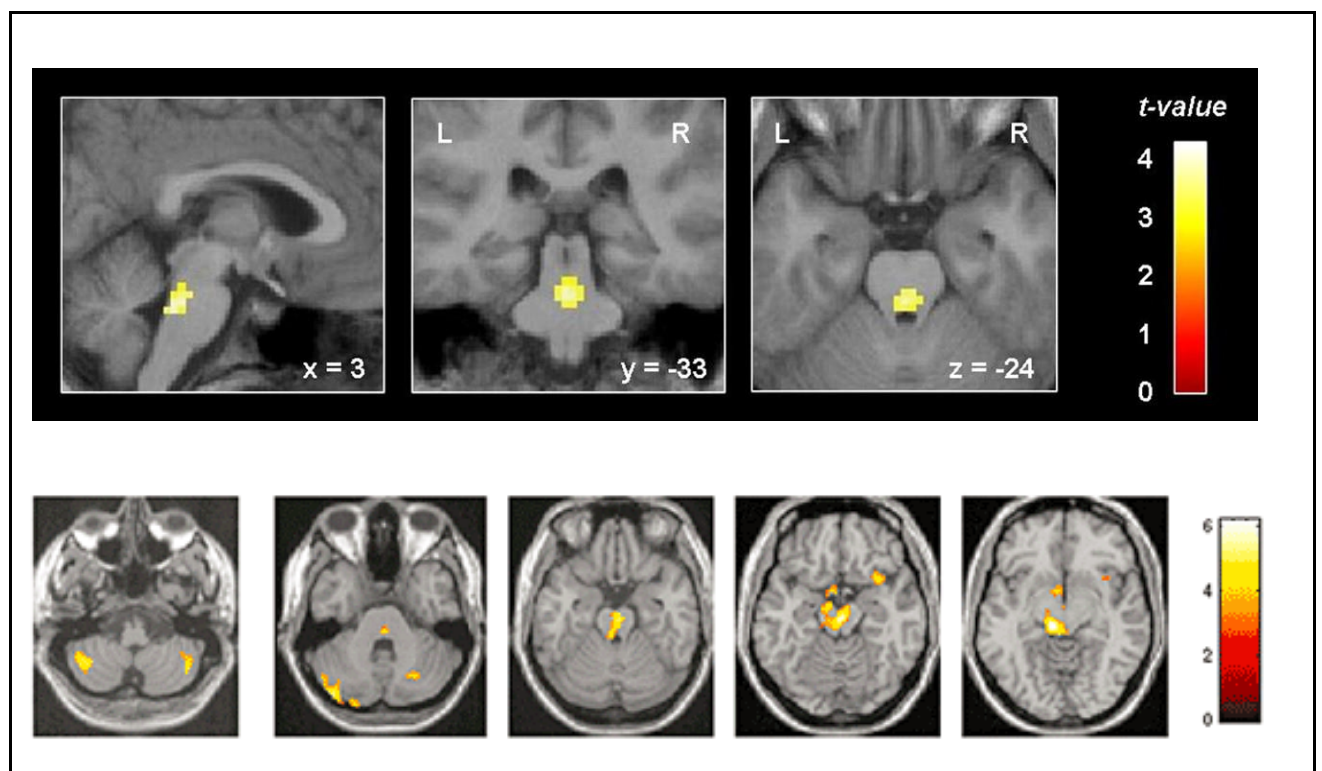


Figure 3 : Activation de noyaux du tronc cérébral au cours d'une crise de migraine.
Etudes en IRM fonctionnelle en haut(12), et en TEP en bas(11).

2.2.2 Physiopathologie de l'aura migraineuse

2.2.2.1 *Aura et dépression corticale envahissante (DCE)*

Environ un tiers des migraineux présentent une aura. Comme expliqué précédemment, il s'agit de symptômes neurologiques focaux transitoires, le plus souvent visuels, mais aussi sensitifs ou dysphasiques. L'aura précède la céphalée et dure de 5 à 60 minutes dans les formes classiques. La description du scotome scintillant comme une onde d'activation neuronale se déplaçant sur le cortex cérébral à une vitesse de 3mm/min a été faite par Lashley en 1941 (figure 4) (14). C'est en 1944 que Leao décrit expérimentalement sur l'animal la dépression corticale envahissante. Il s'agit d'une onde de dépolarisation de cellules neuronales et gliales se propageant le long du cortex cérébral à une vitesse de 2 à 4 mm/min, de proche en proche dans toutes les directions, et qui est interrompue par une scissure corticale. Cette hyperactivité neuronale s'accompagne d'une hyperhémie transitoire. Elle est ensuite suivie d'une période de plusieurs minutes durant lesquelles les neurones sont inactifs et inactivables. Cet état quiescent s'accompagne d'une baisse du débit sanguin cérébral local. L'adaptation du débit sanguin local et de l'activité neuronale lors de la propagation de la DCE fait appel aux propriétés du couplage neurovasculaire. Aujourd'hui il est admis que la dépression corticale envahissante est l'explication physiopathologique très probable de l'aura migraineuse. Une étude en IRM fonctionnelle a permis de visualiser la propagation d'une vraisemblable DCE se manifestant par des variations du signal BOLD (blood oxygen level dependant) montrant une hyperactivité neuronale suivie d'une inactivité et se propageant de proche en proche le long du cortex cérébral à une vitesse de $3,5 \pm 1,1$ mm/min (15). Cette propagation est représentée en figure 5.

La DCE peut être déclenchée par divers types de stimuli, comme un événement ischémique, des agents pharmacologiques (K^+ , H^+ , NO, glutamate) ou une stimulation mécanique ou électrique. L'origine de survenue spontanée d'onde de DCE dans la migraine avec aura demeure inconnue.

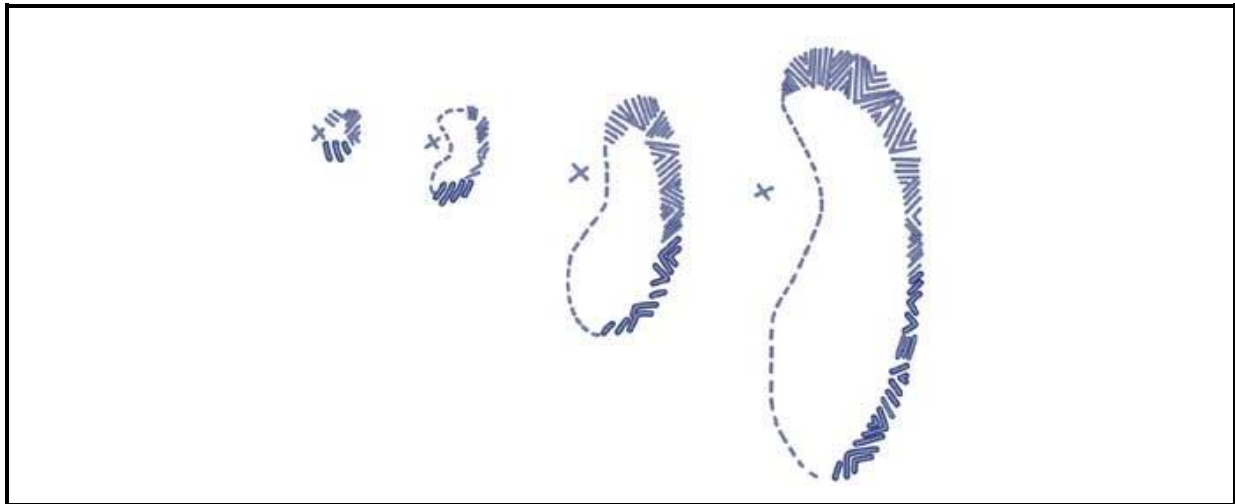


Figure 4 Représentation de l'aura migraineuse par Lashley, 1941.

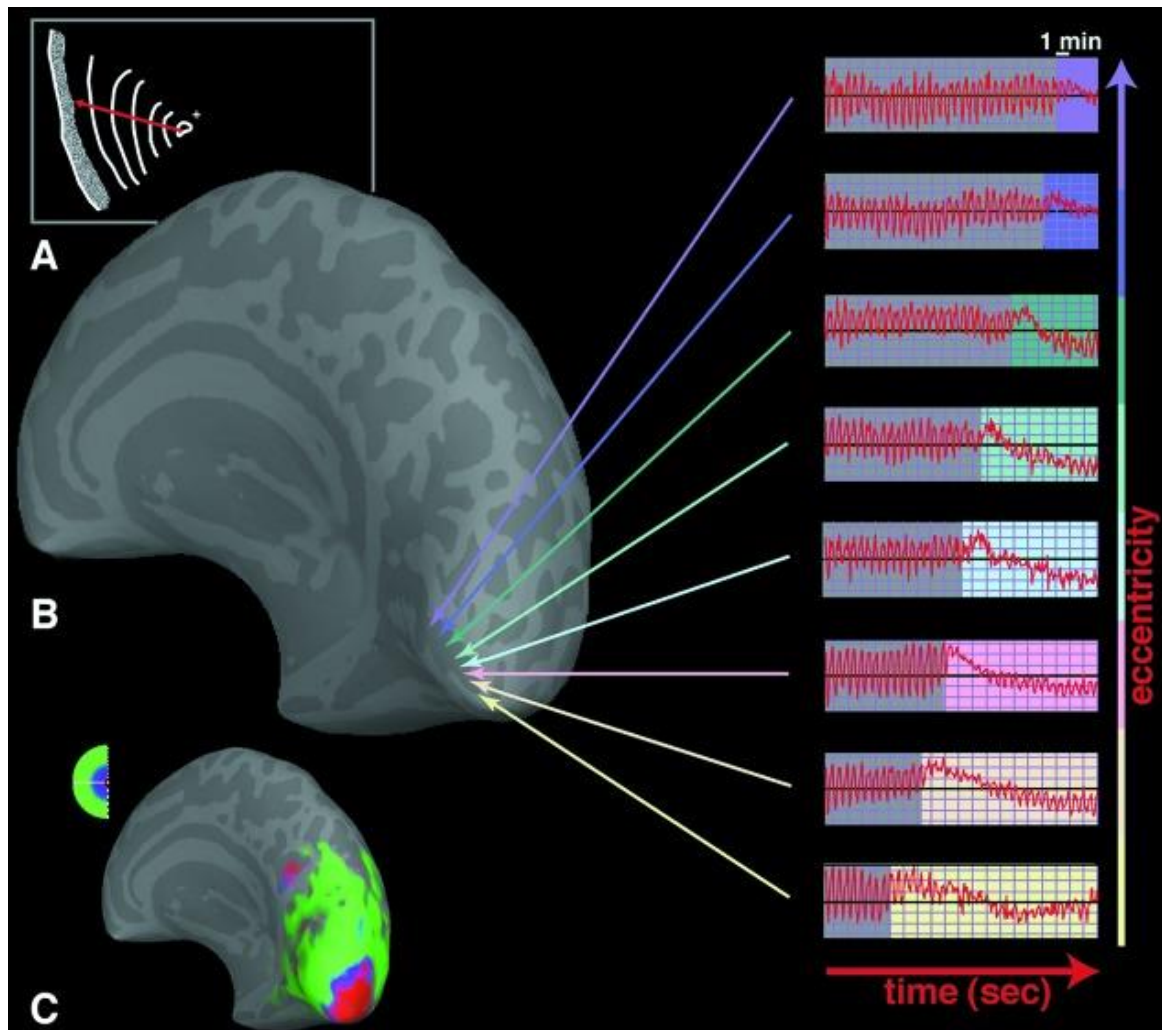


Figure 5 : Propagation d'une DCE en imagerie BOLD.(15)

Du point de vue physiopathologique la DCE est caractérisée par d'importants mouvements ioniques, de métabolites et de neurotransmetteurs entre le secteur intra- et extracellulaire. La dépolarisation neuronale s'accompagne d'un influx intraneuronal massif de Na^+ et de Ca^+ et d'un efflux de K^+ , de H^+ , de glutamate et d'ATP. La modification du gradient osmotique conduit à un œdème intracellulaire. La perte de potentiel de membrane empêche la survenue d'un nouveau potentiel d'action, d'une dépolarisation pré et post synaptique et d'une transmission synaptique. Cela se traduit par un silence électrophysiologique qui dure 1 à 2 minutes. L'activité neuronale récupère en une dizaine de minutes. L'afflux massif de K^+ et de glutamate dans le secteur extracellulaire diffuse aux neurones adjacents où se produit la même dépolarisation, qui se propage de proche en proche. Les taux extracellulaires de K^+ et de glutamate étant au centre de la propagation de la DCE, celle-ci survient dans les zones de forte densité neuronale et synaptique, dans le cortex cérébral (16).

La dépolarisation sollicite l'action des pompes ioniques membranaires pour assurer le retour homéostatique au potentiel membranaire de repos, augmentant la demande d'ATP, d'oxygène et de glucose. L'enchaînement de la dépolarisation et de la demande énergétique sous-tendent la réponse hémodynamique à la DCE, caractérisée par une hypoperfusion brève lors de la dépolarisation, puis une hyperhémie transitoire de quelques minutes lors de la repolarisation, suivie d'une hypoperfusion prolongée de plusieurs minutes à plus d'une heure (figure 6) (17).

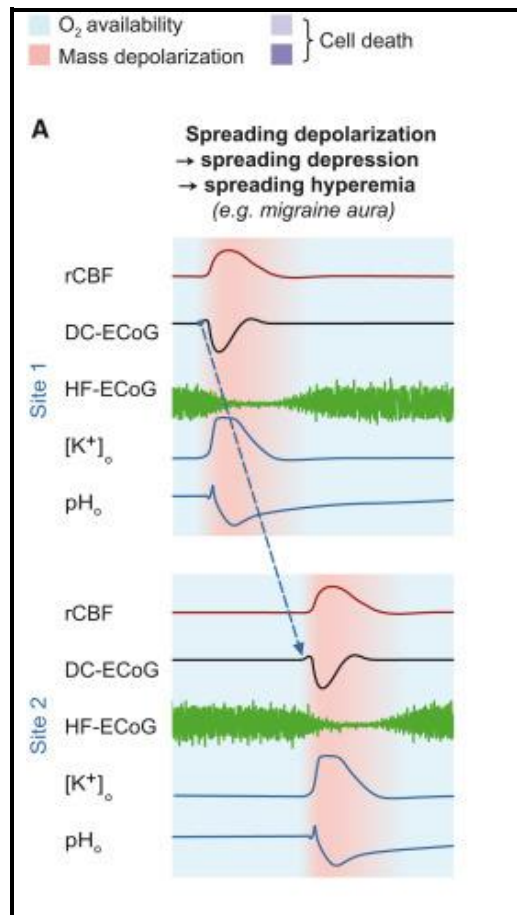


Figure 6 : Réponse hémodynamique à la propagation d'une onde de DCE (1).(17)
Augmentation du rCBF (cerebral blood flow) lors du passage d'une dépolarisation enregistrée en electrocorticographie (DC-ECOG).

2.2.2.2 La DCE comme générateur des crises migraineuses ?

Une des hypothèses de la genèse des crises de migraine, est une origine corticale à partir des ondes de DCE. Cela repose en partie sur le modèle génétique des migraines hémiplegiques familiales (MHF) (18). Les MHF sont caractérisées par la survenue d'aura motrice (responsable d'une hémiparésie), voire accompagnée d'un trouble de la vigilance, mimant l'accident vasculaire cérébral. Les MHF sont rares : leurs prévalences sont estimées à environ 0,01% dans la population européenne. Il s'agit de maladies monogéniques de transmission autosomique dominante. Trois principaux gènes sont décrits :

- Le gène CACNA1A dans la MHF de type 1, codant pour la sous-unité $\alpha 1$ d'un canal calcique voltage dépendant, localisé aux terminaisons présynaptiques des neurones

glutamatergiques et GABAergiques du cortex cérébral, du tronc cérébral, du cervelet et du ganglion trijéminé.

- Le gène ATP1A2 dans la MHF de type 2, codant pour la sous-unité $\alpha 2$ de la pompe NA/K ATPase présente à la surface membranaire des cellules du système nerveux central.
- Le gène SCN1A dans le MHF de type 3, codant pour la sous-unité $\alpha 1$ d'un canal sodique voltage dépendant, impliqué dans la genèse et la propagation du potentiel d'action.

La physiopathologie de l'aura dans les MHF est liée aux mutations de canaux ioniques provoquant une instabilité membranaire via une augmentation du taux de glutamate dans la fente synaptique, une hyperexcitabilité corticale et une susceptibilité accrue à la dépression corticale envahissante (19). Pour la migraine en général, des études génétiques ont mis en évidence la présence de variants génétiques intervenant dans l'homéostasie des canaux ioniques et de la transmission glutamatergique (entre autre), participant à la susceptibilité à la DCE (19,20).

Plusieurs études ont montré que la dépression corticale envahissante pouvait activer le système trigéminovasculaire (21) : la DCE entrainerait l'expression de c-Fos dans la partie caudale du noyau du trijumeau et entrainerait une hyperhémie et une inflammation méningée induite par l'activation réflexe parasympathique du système trigéminovasculaire (22). Ce dernier serait activé par la libération de K^+ , H^+ , NO, ATP, métalloprotéinase 9, par l'induction d'une cascade inflammatoire et par la rupture de la barrière hémato-encéphalique (16,23). Cependant, une étude en IRM de contraste dynamique lors de crises de migraine avec aura chez 19 sujets n'a pas montré de rupture de la barrière hémato-encéphalique, mais a montré l'activation d'une partie caudale du tronc cérébral (24). Ceci vient contraster l'hypothèse selon laquelle la DCE induirait une activation trigéminovasculaire via une rupture de la barrière hématoencéphalique. Enfin, expliquer l'existence de crise de migraine sans aura, implique de faire l'hypothèse d'ondes de dépression corticale envahissante asymptomatiques, ce qui n'a pas été démontré.

2.2.3 Microcirculation cérébrale et dépression corticale envahissante

2.2.3.1 Perfusion cérébrale et migraine avec aura.

La connaissance de la réponse vasculaire à la DCE provient d'études animales dont les résultats peuvent varier selon les espèces. La réponse vasculaire peut être divisée en 4 phases : comme nous l'avons vu précédemment, la dépolarisation neuronale s'accompagne d'une vasoconstriction initiale et d'une hypoperfusion de 5 à 30% du flux sanguin cérébral initial durant 5 à 30 secondes (PHASE 1). Elle est immédiatement suivie d'une augmentation transitoire de la perfusion cérébrale (PHASE 2). L'hyperhémie débute 15 à 20 secondes après le début de la dépolarisation, atteint son maximum en 1 à 2 minutes et dure environ 3 minutes. Son amplitude est très variable selon les études de 30 à 250%. Le calibre des artères piales augmente de 25 à 120% et est plus marqué au niveau artériolaire. Cette première vague d'hypoperfusion, répondant à la repolarisation neuronale, peut être suivie d'une deuxième vague d'hyperhémie (PHASE 3) retardée de 4 à 8 minutes et modérée (de 10 à 50% du flux sanguin cérébral). Enfin s'installe la quatrième phase qui correspond à une oligémie prolongée de plus d'une heure. La baisse du flux sanguin cérébral est estimée de 10 à 40%. Ces 4 phases sont représentées en *figure 7* (25).

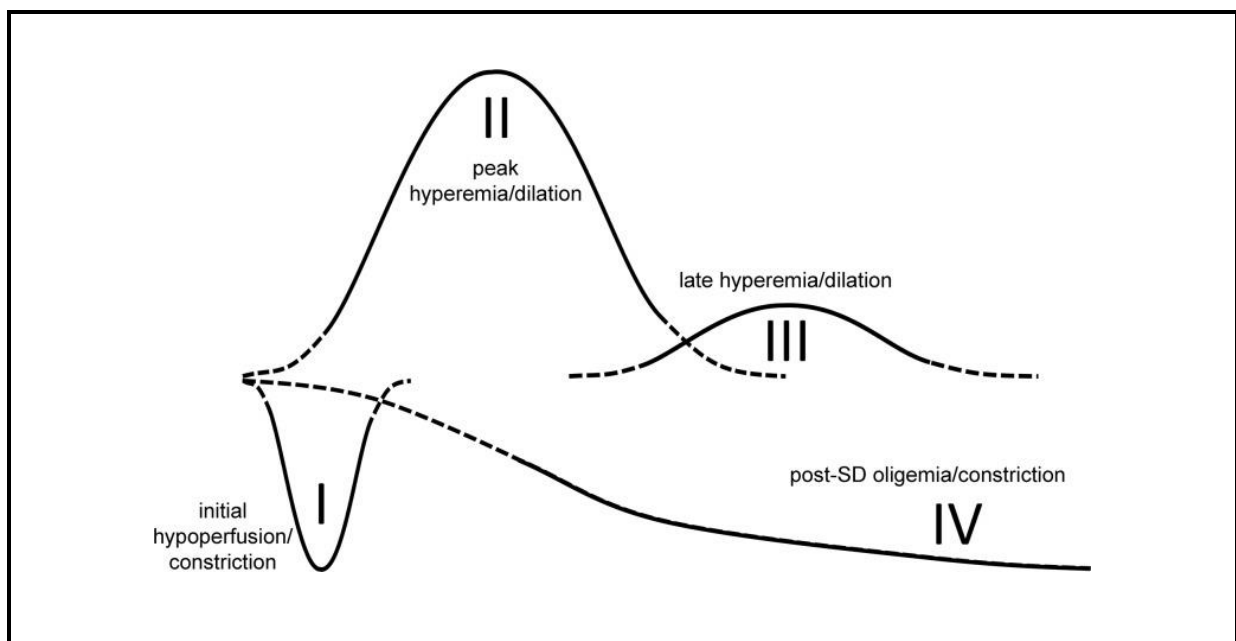


Figure 7 : Réponse hémodynamique à la DCE (2).

Chez l'homme, la première observation de modification de l'hémodynamique cérébrale au cours de crises de migraine avec aura a été faite par Olesen en 1981. Son étude en SPECT a montré une phase d'hyperhémie initiale et une phase d'oligémie prolongée s'étendant progressivement sur un gradient antéro-postérieur et n'atteignant pas le seuil d'ischémie (26). D'autres observations identiques de la crise migraineuse avec aura ont amené les auteurs à considérer ces anomalies de perfusion comme la traduction hémodynamique de la dépression corticale envahissante (27). Olesen a complété ses observations pour montrer en 1990 une vision globale de l'évolution de la perfusion cérébrale au cours de la migraine avec aura. L'hypoperfusion précède le début de l'aura et persiste jusqu'à la céphalée. La perfusion s'inverse progressivement durant la céphalée, sans modification des caractéristiques de celle-ci. Les anomalies perfusionnelles sont unilatérales ou bilatérales, ipsilatérales à la céphalée et contralatérales aux symptômes de l'aura. L'évolution temporelle de l'hémodynamique cérébrale est reprise en figure 8 (28). L'hypoperfusion dépasse le territoire impliqué par la symptomatologie de l'aura. L'hypoperfusion constatée lors des crises migraineuses est de l'ordre de 20%. Elle n'atteint pas le seuil d'ischémie et ne modifie pas l'extraction cérébrale d'oxygène (29,30). L'hypoperfusion lors d'une crise de migraine avec aura a également été remarquée en IRM de perfusion ; elle est étendue à plus d'un territoire vasculaire et est volontiers postérieure (31).

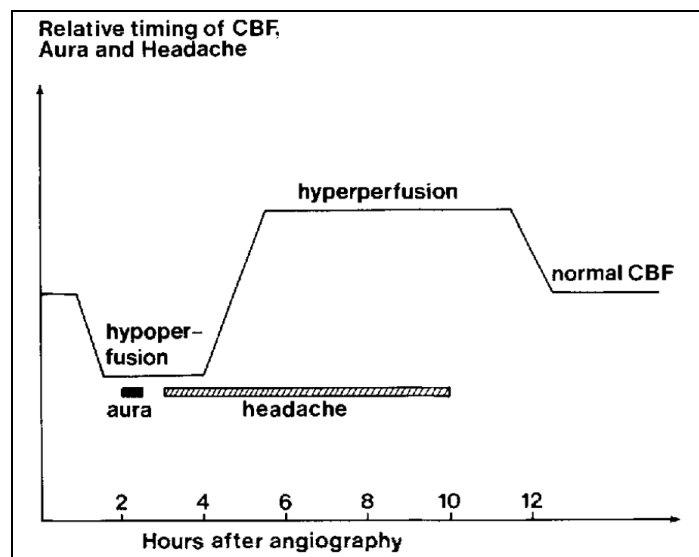


Figure 8 : Evolution temporelle de l'hémodynamique cérébrale au cours de la MA.(28)

2.2.3.2 DCE et risque vasculaire

La description de l'infarctus migraineux, complication rare d'une crise de migraine avec aura, a incité la recherche d'un lien entre la physiopathologie de l'aura et celle de l'infarctus cérébral. La définition de l'infarctus migraineux se trouve dans la classification internationale des céphalées. Il s'agit de la survenue d'une lésion ischémique, confirmée par une imagerie, au cours d'une aura typique, mais dont l'un des symptômes persiste plus de 60 minutes. Aucune autre cause d'infarctus cérébral ne doit être retrouvée (32). Il s'agit d'une cause rare d'infarctus cérébral (moins d'1% des AVC). L'hypothèse physiopathologique la plus souvent rapportée est celle de l'hypoperfusion accompagnant l'aura, qui atteindrait le seuil d'ischémie (33).

La propagation d'ondes de DCE peut être favorisée par toute agression cérébrale, comme l'ischémie dont elle peut aggraver les conséquences. En effet les ondes de DCE péri-infarctus (également appelées ondes de dépolarisation péri-infarctus - PID) dans une zone d'hypoxie peuvent générer un couplage neurovasculaire inverse, c'est-à-dire une vasoconstriction au lieu d'une vasodilatation, au moment de la demande énergétique dans un tissu préalablement en souffrance hémodynamique. Cela a pour conséquence d'aggraver l'ischémie et de favoriser son expansion dans la zone de pénombre. Ce phénomène est représenté figure 9 (25,34).

Sur un modèle de souris mutées pour la migraine hémiplegique familiale de type 1, les ondes de dépolarisation péri-ischémiques (PID) lors d'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne sont plus fréquentes que chez les souris non mutées. La fréquence des PID est corrélée à l'étendue de la zone d'hypoperfusion et à la taille finale de l'infarctus (18). Cette tendance est abolie chez les souris mutées traitées par des molécules augmentant le seuil de déclenchement de la DCE comme la lamotrigine ou le topiramate (35). Selon une étude rétrospective portant sur les AVC datant de moins de 72 heures, il y aurait une surreprésentation des migraineux, et plus spécifiquement des migraineux avec aura, dans le groupe de patients n'ayant pas de mismatch entre le volume de lésion ischémique en diffusion et le volume d'hypoperfusion. L'explication proposée est celle d'une extension plus

rapide de la lésion ischémique dans la zone d'hypoperfusion par la prédisposition à générer des DCE chez les migraineux avec aura (36).

Ces études ne nous permettent pas de prouver que la DCE est une cause d'ischémie cérébrale, mais elles nous permettent de construire un modèle intéressant de vulnérabilité microcirculatoire impliquant l'hyperexcitabilité corticale et le couplage neurovasculaire. Selon cette hypothèse on peut envisager qu'une situation à risque hémodynamique, micro-embole par exemple, conduise plus sûrement à l'ischémie cérébrale chez les sujets prédisposés à la DCE, comme les migraineux avec aura.

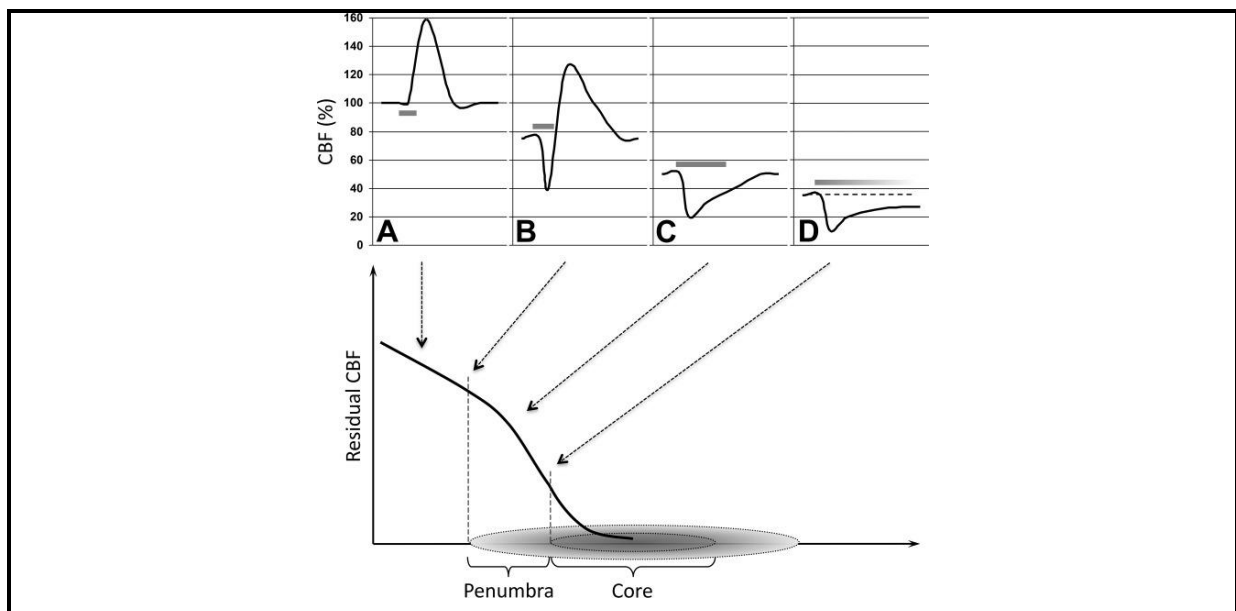


Figure 9 : Réponse hémodynamique à la propagation d'une onde de DCE péri-infarctus(25). Dans un tissu cérébral normalement perfusé, la DCE induit une hyperhémie. Dans une zone de pénombre modérée, la réponse est biphasique pour se transformer en réponse monophasique d'hypoperfusion dans la zone de pénombre plus sévère.

2.3 LA MIGRAINE AVEC AURA EST UN FACTEUR DE RISQUE VASCULAIRE

2.3.1 Données épidémiologiques

2.3.1.1 *Migraine avec aura, et risque vasculaire cérébral*

La migraine avec aura est un facteur de risque indépendant d'accident vasculaire cérébral ischémique. Plusieurs études cas-contrôles et de cohorte, reprises dans trois méta-analyses de 2005 à 2010 conduisent au calcul d'un risque multiplié de 2,16, IC95%(1,53 - 3,03) à 2,27, IC95%(1,61 - 3,19) chez les migraineux avec aura (37–39). La méta-analyse de Mahmoud et al en 2018, ne portant que sur les études de cohorte, conclue à une augmentation du risque de 1,53, IC95%(1,27-1,84), $p=0,012$. Le risque d'AVC ne semble pas concerner la migraine sans aura, car seule la méta-analyse d'*Etminan et al* montre un excès de risque de 1,83 (IC 95% : 1,06 - 3,15), ce qui n'est pas le cas dans les autres méta-analyses (37,40,41) dont celle de Mahmoud et al qui trouve un OR de 1,11, 95%(IC: 0,94-1,31) (41).

2.3.1.1.1 *Facteurs liés au terrain*

Le lien entre AVC et migraine avec aura est plus fort chez les sujets jeunes - âgés de moins de 45 ans - et de sexe féminin. L'association d'un risque vasculaire cérébral à la migraine avec aura est moins bien établie pour les sujets de sexe masculin en raison de la moindre prévalence de la migraine chez les hommes (40,42–44).

Bien que les facteurs de risque vasculaires classiques soient plus fréquents chez les migraineux, l'association de la migraine avec aura avec le risque d'AVC est indépendante de ces facteurs.(45–48) Au contraire, cette association est plus significative dans la population des migraineux avec aura ayant le moins de facteurs de risque vasculaire.(48–50) Néanmoins il existe une interaction de la migraine avec aura avec le tabagisme et la contraception orale vis-à-vis du risque d'AVC. Le risque relatif ajusté d'AVC associé à chacun de ces facteurs est d'environ 2, mais le risque d'AVC est multiplié par 9 en cas d'association migraine avec aura - tabagisme actif, et par 8 en cas d'association migraine avec aura - contraception orale. L'association des trois facteurs multiplie le risque d'AVC par 10.(40)

2.3.1.1.2 Facteurs liés à la migraine

Certaines caractéristiques de la migraine autres que l'aura pourraient augmenter le risque d'AVC : fréquence élevée des crises, présence d'une aura dès les premières crises de migraines, recrudescence des crises.

Une migraine dite active, définie par la présence d'au moins une crise dans la dernière année, et une fréquence des crises supérieure à douze par an, apparaissent de manière significative comme un facteur de risque (49,51,52). Une fréquence des crises de migraine avec aura supérieure à une par semaine expose à un risque relatif de 4,25 IC95%(1,36-13,29) (53). L'aura dès les premières migraines conduirait à un risque plus élevé qu'une aura secondaire apparue dans l'évolution de la migraine : OR 8,37 (IC 95% : 2,33–30,1) (52).

L'ancienneté de la migraine est à l'origine de résultats contradictoires. En effet, pour MacClellan et al, le caractère récent (moins d'un an) était associé à un risque accru d'AVC : OR = 8,3 IC95%(2,6 - 25,7) alors que l'ancienneté supérieure à un an ou à douze ans ne l'étaient pas (49). Pour Donaghy et al, l'ancienneté supérieure à douze ans est significativement associée à un risque d'AVC pour tout type de migraine OR = 4,61 (IC 95% : 1,27 – 16,8) et se situe à la limite de la significativité pour la migraine avec aura OR = 5,15 (IC 95% : 1,00 - 26,5), alors qu'une migraine récente ne l'était pas (52). Dans l'étude de cohorte ARIC qui a suivi prospectivement pendant 20 ans des sujets âgés en moyenne de plus de 50 ans à l'inclusion, la migraine avec aura était associée à un risque d'AVC lorsque la migraine avec aura avait débuté après l'âge de 50 ans, mais pas lorsqu'elle avait début avant l'âge de 50 ans (54). Dans la Danish population based matched cohort study, une vaste étude de cohorte en population générale, le risque d'AVC associé à la migraine avec aura était plus fort dans la première année (HR = 10,25 IC95%(7,65-13,12)) qu'après un an et après 5 ans (HR = 1,52 IC95%(1,21-1,91)) du diagnostic de migraine avec aura (55). Dans l'ensemble, il semblerait que l'association migraine avec aura et AVC se confirme au début de la maladie.

2.3.1.2 *Migraine avec aura et risque cardiovasculaire*

Au-delà du risque d'AVC, la migraine avec aura est également connue pour majorer le risque d'événements cardiovasculaires et la distribution des événements vasculaires dépend des facteurs de risque traditionnels.

La connaissance du risque vasculaire dans la migraine est largement redevable à la Women's Health Study (WHS), cohorte de presque 40 000 femmes de plus de 45 ans résidentes aux USA, sans antécédent vasculaire, suivies prospectivement sur le risque d'événement vasculaire selon la prise d'un traitement en prévention primaire (de l'aspirine, de la vitamine E, les deux, ou un placebo). Cette étude comporte 5125 migraineuses, dont 3610 avec une migraine dite active, et 1434 migraineuses avec aura. Cette étude montre une augmentation du risque d'AVC, d'infarctus du myocarde, d'angor et de revascularisation coronaire chez les migraineuses avec aura mais pas chez les migraineuses sans aura (figure 10). La migraine avec aura est associée à un sur-risque d'infarctus du myocarde de 1,94 (IC 95% : 1,27 - 2,95) et de décès d'origine cardiovasculaire de 2,33 (IC 95% : 1,21 - 4,51) (51).

En stratifiant cette population de femmes selon un risque cardiovasculaire à 10 ans de $\leq 1\%$ (≤ 12 points), 2-4% (13-16 points), 5-9% (17-19 points) et $\geq 10\%$ (≥ 20 points) sur l'échelle de Framingham, le taux d'infarctus cérébral apparaît significativement plus élevé chez les migraineuses avec aura par rapport aux femmes non migraineuses, si le risque cardiovasculaire global est $\leq 1\%$: OR 3,88 (IC 95% : 1,87 – 8,08). En revanche, le sur-risque d'infarctus du myocarde chez les migraineuses avec aura n'apparaît que pour un risque cardiovasculaire élevé $\geq 10\%$, OR 3,34 (1,50 – 7,46) (cf figure 11) (48).

La WHS montre que la prise d'aspirine en prévention primaire réduit le risque d'AVC chez les femmes non migraineuses, mais le risque n'est pas réduit chez les femmes migraineuses avec et sans aura. Le risque d'infarctus du myocarde est même plus élevé chez les migraineuses avec aura prenant de l'aspirine : RR = 3,72 (IC 95% : 1,39–9,95) (56). Une méta-analyse confirme l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde chez la femme migraineuse avec aura de 2,61 (IC 95% : 1,86-3,65). La migraine sans aura n'engendre pas d'accroissement du risque cardio-vasculaire (57). Une étude similaire à la WHS, réalisée chez

les hommes de plus de 40 ans (Physician's Health Study) montre un risque accru d'infarctus du myocarde, OR = 1,42 (IC 95% : 1,15-1,77) mais pas d'infarctus cérébral : OR = 1,12 (IC 95% : 0,84-1,50) (58). La Danish population based matched cohort study qui a suivi pendant presque 20 ans plus de 51 000 migraineux et 510 000 non migraineux en population générale a confirmé non seulement l'augmentation du risque d'AVC dans la migraine, mais aussi le risque ajusté sur les facteurs de risque vasculaires d'infarctus du myocarde HR = 1,49 IC95%(1,36-1,64) (55).

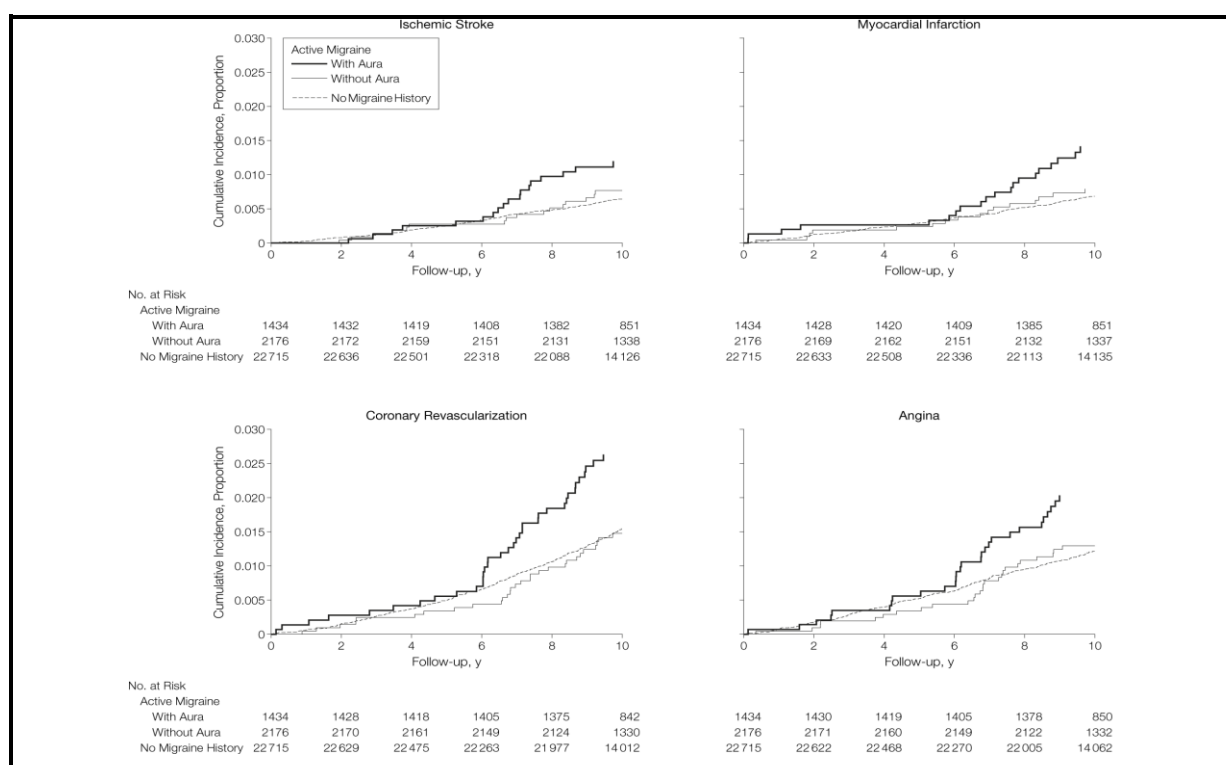
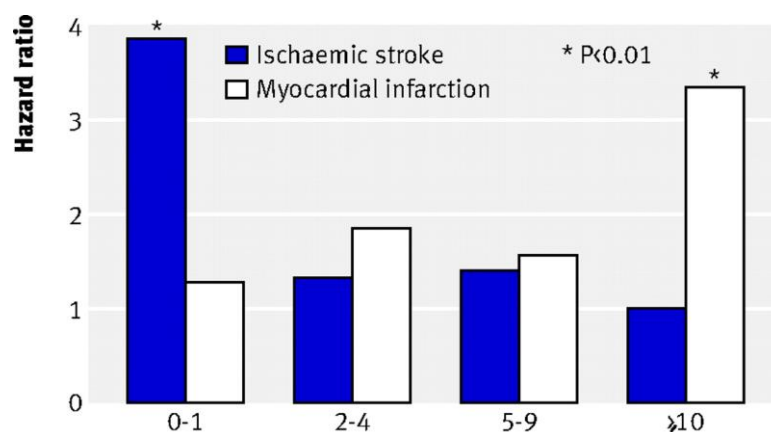


Figure 10 : Risque vasculaire accru chez les femmes migraineuses avec aura (51).



Framingham estimate of 10 year risk of coronary heart disease (%)

Figure 11 : Odd ratio des risques d'AVC et d'infarctus du myocarde chez les migraineux (48).

2.3.1.3 Migraine et risque d'AVC hémorragique

Concernant l'AVC hémorragique, les résultats sont contradictoires et ne permettent pas de conclure de manière définitive. Les données issues de la WHS indiquent une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale chez les femmes migraineuses avec aura, OR = 2,25 (IC 95 % : 1,11 – 4,54) mais le nombre d'hémorragie cérébrale est faible (n = 85, dont 9 chez des migraineuses avec aura) (59). Une méta-analyse regroupant 1600 hémorragies cérébrales va dans ce sens en montrant un excès de risque de 1,48 (IC 95 % : 1,16 – 1,88) chez les migraineux (avec et sans aura) (60), et la Danish population based matched cohort study montre aussi une augmentation du risque d'hémorragie cérébrales dans la migraine sans et avec aura (HR = 1,94, IC95%(1,68-2,23)) (55). En revanche, une étude prospective cas-contrôle (The Health Improvement Network) portant sur presque de 1800 hématomes et 1300 hémorragies sous-arachnoïdiennes ne montre pas d'excès de risque chez les migraineux avec ou sans aura (61).

2.3.1.4 Migraine avec aura et mortalité

Dans la WHS, les femmes migraineuses avec aura présentent un taux de décès d'origine cardio-vasculaire plus élevé que les non migraineuses, OR = 2,33 IC95%(1,21-4,51), et cela est conforté par une étude islandaise où le risque global de mortalité, toutes causes confondues, chez les migraineux et migraineuses avec aura est de 1,21 IC95%(1,12 - 1,30) (62). Cependant une méta-analyse de 2011 ne confirme pas l'excès de mortalité cardiovasculaire des migraineux avec aura : 1,57, IC95%(0,89 – 2,78).(63)

2.3.2 Données de l'imagerie : infarctus silencieux et anomalies de substance blanche

De nombreuses études de neuro-imagerie sur la migraine montrent une prévalence accrue des hypersignaux T2 de la substance blanche et des infarctus cérébraux silencieux (asymptomatiques) en IRM chez les migraineux avec aura, jeunes et sans facteurs de risques vasculaires (64).

La principale étude de population (CAMERA) comparant 161 migraineux avec aura, 134 migraineux sans aura et 140 témoins appariés pour l'âge et le sexe montre un nombre plus important d'anomalies de la substance blanche chez les femmes migraineuses (OR 2.1 (IC 95% 1.0 à 4.1)). Le même constat est fait pour les infarctus silencieux de la circulation postérieure, plus fréquents dans la migraine avec aura (OR 13.7 (IC 95% 1.7 à 112)) et si les crises de migraines avec aura sont fréquentes, c'est-à-dire plus d'une fois par mois (OR 15.8 (IC 95% 1.8 à 140)) (65,66). En revanche, la progression des lésions n'est pas associée à la fréquence des crises (67).

Les infarctus silencieux sont situés plus volontiers dans le cervelet et de manière plus générale dans la circulation postérieure (environ 65%), dans des territoires de jonctions artérielles, témoignant de leur origine microcirculatoire ou perfusionnelle.(68) La localisation postérieure préférentielle des infarctus (cervelet et tronc) est corroborée par une étude de population islandaise, qui montre un taux plus important d'infarctus cérébelleux chez des patientes âgées qui souffrent de migraine avec aura (69). Une étude française portant sur les anomalies morphologiques de sujets âgés en moyenne de 69 ans confirme la prévalence accrue d'infarctus silencieux et d'hypersignaux T2 de la substance blanche chez les migraineux avec aura comparativement aux témoins mais contrairement aux deux études précédentes, les infarctus silencieux sont majoritairement en dehors de la circulation postérieure (70). La localisation postérieure des infarctus silencieux n'est pas totalement certaine : une étude montre que les infarctus silencieux décelés lors d'un premier AVC chez les migraineux avec aura sont préférentiellement de localisation antérieure (71). Le registre d'Oxford (OXVASC) montre que les AVC cryptogéniques associés à la migraine sont répartis dans les territoires carotidiens, plutôt que vertébro-basilaires (50). Une étude chinoise constate aussi que les AVC associés à la migraine sont plutôt de localisation antérieure (72) et une autre étude ne montre pas de différence entre les territoires antérieurs et postérieurs (73).

2.3.3 Mécanismes des lésions cérébrales ischémiques associées à la migraine avec aura

L'origine de l'association migraine avec aura et AVC n'est pas clairement élucidée et est probablement multifactorielle. Nous détaillons l'association entre la migraine et l'athérosclérose, le foramen ovale perméable, la fibrillation atriale, les dissections artérielles cervicales, la dysfonction endothéliale, l'hypercoagulabilité et l'hyperagrégabilité plaquettaire, la consommation de triptans et aux à l'impact des oestrogènes.

2.3.3.1 L'athérosclérose

Quatre études ont analysé le lien migraine et athérosclérose dans une population d'AVC. Elle ne permettent pas de tirer de conclusion définitive car la Women in stroke Prevention Study n'étudie que des femmes jeunes, moins exposées à l'athérome (74) ; dans l'Italian Project on Stroke in Yong Adults (IPSYA), l'association entre migraine et athérome n'est pas ajustée sur les facteurs de risque vasculaire et les lésions d'athérome non sténosantes ne sont pas prises en compte (75) ; dans l'étude prospective Atherosclerosis Risk Community study (ARIC), les patients sont âgés ce qui peut effacer une association entre migraine et athérome à cause du rôle prépondérant de l'âge dans le développement de l'athérome (76) ; la Danish Acute Stroke study n'inclue que 86 patients de moins de 50 ans et n'ajuste pas ses résultats sur les facteurs de risque vasculaires (77). En population générale, les migraineux présentent moins de calcifications des artères carotides intracrâniennes (78) et moins de plaque des carotides cervicales (79,80).

Afin d'explorer un éventuel lien entre migraine et athérome, nous avons mené une étude rétrospective au CHU de Toulouse portant sur des sujets jeunes, âgés de moins de 55 ans, victimes d'AVC. Nous avons comparé la présence d'un athérome des troncs supra-aortiques entre migraineux et non migraineux en tenant compte de toutes les lésions d'athérome sténosantes et non sténosantes classées selon le système ASCOD. Les lésions sténosantes > 50%, responsables de l'AVC, sont moins fréquentes chez les migraineux (10/144 (6.9%) vs. 42/271 (15.5%); $p < 0.001$), tout comme les lésions de tout grade (35/144

(24.3%) vs. 138/271 (50.9%); $p < 0.001$). Ce résultat persiste après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabagisme, l'hypertension, le diabète et la dyslipidémie: OR = 0.44, 95%CI [0.25-0.78], $p = 0.005$, et est valable dans la migraine sans aura (OR= 0.42, 95%CI [0.20 – 0.88], $p = 0.020$) et la migraine avec aura (OR = 0.47, 95%CI [0.23 – 0.96], $p = 0.037$) (article soumis, en cours de revue).

Des études génétiques d'association pangénomiques ont identifié un polymorphisme mononucléotidique du gène PHACTR1 associé aux lésions d'athérome coronaire d'une part et à la migraine, à la dissection des artères cervicales et la dysplasie fibromusculaire d'autre part mais dans un sens opposé (81,82). Nous pouvons supposer que de telles prédispositions génétiques puissent relier négativement la migraine et l'athérome des troncs supra-aortiques.

2.3.3.2 Le foramen ovale perméable

Comme la maladie migraineuse, la persistance d'un foramen ovale perméable (FOP) est fréquente dans la population générale avec une prévalence évaluée à près de 26% dans les séries autopsiques (83). Dans la population des sujets âgés de moins de 55 ans victimes d'un AVC cryptogénique, le risque de récurrence est plus élevé en cas de FOP associé à un anévrisme du septum inter-auriculaire (ASIA) (84).

2.3.3.2.1 Association entre FOP et migraine

L'existence d'une association entre FOP et migraine, et plus spécifiquement la migraine avec aura, fait l'objet de débats (85). Plusieurs études ont recherché ce lien bilatéral (prévalence de la migraine chez les sujets porteurs d'un FOP, et prévalence du FOP chez les sujets migraineux) (86). Elles ont été reprises dans une récente méta-analyse, qui conclut à une prévalence accrue du FOP chez les sujets migraineux avec aura (OR = 3,36), ce qui n'est pas le cas chez les migraineux sans aura (87). Toutefois ce résultat est basé sur des études cas-contrôles majoritairement rétrospectives de faible niveau de preuve et n'est pas retrouvé dans les études en population générale (88). Les dernières études cas-contrôles apportent des résultats contradictoires (89,90). Une étude observationnelle en échographie par voie trans-oesophagienne sur 889 patients montre une association entre migraine avec

aura et FOP avec ASIA, mais pas avec le FOP ou l'ASIA isolés. Aucune association n'est retrouvée entre la migraine sans aura et les anomalies du septum inter-atrial (91).

Dans la population de patients victimes d'AVC, l'étude IPSYA trouve que la présence d'un shunt droit-gauche est associée à la migraine avec aura (OR = 2,41, CI95% (1,47-3,95)) et pas à la migraine sans aura. Une récente publication italienne sur plus de 1700 AVC de tout âge montre aussi une association entre migraine et FOP notamment chez les migraineux avec aura (OR = 2.92, 95% CI (1.15-7.41)), mais pas chez les migraineux sans aura. Toutefois la prévalence de la migraine est superposable voire un peu inférieure à la prévalence en population générale, ce qui conduit à s'interroger sur la possibilité d'un biais d'information. Une étude américaine conclue à une très forte association entre migraine et FOP notamment entre migraine avec aura fréquente et FOP mais seulement la moitié des patients avec un AVC cryptogénique ont une recherche de FOP, ce qui ne permet pas de retenir leurs conclusions (92). Une étude française ne trouve pas de différence entre migraineux et non migraineux pour le FOP à risque (FOP avec ASIA ou FOP large) dans une population de jeunes victimes d'AVC, mais le FOP reste la première cause d'AVC chez les migraineux avec aura (93). Dans l'ensemble la littérature tend à montrer une association entre FOP et migraine surtout dans la population d'AVC, et surtout pour la migraine avec aura.

2.3.3.2.2 Les hypothèses physiopathologiques

L'hypothèse la plus répandue pour expliquer l'association éventuelle entre migraine avec aura et FOP est le passage par le shunt droite-gauche de micro-emboles susceptibles de déclencher une onde de dépression corticale envahissante. Cela a été montré sur l'animal par *Nozari et al* qui ont déclenché la propagation d'ondes de dépression corticale envahissante après l'injection intra-carotidienne de microemboles d'air ou de cholestérol. La survenue de ces ondes a dépendu de la sévérité et de la durée de l'hypoperfusion induite par les micro-emboles (94). Chez l'homme une migraine avec aura typique a pu être déclenchée chez des migraineux avec aura porteur d'un FOP permanent lors d'une épreuve de recherche de FOP en doppler transcranien (DTC) par l'injection de microbulles d'air (95).

Il est important de noter qu'après prise en compte du FOP, la migraine avec aura demeure associée aux AVC cryptogéniques (OR = 3.50, IC95%(2.19-5.61)), mais pas la migraine sans aura (96). Le FOP ne saurait donc expliquer totalement le sur-risque d'AVC dans cette population.

2.3.3.3 La fibrillation atriale

Trois études mettent en évidence une association entre migraine avec aura et fibrillation atriale. Une vaste étude danoise en population générale montre un risque augmenté de HR = 1,31 IC95%(1,11-1,55) (97) et ARIC trouve que la migraine avec aura est associée à un risque d'AVC cardio-embolique (76). La grande majorité de ces AVC (87%) sont attribués à une fibrillation atriale avec un risque augmenté dans la migraine avec aura de HR = 1,30, IC95%(1,03–1,62) (98). Une étude française montre une très forte association entre migraine avec aura et fibrillation atriale, dans une population de 339 jeunes patients victimes d'AVC (OR, 5,08; 95% CI, 1,24-21,92; p=0.011), qui est la deuxième cause d'AVC chez les jeunes migraineux avec aura (Figure 12).

2.3.3.4 L'association à la dissection des artères cervicales

Plusieurs études cas-contrôles ont cherché l'association entre l'AVC par dissection des artères cervicales et la migraine. Elles ont été reprises dans une méta-analyse qui conclue à un risque multiplié par 2 de dissection en cas de migraine, y compris en cas de migraine sans aura. En revanche, l'excès de risque n'est retrouvé pour la migraine avec aura.(99)

Deux études de cohorte viennent conforter ce résultat : la première analyse une cohorte de 983 patients hospitalisés pour une dissection des artères cervicales (Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients - CADISP study) en 2012 (100), la deuxième a porté sur 2485 AVC dont 334 par dissection des artères cervicales dans IPSYA, en 2017 (101). Leurs résultats sont comparables et montrent une association significative entre la migraine

et la dissection des artères cervicales. Cette association est trouvée pour la migraine sans aura mais pas pour la migraine avec aura.

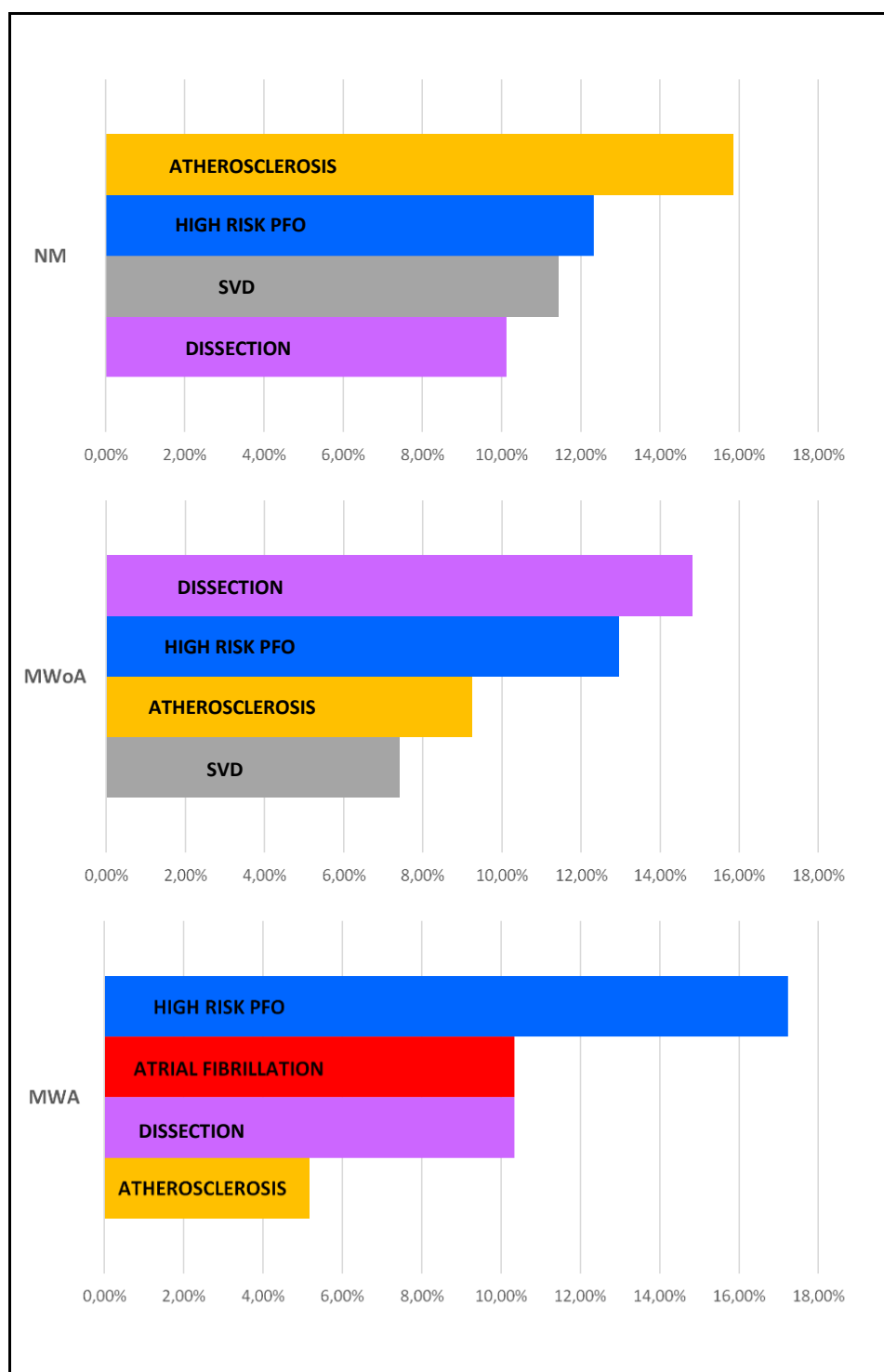


Figure 12 : Quatre principales causes d'AVC chez les non migraineux (NM), migraineux sans aura (MWoA) et migraineux avec aura (MWA) (93). PFO = Patent Foramen Ovale. SVD = Small Vessel Disease.

2.3.3.5 La dysfonction endothéliale

Certains travaux cherchent des marqueurs de dysfonction endothéliale comme une modification de l'épaisseur intima-média des artères carotides, des modifications de diamètre et de compliance des artères périphériques ou de la vasodilatation médiée par le flux sanguin de l'artère humérale, avec des résultats discordants et qui dans l'ensemble ne permettent pas de conclure (102–107). Une étude montre une diminution du nombre de cellules progénitrices endothéliales circulantes chez les migraineux avec aura - une diminution du nombre de ces cellules étant associée à une augmentation du risque vasculaire (108) - avec une réduction de leur capacité de migration et une accélération de leur sénescence (109).

2.3.3.6 L'agrégabilité plaquettaire et hypercoagulabilité

L'hypothèse selon laquelle l'onde de dépression corticale envahissante et l'ischémie cérébrale pourraient être induites par des micro-embolies a incité la recherche de marqueurs d'hypercoagulabilité et de thrombose chez les migraineux.

2.3.3.6.1 L'activation plaquettaire

Il est difficile de faire une conclusion générale sur l'activation plaquettaire des sujets migraineux, car plusieurs travaux rapportent une augmentation ou bien une diminution de l'agrégabilité plaquettaire au cours des crises de migraine (avec ou sans aura) et pendant la période inter-critique (110).

Les dernières recherches mettent en évidence le rôle de neuro-transmetteurs sérotoninergiques et endo-cannabinoïdes dans la physiopathologie de la douleur migraineuse et de l'activation plaquettaire : Les endocannabinoïdes permettraient de

réduire l'amplitude, la durée et la vitesse de propagation de la dépression corticale envahissante et ils exerceraient un contrôle inhibiteur sur la voie descendante de la douleur trigéminovasculaire au niveau de la substance grise péri-aqueducale (111,112). Les taux plaquettaires d'endocannabinoïdes seraient diminués chez les migraineux chroniques, comme l'anandamide qui favoriserait la vasodilatation et réduirait l'activation plaquettaire (113). La diminution du taux d'endocannabinoïdes résulterait d'une surexpression de l'hydrolase des amides d'acides gras (FAAH) et de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2)(114,115). Ces dernières convertissent l'acide arachidonique en prostaglandines et en thromboxane, qui favorisent la vasoconstriction et l'activation plaquettaire. D'autre part, les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2a} plaquettaires seraient augmentés chez les migraineux (116). Ces récepteurs promeuvent l'activation plaquettaire et leur activité serait inversement corrélée à celle des récepteurs cannabinoïdes 1 (CB1) (114).

2.3.3.6.2 L'hypercoagulabilité

Des travaux ont mis en évidence une augmentation du taux de facteur von Willebrand pendant les crises de migraine (117) et dans la période inter-critique, avec une augmentation de marqueurs inflammatoires (CRP) et une augmentation du taux d'activateur du plasminogène tissulaire (tPA) (118). Des modifications de taux plasmatiques de fibrinogène, de tPA, de l'inhibiteur 1 du tPA (PAI-1) et de l'homocystéine ont été recherchées dans plusieurs études dont les résultats sont contradictoires. Les données sont insuffisantes pour retenir la prévalence accrue d'une thrombophilie acquise (anticorps anti-phospholipide, anticoagulant circulant de type lupique, anti beta2 glycoprotéine 1 et anti-cardiolipine) chez les migraineux en population générale (110).

Une étude portant sur l'AVC du sujet de moins de 55 ans a montré que l'hypercoagulabilité était plus fréquente chez les migraineux. L'analyse séparée a révélé un taux plus élevé de déficit en protéine C ou S et un taux plus élevé de mutation G20210A de la prothrombine (119). Ceci a fait écho à une étude italienne de cohorte portant sur l'AVC du jeune adulte, qui a révélé une prévalence accrue de la mutation du gène du facteur V Leiden ou du gène G20210A de la prothrombine chez les migraineux avec aura victimes d'un AVC

(120). Cependant l'association entre la thrombophilie héréditaire et la migraine n'a pas été retenue dans une méta-analyse de 2015 (121).

2.3.3.7 Le rôle des triptans

Avant les triptans l'ergotamine et la dihydroergotamine ont été utilisées comme anti-migraineux grâce à leur action sérotoninergique sur les récepteurs 5HT_{1B} et D, mais leur action agoniste α 1-adrénergique a participé à l'apparition de réactions vasospastiques que l'on connaît sous le nom d'ergotisme (122).

Les triptans sont des agonistes sérotoninergiques sélectifs agissant sur les récepteurs 5HT_{1B} et 5HT_{1D}. Les récepteurs 5HT_{1B} sont localisés sur les vaisseaux méningés, où les triptans exercent un effet vasoconstricteur et s'opposent à l'extravasation de peptides inflammatoires. Les récepteurs 5HT_{1D} sont situés sur les terminaisons présynaptiques des neurones du système trigéminovasculaire ainsi que dans le noyau du trijumeau (123). L'action des triptans est alors d'inhiber la transmission centrale aboutissant à l'inflammation neurogène. Leur efficacité pour interrompre la crise migraineuse est reconnue (124), mais la crainte d'un excès de risque vasculaire, notamment d'AVC, demeure (125).

Toutefois dans une étude de cohorte rétrospective portant sur plus de 130 000 migraineux, le risque d'AVC et d'infarctus du myocarde n'était pas augmenté par la consommation récente ou chronique de triptans (126). Ce résultat a été confirmé dans une méta-analyse datant de 2015, dans laquelle l'odd ratio d'un événement vasculaire majeur sous triptan a été calculé à 0,86 (95% CI 0,52-1,43) (127). L'incidence d'événement vasculaire majeur après l'utilisation d'un triptan est très faible, de l'ordre de 1/100 000 crises migraineuses traitées (128).

2.3.3.8 Le rôle des œstrogènes

Le risque vasculaire cérébral associé à la migraine avec aura est plus important chez la femme jeune, ce qui interroge sur le rôle joué par les hormones sexuelles, d'autant plus que les pilules contraceptives ont un effet pro-thrombotique en augmentant les taux plasmatiques de facteurs de la coagulation, de prothrombine, de fibrinogène et d'inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine (TAFI). Les oestrogènes augmenteraient la transcription de facteur von Willebrand et diminueraient les taux d'inhibiteurs physiologiques de la coagulation (protéine C, protéine S, antithrombine III) (110).

- Grossesse

Le risque d'AVC durant la grossesse a été repris dans une revue de la littérature qui a montré, selon les articles, une augmentation de l'odd ratio de 7,9 à 30,7. Le risque est le plus élevé à la fin de la grossesse ; celui d'infarctus du myocarde étant de 4,9. Il n'y a pas de données concernant spécifiquement la migraine avec aura (129).

- Contraception

Deux revues de la littérature estiment que le risque d'AVC est augmenté de 2 à 4 par les oestroprogestatifs chez les migraineuses et ne serait pas augmenté en cas de contraception progestative seule (130,131). Dans leur méta-analyse Schurks et al ont calculé un risque d'AVC était multiplié par 7 en cas d'association entre la migraine avec aura et la contraception oestroprogestative (38). Cependant l'intervalle de confiance est large, car une seule étude a distingué le type de migraine (avec ou sans aura) (49).

Les oestrogènes peuvent s'avérer efficaces dans le traitement des migraines cataméniales (132). C'est avec cette pensée qu'une lecture critique de la littérature a voulu désigner les pilules fortement dosées en œstrogène à plus de 50 µg/jour (le plus souvent l'éthinyl estradiol) comme réellement impliquées dans le sur-risque (133). Beaucoup d'études n'ont pas précisé la dose d'œstrogène contenue ; toutefois les doses inférieures à 50 µg/jour et idéalement proche de 20 µg/jour ne semblent pas augmenter le risque d'AVC ou d'infarctus du myocarde (134,135). Dans la population migraineuse, la prudence est rappelée dans une grande étude récente menée aux Etats-Unis sur 1884 femmes âgées de

15 à 49 ans et victimes d'un AVC de 2006 à 2012. Celles recevant une contraception oestroprogestative, y compris des patchs ou des anneaux vaginaux distribuant de faibles doses d'œstrogène, présentent un risque d'AVC multiplié par 6,1 (95% IC 3,1-12,1) en cas de migraine avec aura et de 2,7 (95% IC 1,9-3,7) en cas de migraine sans aura (136).

2.4 SYNTHÈSE

La migraine avec aura augmente le risque d'AVC par des mécanismes imparfaitement connus et probablement multifactoriels. Deux hypothèses ont été peu explorées : celle d'un trouble de l'autorégulation cérébrale et celle du risque accru de fibrillation atriale. Ces deux mécanismes pourraient être soutenus par une dysrégulation du système nerveux autonome. Nous nous proposons d'exposer ces deux hypothèses.

3 LES HYPOTHESES D'UN TROUBLE DE L'AUTOREGULATION CEREbraLE ET DU CONTRÔLE DU RYTHME CARDIAQUE

3.1 L'HYPOTHESE D'UN TROUBLE DE L'AUTOREGULATION CEREbraLE

3.1.1 Physiologie de la circulation cérébrale

Le cerveau reçoit environ 15 à 20% du débit sanguin cardiaque (soit environ 50 mL par minute pour 100 grammes de tissu cérébral) pour subvenir à une consommation de 20% de la consommation totale en oxygène et 25% en glucose. Ces chiffres montrent qu'il s'agit d'un organe très consommateur de substrats énergétiques, alors qu'il ne dispose pas de réserve. Ceci le rend très dépendant de la qualité de sa perfusion sanguine et de sa capacité à adapter la perfusion à ses besoins. La baisse du débit sanguin cérébral, au cours d'un AVC par exemple, entraîne des signes cliniques déficitaires en dessous d'un seuil fonctionnel de perfusion cérébrale d'environ 22mL/100g/min. L'activité électrique corticale spontanée diminue parallèlement et devient abolie autour de 18mL/100g/min. Le seuil de nécrose tissulaire, dit lésionnel, peut être atteint si l'hypoperfusion s'aggrave et/ou se prolonge. Le tissu cérébral qui atteint le seuil d'hypoperfusion fonctionnelle mais pas lésionnelle s'appelle la pénombre ischémique. L'activité électrique de la zone de pénombre est nulle mais le tissu cérébral reste viable. Les symptômes liés à la pénombre sont réversibles si la perfusion cérébrale est rétablie (137).

3.1.1.1 Organisation de la circulation cérébrale

3.1.1.1.1 L'arbre vasculaire

Le flux sanguin est acheminé au cerveau par deux artères carotides internes qui délivrent environ 70% du débit sanguin cérébral total et deux artères vertébrales qui distribuent les 30% restant au tronc cérébral, au cervelet et au cortex occipital. Les deux artères vertébrales se rejoignent pour former le tronc basilaire, qui communique avec les deux artères carotides internes à la base du crâne par un réseau anastomotique appelé polygone de Willis. Ce dernier donne naissance à trois paires d'artères cérébrales qui sont les artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures. Ces artères parcourent la surface du cortex cérébral en se ramifiant petit à petit en branches de division artérielles, puis en artérioles pie-mériennes. Ces artérioles cheminent dans l'espace sous-arachnoïdien, parallèlement à la surface du cortex, et donnent naissance à des artérioles qui leur sont perpendiculaires et qui pénètrent le tissu cérébral, encore entourées de pie-mère au début de leur trajet. L'invagination pie-mérienne remplie de liquide céphalorachidien autour des artérioles délimite l'espace de Virchow-Robin. L'artériole pénétrant le tissu cérébral devient une artériole parenchymateuse lorsqu'elle entre dans le parenchyme cérébral, qu'elle n'est plus entourée de liquide céphalo-rachidien, ni de pie-mère et qu'elle est encerclée par des pieds astrocytaires.

Les artères et artérioles pie-mériennes, avec les artérioles contenues dans les espaces de Virchow Robin, font partie des vaisseaux extra-cérébraux. Ne sont considérées comme intra-cérébrales que les artérioles entourées de pieds astrocytaires. Cette distinction est importante car elle implique des différences dans la structure et dans la régulation physiologique du tonus artériel. Par exemple, les artères piales possèdent un dense réseau collatéral, ce qui n'est pas le cas des artérioles intra-parenchymateuses, qui sont de longues branches terminales. Les artérioles intra-cérébrales possèdent un tonus basal plus important et sont innervées par le cerveau de manière intrinsèque, alors que les artères piales possèdent une innervation extrinsèque (figure 13) (138,139).

Le retour veineux est assuré par un système interconnecté de veines cérébrales profondes, de veines cérébrales superficielles et de sinus veineux. Les veines cérébrales sont dépourvues de valvules contrairement aux veines systémiques.

3.1.1.1.2 La paroi vasculaire

Comme les artères systémiques, la paroi des artères et artérioles intracrâniennes sont constituées de trois tuniques : l'intima faite d'une monocouche de cellules endothéliales, la média faite de cellules musculaires lisses, et l'adventice faite de fibroblastes et de fibres de collagène. L'intima et la média sont séparées par une limitante élastique interne, en revanche les artères intracrâniennes ne possèdent pas de limitante élastique externe.

Les cellules endothéliales de l'intima des artères intracrâniennes sont reliées entre elles par des jonctions serrées constituant la barrière hémato-encéphalique. Le nombre de cellules musculaires lisses de la média diminue avec le calibre artériel. Les artérioles des espaces de Virchow-Robin et les artérioles intracérébrales ne possèdent qu'une seule couche de cellules musculaires lisses. C'est dans l'adventice des artères et artérioles piales que sont situées les terminaisons nerveuses extrinsèques.

Les capillaires cérébraux permettent l'échange de substrats énergétiques entre le compartiment sanguin et le compartiment cérébral. Ils sont dépourvus de cellules musculaires lisses, mais ils possèdent des péricytes qui sont des cellules contractiles au contact des cellules endothéliales. Les capillaires cérébraux sont particulièrement riches en péricytes, dont le rôle est aussi de produire des facteurs de croissance, de contrôler la perméabilité capillaire, et d'intervenir dans l'angiogenèse. Les péricytes et les cellules endothéliales sont séparées par la lame basale. La structure des capillaires cérébraux est unique par le lien étroit qu'ils possèdent avec les astrocytes et les neurones. Les pieds des astrocytes entourent la paroi vasculaire où ils exercent un rôle dans le contrôle du flux sanguin cérébral, dans la perméabilité capillaire et dans l'interaction neurone-vaisseau. La finalité de cette interaction est d'adapter le calibre capillaire (et donc le flux sanguin cérébral local) aux besoins des neurones avec une grande précision : ce phénomène correspond au couplage neurovasculaire. Il est assuré par le complexe capillaire-péricyte-astrocyte-neurone, appelé unité neurovasculaire (figure 13) (138–140).

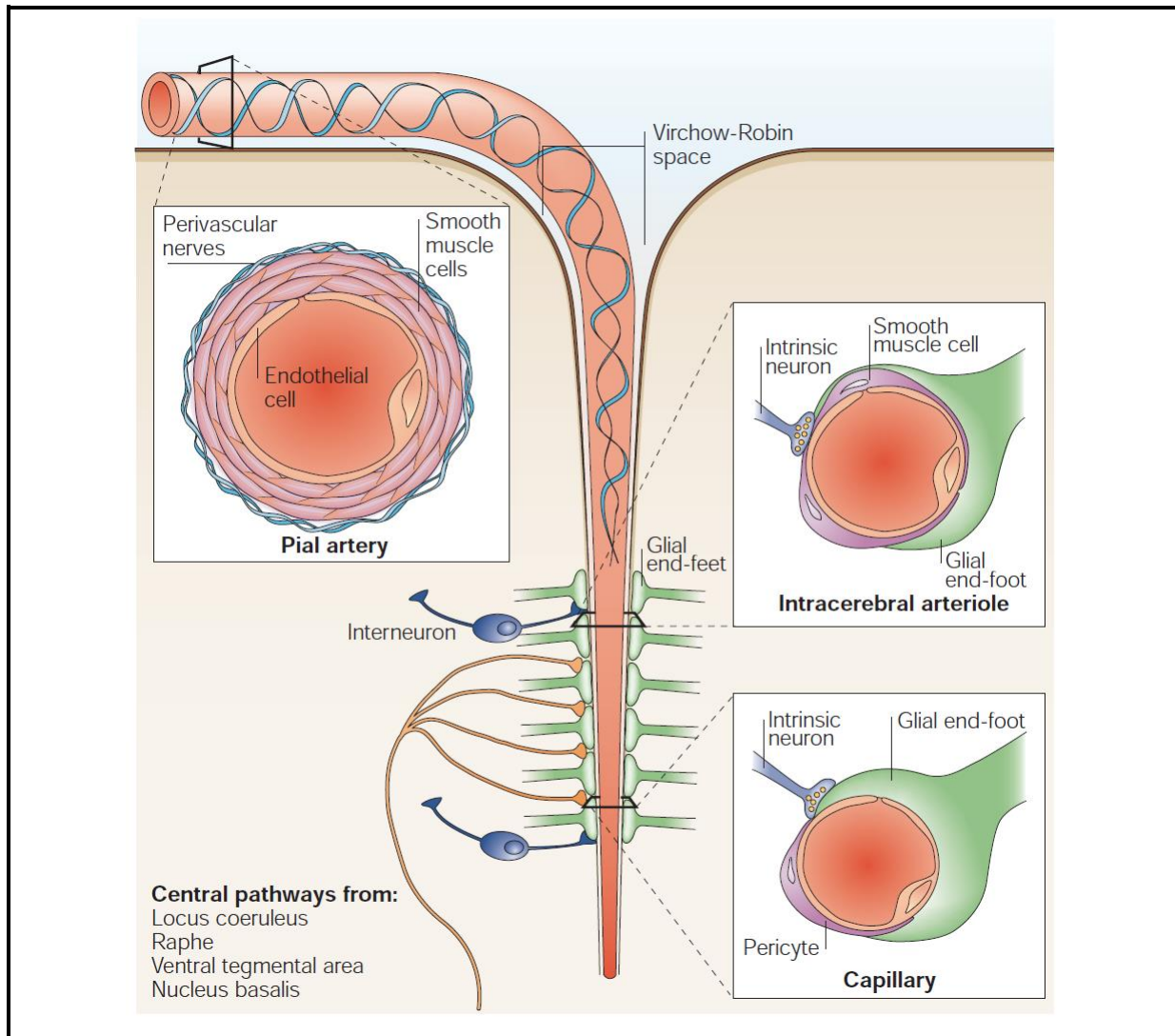


Figure 13 : Schématisation de la structure vasculaire des artéioles piales et intra-cérébrale et représentation de l'unité neurovasculaire.(138)

3.1.1.1.3 Innervation des vaisseaux intracrâniens

Les grosses artères de la base du crâne, les artères et les artéioles piales reçoivent une innervation dite extrinsèque, car les corps cellulaires des neurones sont situés en dehors du système nerveux central. Les neurones de l'innervation vasculaire cérébrale extrinsèque proviennent principalement du ganglion cervical supérieur, du ganglion sphéno-palatin, du ganglion otique et du ganglion trigéminé. Cette innervation est enchâssée comme un filet dans l'adventice de la paroi vasculaire et s'interrompt à l'extrémité des espaces de Virchow-Robin. Lorsque les vaisseaux deviennent intra-cérébraux, ils reçoivent une innervation dite

intrinsèque car les corps cellulaires sont situés dans le système nerveux central. Il s'agit d'une innervation constituée de circuits sous-corticaux provenant essentiellement de noyaux du tronc cérébral, et d'interneurones corticaux.

3.1.1.1.3.1 L'innervation extrinsèque

L'innervation afférente, sensitive, provient pour majeure partie de la première branche du nerf trijumeau passant par le ganglion de Gasser et des deux premières racines cervicales pour les vaisseaux postérieurs. Ces afférences assurent un relais dans le complexe trigémino-cervical associant la partie caudale du noyau trijumeau et les cornes dorsales des deux premières racines cervicales. L'activation de ces afférences sensibles entraîne la libération de peptides inflammatoires et une vasodilatation des vaisseaux méningés (calcitonin gene related peptide - CGRP, substance P, et neurokinine A). L'implication de ces afférences est à la base de la physiopathologie de la douleur migraineuse. Les efférences sympathiques extrinsèques des artères piales proviennent du ganglion cervical supérieur et leur action de vasoconstriction est médiée par la libération de noradrénaline et de neuropeptide Y. Les efférences parasympathiques sont issues du ganglion otique, du ganglion sphéno-palatinal et du nerf facial (via le grand nerf pétreux superficiel). Elles ont un effet vasodilatateur par la libération d'acétylcholine, de VIP (peptide vasoactif intestinal) et de NO (monoxyde d'azote).

3.1.1.1.3.2 L'innervation intrinsèque

Les artéioles et les capillaires intra-parenchymateux reçoivent une innervation intrinsèque, c'est-à-dire provenant de noyaux intra-cérébraux. Le locus coeruleus dans le tronc cérébral est la source exclusive d'innervation en noradrénaline des vaisseaux corticaux. L'innervation sérotoninergique provient des noyaux du raphé médian et l'innervation cholinergique du noyau fastigial du cervelet et du noyau basal de Meynert (141). Ces neurones envoient des projections sur la paroi vasculaire et sur les astrocytes avoisinants. En miroir, les récepteurs des différents neurotransmetteurs libérés sont retrouvés sur

l'endothélium, les cellules musculaires lisses et les astrocytes. L'activation des neurones noradrénergiques du locus coeruleus entraîne une baisse du débit sanguin cérébral par vasoconstriction, alors que les récepteurs noradrénergiques sont majoritairement distribués sur les astrocytes périvasculaire plutôt que sur la paroi vasculaire. Ceci illustre le fonctionnement de l'unité neurovasculaire dans son ensemble. L'innervation sérotoninergique a également un effet vasoconstricteur sur les microvaisseaux corticaux, alors que l'innervation parasympathique a un effet vasodilatateur. Les récepteurs sérotoninergiques et muscariniques sont retrouvés sur la paroi des microvaisseaux et sur les astrocytes mais leur part relative dans l'action vasomotrice reste indéterminée (139,141).

Les interneurones corticaux GABAergiques interviennent aussi dans la régulation du tonus microvasculaire avec un effet vasodilatateur ou vasoconstricteur. L'action vasomotrice ne peut pas toujours être déterminée, mais il semble que les interneurones produisant du VIP (peptide intestinal vasoactif) ou de la NOS (NO synthase) ont un effet vasodilatateur et ceux produisant de la somatostatine un effet vasoconstricteur. Les récepteurs aux VIP et à la somatostatine sont retrouvés sur les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les astrocytes, dont la contribution relative reste inconnue. Les interneurones GABAergiques intervenant dans la vasomotricité reçoivent eux-mêmes des afférences cholinergiques et sérotoninergiques sous corticales provenant du tronc cérébral. Ceci laisse penser que les interneurones jouent un rôle de relais adaptant le débit sanguin cérébral lié à l'activité neuronale en fonction des afférences du tronc cérébral (141,142).

L'innervation des vaisseaux intracrâniens est illustrée à la figure 14.

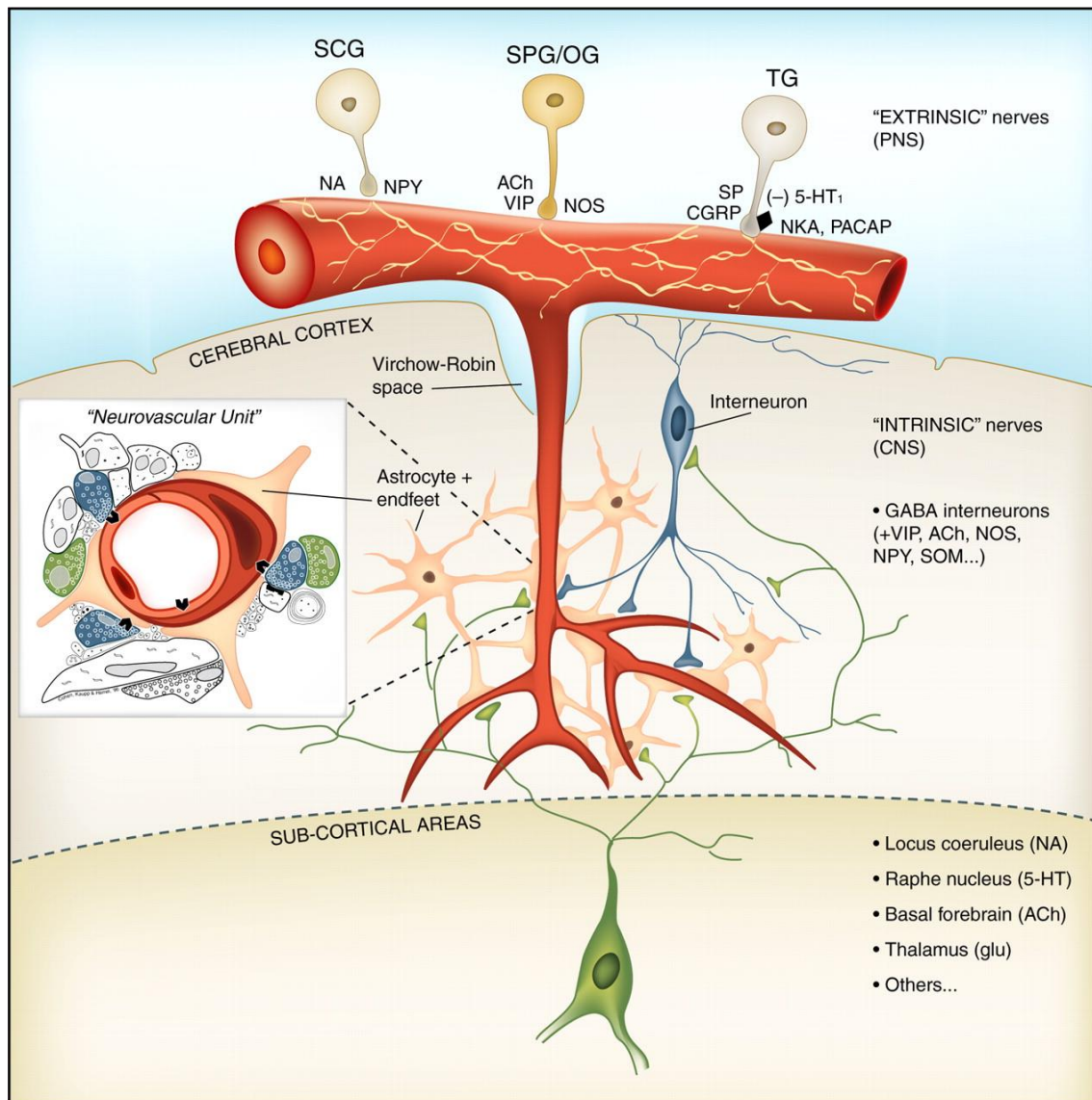


Figure 14 : Innervation extrinsèque et intrinsèque des vaisseaux intracrâniens.(141)

SCG : ganglion cervical supérieur. SPG : ganglion sphéno-palatin. OG : ganglion otique. TG : ganglion trigéminal. NA : noradrénaline. NPY : neuropeptide Y. Ach : acétylcholine. VIP : peptide vasoactif intestinal. NOS : NO synthase. SP : substance P. CGRP : calcitonin gene related peptid. NKA : neurokinine A. PACAP : peptide activant l'adénylate cyclase pituitaire. SOM : somatostatine.

3.1.1.2 Contrôle du flux sanguin cérébral

Le débit sanguin cérébral (D) est calculé par le rapport de la différence de pression ΔP à la résistance à l'écoulement sanguin, où $\Delta P = PPC - PVC$. PPC est la pression de perfusion cérébrale et PVC est la pression veineuse cérébrale.

$$D = \frac{\Delta P}{R}$$

Selon la loi de Poiseuille, lorsque l'écoulement sanguin est laminaire et la résistance R est inversement proportionnelle au rayon du vaisseau (r) à la puissance 4 :

$$R = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$$

L correspond à la longueur du vaisseau, η à la viscosité sanguine.

Ces équations montrent que le débit sanguin est proportionnel à r^4 . Le contrôle du calibre artériel et capillaire est une fonction hautement spécialisée assurée par les cellules musculaires lisses, les cellules endothéliales et les astrocytes.

Le DSC doit répondre à la demande énergétique liée à l'activité neuronale et s'adapter à deux contraintes : celle de la variation de pression partielle des gaz circulants et celle de la variation de pression de perfusion (figure 15). Les mécanismes mis en jeu s'appellent respectivement le couplage neurovasculaire, la vaso-réactivité et l'autorégulation.

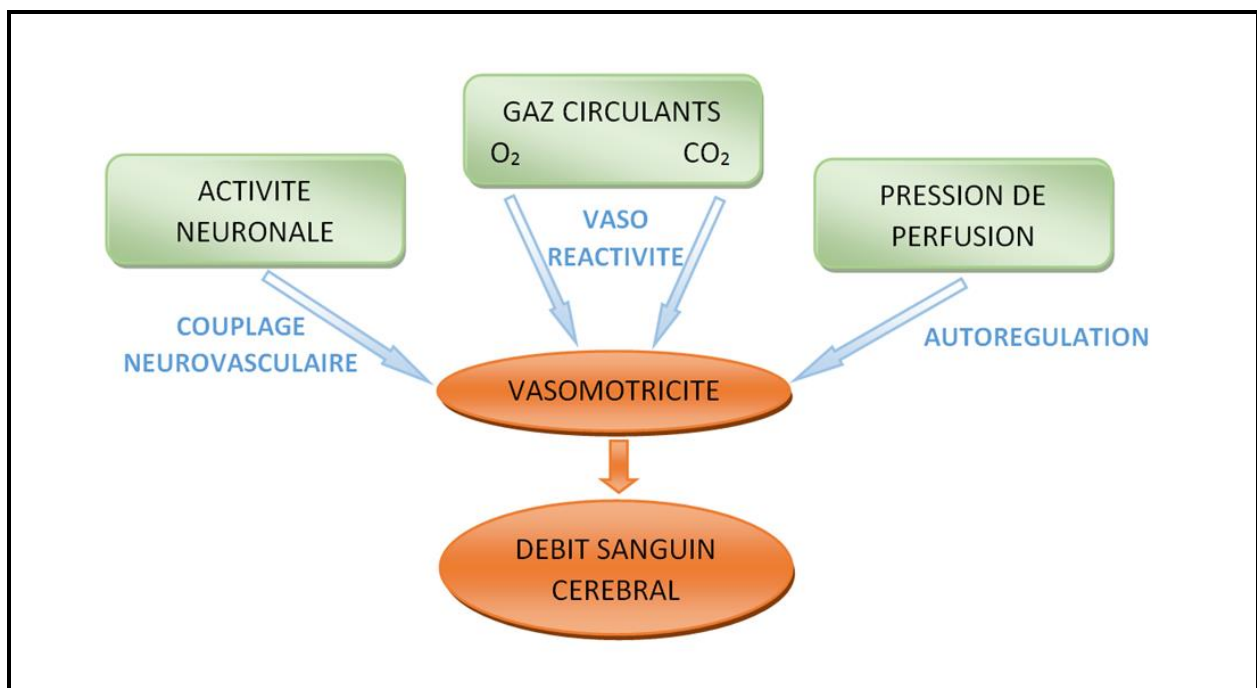


Figure 15 : Régulation du débit sanguin cérébral.

3.1.1.2.1 Régulation du DSC en fonction de la pression partielle en gaz circulants artériels.

3.1.1.2.1.1 Réponse aux variations de P_{aCO_2} et de P_{aO_2} .

Le débit sanguin cérébral est très sensible aux variations de pression partielle de CO_2 (P_{aCO_2}). L'hypercapnie entraîne une vasodilatation et une augmentation du DSC tandis que l'hypocapnie entraîne une vasoconstriction et une diminution du DSC. Le DSC augmente de 3 à 6% pour chaque augmentation d'un mmHg de P_{aCO_2} et diminue de 1 à 3% pour chaque diminution d'un mmHg de P_{aCO_2} autour de la valeur d'eucapnie de 40 mmHg (figure 16). La sensibilité aux variations de P_{aCO_2} est homogène sur les différentes régions cérébrales, avec une sensibilité accrue dans la substance grise par rapport à la substance blanche, expliquée par une vascularisation plus dense de la substance grise (143–145).

La vascularisation cérébrale est moins sensible à l'hypoxie et ne le devient que pour une pression partielle en O_2 (P_{aO_2}) inférieure à 50 mmHg (cf figure 6). L'hypoxie induit une vasodilatation. La réponse vasomotrice à l'hypoxie est dépendante de la P_{aCO_2} puisqu'elle est augmentée en cas d'hypercapnie et est diminuée en cas d'hypocapnie. La réponse à l'hypoxie n'est pas homogène sur le cerveau avec une sensibilité accrue du tronc cérébral par rapport aux aires corticales (143–145).

Bien que les artéioles piales soient généralement considérées comme le site de modulation de la résistance vasculaire, c'est l'ensemble de l'arbre vasculaire, des artères cervicales aux artéioles piales, qui est sensible aux variations de P_{aCO_2} et de P_{aO_2} .

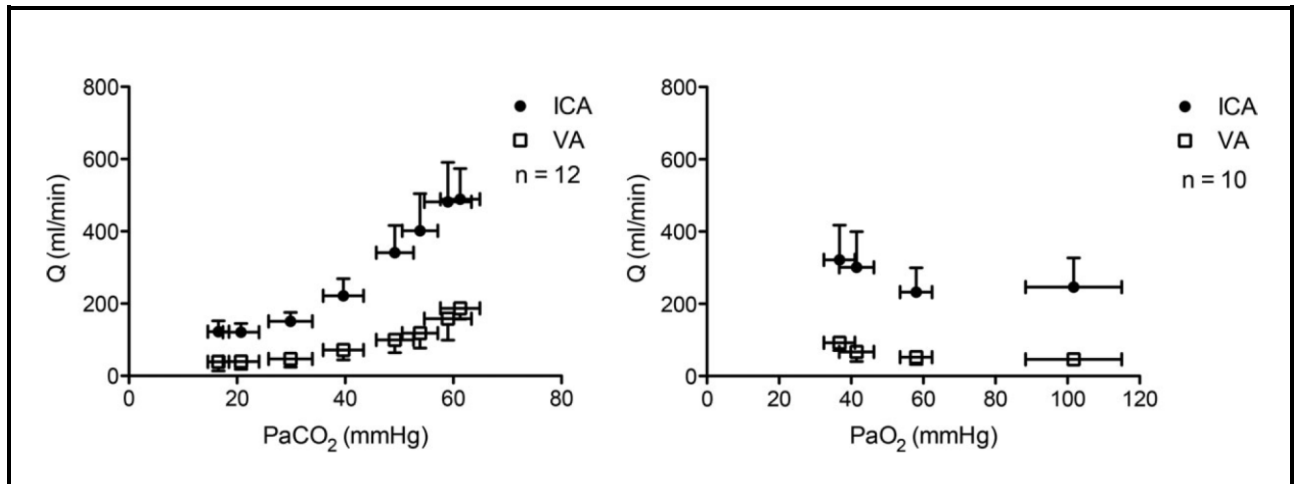


Figure 16 : Variations du débit sanguin cérébral (Q) des artères carotides internes (ICA) et des artères vertébrales (VA) en fonction de la pression partielle en CO₂ (à gauche) et en O₂ (à droite) (143,145).

3.1.1.2.1.2 Mécanismes de la réponse vasculaire aux gaz circulants.

La réponse vasculaire aux variations de PaCO₂ semble très majoritairement médiée par la concentration d'ions H⁺ dans le milieu extra-cellulaire. L'alcalose extracellulaire provoquant une vasoconstriction alors que l'acidose induit une vasodilatation. La seule variation de PaCO₂ sans modification du pH extra-cellulaire et la seule variation du pH sanguin sans variation de PaCO₂ ne semblent pas induire de modification du tonus vasculaire (145).

La réponse à l'hypoxie est plus complexe. Elle fait intervenir une régulation rétrograde depuis les capillaires cérébraux (détaillée dans le couplage neurovasculaire), l'acidose extracellulaire liée au métabolisme anaérobie des cellules neuronales et gliales et un effet plus direct de l'hypoxie sur la paroi vasculaire : l'hypoxie induit une baisse du taux d'ATP, l'ouverture de canaux potassique ATP dépendant, l'hyperpolarisation membranaire des cellules musculaires lisses et la vasodilatation. L'hypoxie induit également la production locale de NO et d'adénosine, qui sont vasodilatateurs (145).

3.1.1.2.2 Le couplage neuro-vasculaire

L'activité neuronale induit une augmentation du DSC local avec une excellente congruence spatio-temporelle, si bien que ce phénomène est exploité en IRM fonctionnelle

(variation du signal BOLD : blood oxygen level dependant) pour explorer l'activité cérébrale. C'est l'unité neurovasculaire dans son ensemble qui permet le couplage neurovasculaire. Si l'activité neuronale augmente la consommation d'oxygène, ce n'est pas l'hypoxie locale très modérée qui explique l'augmentation du débit sanguin cérébral (146). En réalité, cela fait appel à plusieurs médiateurs qui peuvent avoir un effet vasomoteur direct ou avoir une action indirecte médiée par les astrocytes. La libération des agents vaso-actifs est liée à la signalisation synaptique et pas au déficit énergétique en premier lieu. L'inhibition d'un seul médiateur ne suffit pas à bloquer entièrement le couplage neurovasculaire et l'action des médiateurs diffèrent selon les régions cérébrales. Par exemple, l'inhibition de la NO synthase réduit davantage l'augmentation du débit sanguin au niveau du cervelet que dans les régions corticales (138). La figure 17 illustre le lien complexe de la réponse hémodynamique aux processus cellulaires et moléculaires liées au transfert d'informations.

La transmission synaptique est associée à l'augmentation des concentrations d'ions K^+ et H^+ dans le milieu extra-cellulaire qui sont vasodilatateurs. De la même façon, la libération de neurotransmetteurs vaso-actifs comme le GABA, les catécholamines et l'acétylcholine intervient. Le glutamate, qui n'a pas d'effet vaso-actif direct, participe au couplage neurovasculaire en stimulant la production de puissants vasodilatateurs par les astrocytes. D'autre part, l'augmentation du métabolisme de l'ATP liée à l'activité neuronale aboutit à production et à la libération d'adénosine, vasodilatatrice, dans le secteur extracellulaire.

Un mécanisme basé uniquement sur la libération synaptique d'agents vaso-actifs ne permettrait pas une modification du calibre micro-vasculaire aussi rapide et spécifique que celle induite par l'activation neuronale. Pour cela, il faut la mise en jeu d'interneurones au centre de la coordination neurone-vaisseau. Comme nous l'avons vu précédemment, les interneurones GABA vasodilatateurs contiennent de la NO synthase et du VIP tandis que les vasoconstricteurs contiennent de la somatostatine.

Les astrocytes contiennent de nombreux agents vasodilatateurs (NO, K^+ , adénosine, métabolites de l'acide arachidonique comme la prostaglandine E2 et métabolites de la P450-époxygénase). Le glutamate libéré par les neurones induit une entrée de calcium qui se

propage comme une vague jusqu'aux pieds astrocytaires, où sont libérés les agents vasoactifs astrocytaires participant à l'augmentation du diamètre vasculaire. La vague d'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire se propage d'un astrocyte à l'autre par l'intermédiaire de récepteurs purinergiques P2Y et par la transmission d'inositol (1,4,5) triphosphate (IP3) à travers des jonctions gap. En outre, les astrocytes recapturent le potassium libéré par les synapses et le libèrent à leurs pieds au contact des vaisseaux, canalisant ainsi le potassium extracellulaire vers les capillaires (« *K⁺ siphoning* »).(138)

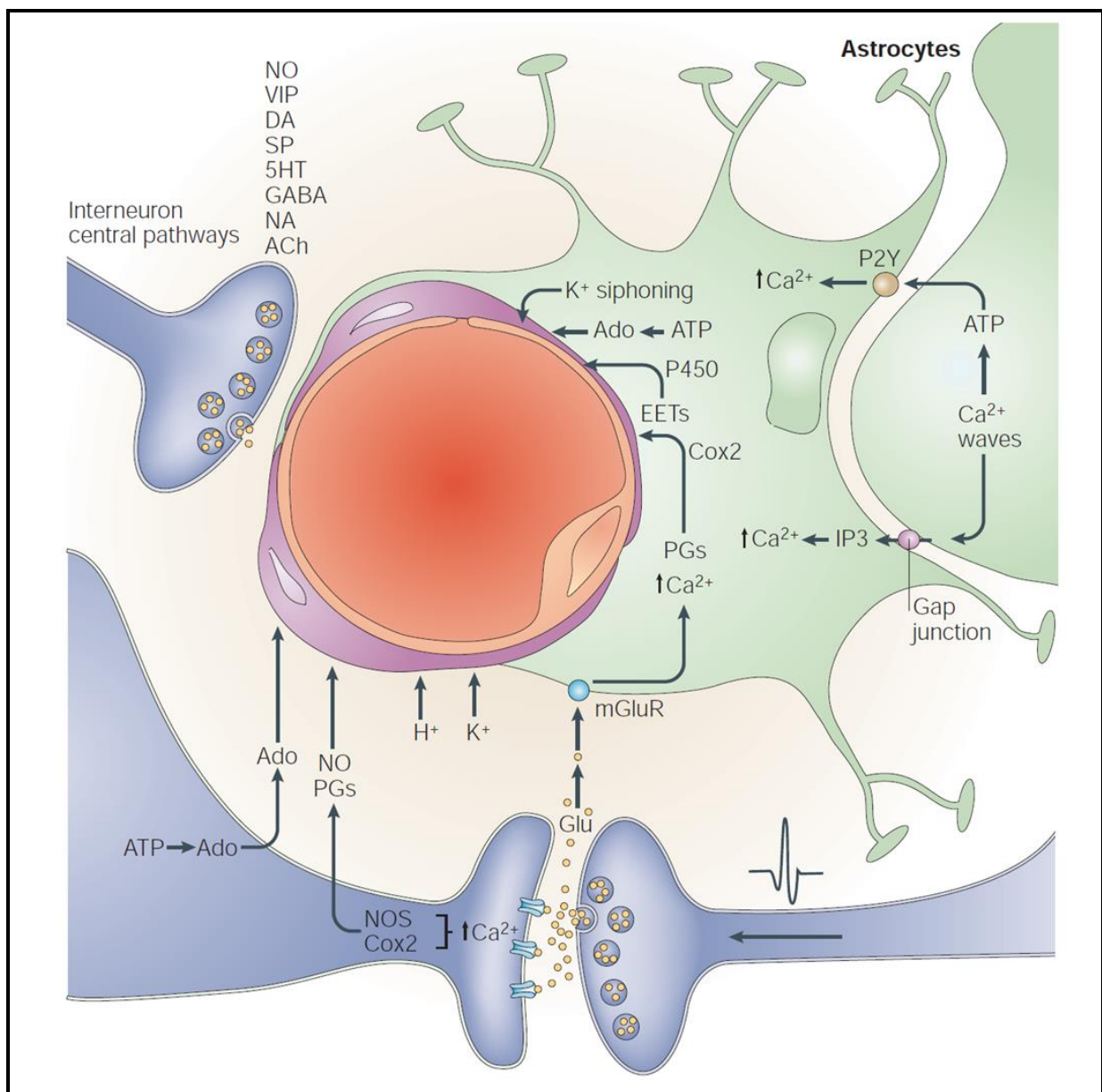


Figure 17 : Médiateurs impliqués dans le couplage neurovasculaire.(138)

Les artères piales assurent la plus grande résistance à l'écoulement du flux sanguin et sont donc le principal site de contrôle du débit sanguin cérébral. Une vasodilatation des capillaires lors du couplage neurovasculaire ne permettrait pas une augmentation effective du débit sanguin cérébral local sans un ajustement du calibre des artères piales en amont. La communication du message de vasodilatation des capillaires cérébraux aux artères piales se fait au sein de la paroi vasculaire par l'intermédiaire de jonctions gap entre les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. L'augmentation des forces de cisaillement appliquées à la paroi vasculaire lors de l'hyperhémie participe à la libération de messagers vasodilatateurs (138). Ce phénomène est représenté à la figure 18.

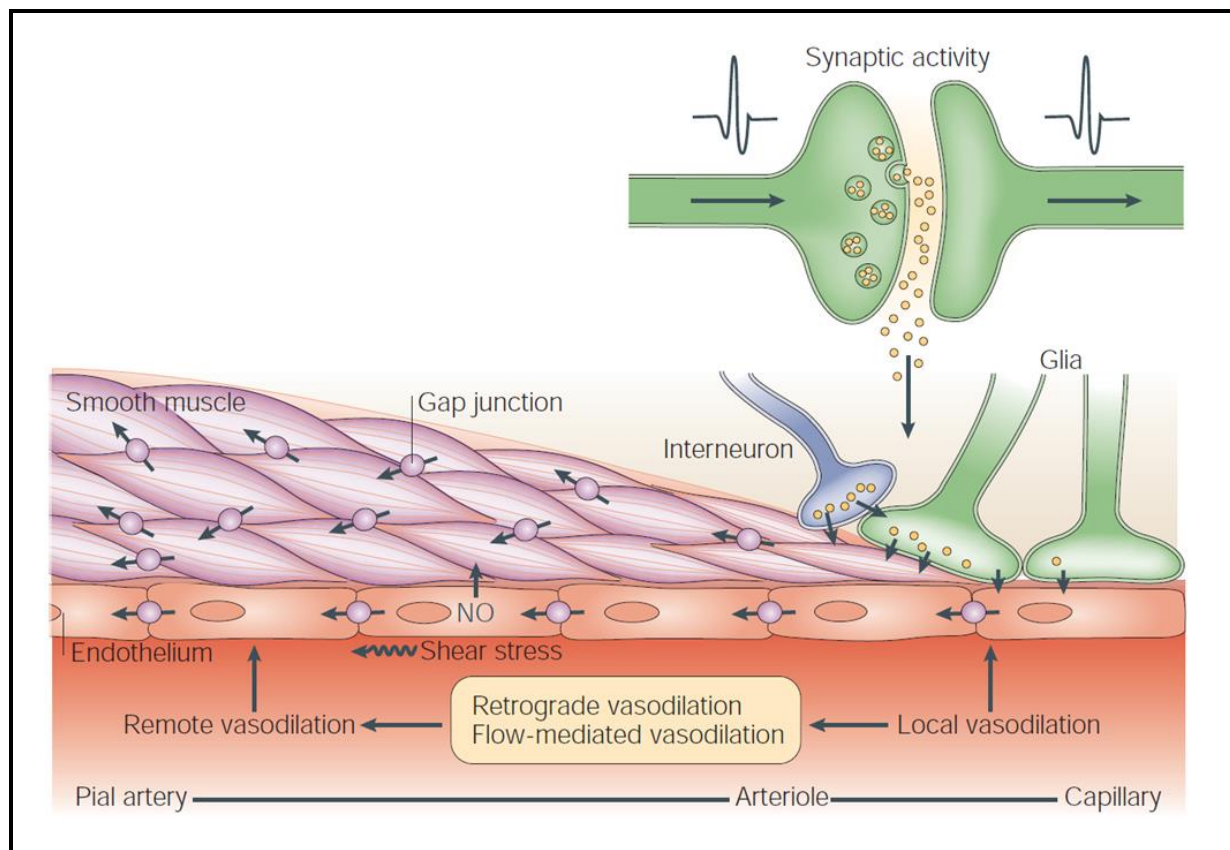


Figure 18: Propagation rétrograde du message de vasodilatation au sein de la paroi vasculaire (138).

3.1.1.2.3 L'autorégulation de la circulation cérébrale

C'est en 1959 que le concept d'autorégulation de la circulation cérébrale a été introduit par Lassen en traçant la courbe du débit sanguin cérébral en fonction de la pression artérielle. Cette courbe, qui fait encore référence, montre un plateau où le débit sanguin

cérébral reste constant en dépit des variations de pression artérielle moyenne (PAM) dans un intervalle de 50 à 150 mmHg (cf figure 9). Au-delà de ces limites, les capacités d'autorégulation sont dépassées et la relation entre la PAM et le DSC devient linéaire. L'autorégulation cérébrale correspond à la capacité intrinsèque du cerveau à réguler le DSC pour des valeurs physiologiques de PAM. Cette propriété de la circulation cérébrale est expliquée par des modifications adaptatives du calibre des artères cérébrales en réponse aux variations de pression de perfusion : dilatation en cas de diminution de pression de perfusion, constriction en cas d'augmentation. Les réponses autorégulatrices de la circulation cérébrale prévalent sur le baroréflexe artériel : une diminution de pression artérielle entraîne une vasoconstriction périphérique mais une dilatation des vaisseaux cérébraux ; une augmentation de pression artérielle est suivie d'une vasodilatation périphérique mais d'une constriction des vaisseaux cérébraux.

La courbe de Lassen offre un modèle dit statique de l'autorégulation, c'est-à-dire montrant l'adaptation du débit sanguin cérébral par paliers figés de pression artérielle. Evaluer l'autorégulation selon ce modèle impose de faire varier les valeurs de pression artérielle de manière pharmacologique, comme cela était le cas dans les premières études, ce qui n'est pas toujours acceptable dans des contextes pathologiques. Or les valeurs de pression artérielles et de débit sanguin cérébral ne sont pas statiques dans le temps mais elles oscillent de manière cyclique autour d'une valeur moyenne (147,148). C'est ce qui a conduit au modèle dit dynamique de l'autorégulation cérébrale, qui consiste à évaluer la réponse du DSC aux variations de pression artérielle (149). Ces variations peuvent être provoquées ou spontanées.

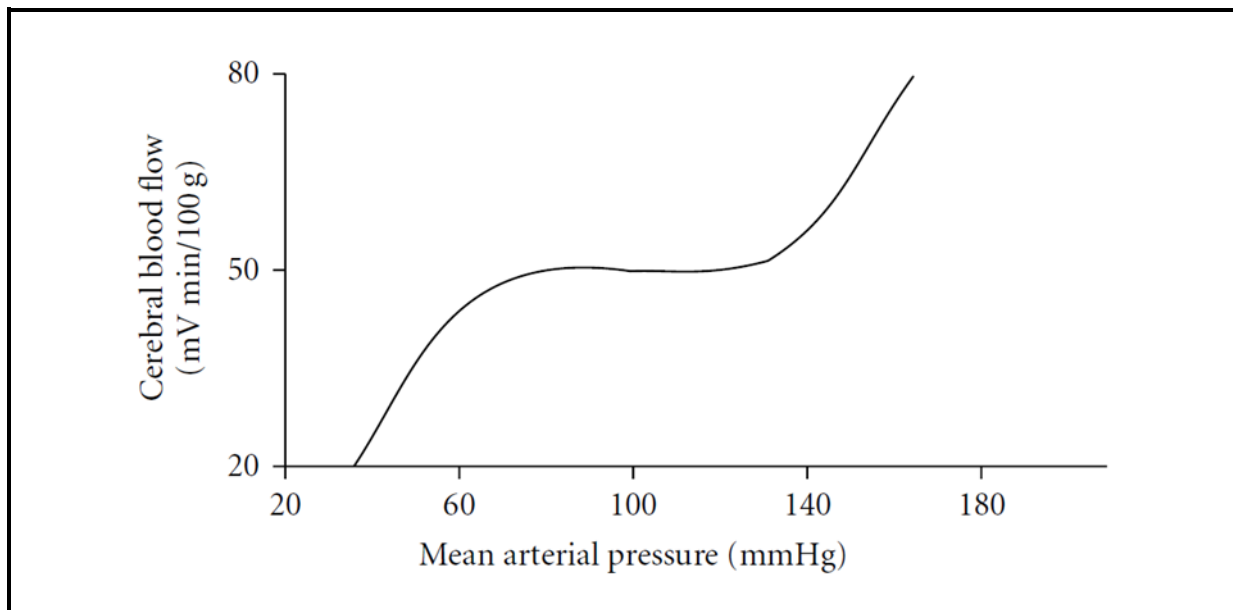


Figure 19 : Courbe d'autorégulation de la circulation cérébrale.(150)

3.1.1.2.3.1 Méthodes d'analyse de l'autorégulation cérébrale.

Les premières études ont mesuré l'autorégulation selon le modèle statique en modifiant pharmacologiquement la PAM (149). L'avènement du modèle dynamique a été rendu possible par l'excellente résolution temporelle du Doppler transcranien, qui permet l'enregistrement des vitesses circulatoires cérébrales lors de variations de la pression artérielle. Ces variations peuvent être obtenues par différentes techniques comme le changement d'inclinaison du décubitus à l'orthostatisme « tilt test », la décompression de brassards gonflés aux membres inférieurs « thigh-cuff test », la compression carotidienne transitoire, le contrôle de la fréquence respiratoire, etc (151). Ces techniques ne sont plus recommandées dans la population de patients atteints d'une maladie cérébro-vasculaire à cause du risque d'aggravation. De plus ces techniques peuvent modifier le tonus du système nerveux autonome et/ou modifier la P_{aCO_2} , ce qui peut perturber l'autorégulation cérébrale. Pour ces raisons les recherches se sont tournées vers le développement de modèles mathématiques permettant l'évaluation de l'autorégulation cérébrale à partir des fluctuations spontanées de la pression artérielle (151).

3.1.1.2.3.2 L'indice d'autorégulation : ARI (AutoRegulation Index)

Il s'agit d'un indice comportant 10 niveaux numérotés de 0 à 9, soit d'une autorégulation absente à intacte. Lors d'une variation de la pression artérielle, par exemple

lors d'un tilt-test, une équation mathématique simule 10 réponses possibles des vitesses circulatoires cérébrales mesurées en Doppler trans-crânien, correspondant aux niveaux 0 à 9. Les vitesses réellement enregistrées sont comparées aux simulations pour être assignées à l'indice le plus proche (figure 20). Cet indice est simple à interpréter mais son utilisation nécessite de faire l'hypothèse que la relation entre les vitesses circulatoires cérébrales et la PA est linéaire, ce qui n'est probablement pas le cas (152).

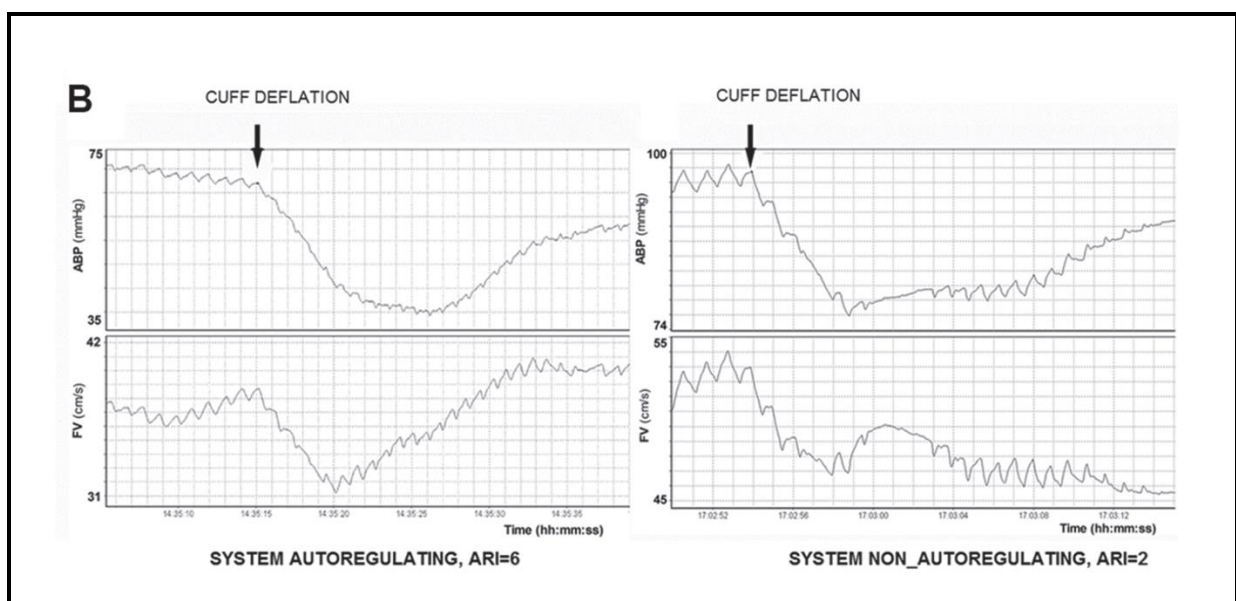


Figure 20 : Mesure de l'autorégulation par l'ARI, après une chute provoquée de la PA.
A gauche, l'autorégulation cérébrale est préservée, les vitesses circulatoires cérébrales reprennent leurs valeurs antérieures avant la normalisation de la pression artérielle. L'ARI est à 6. A droite, les vitesses circulatoires ne retrouvent pas leurs valeurs antérieures, malgré la hausse de la PA, témoignant d'une autorégulation défailante. L'ARI est à 2.

3.1.1.2.3.3 L'analyse en fonction de transfert

Le principe de l'analyse en fonction de transfert (TFA = transfer function analysis) est d'estimer l'autorégulation en faisant l'hypothèse qu'il s'agit d'une fonction linéaire transformant la pression artérielle (signal entrant) en vélocité cérébrale (signal sortant). Ces signaux sont décomposés par une transformée de Fourier en une somme de sinusoïdes correspondant à leurs différentes fréquences. Chaque sinusoïde du signal entrant est transformée en une sinusoïde de même fréquence dans le signal sortant, mais avec une amplitude différente (le gain) et un décalage dans le temps (la phase). Le calcul du gain et de

la phase ne peut être interprétée sans déterminer l'intercorrélation (la cohérence) des signaux d'entrée et de sortie, qui peuvent être soumis à du bruit. La cohérence est un indice exprimé de 0 à 1. Un système linéaire établissant une relation univariée entre le signal entrant et le signal sortant, avec un rapport signal sur bruit élevé, a une cohérence proche de 1. La cohérence est proche de 0 si la relation n'est pas linéaire, qu'elle est influencée par d'autres variables et que le rapport signal sur bruit est bas. Les étapes de la TFA sont représentées à la figure 21 (151).

Le gain est le rapport de l'amplitude du signal sortant au signal entrant et s'exprime en cm/s/mmHg. Il traduit le pourcentage d'amplitude du signal entrant transmis au signal sortant. Lorsque l'autorégulation est efficiente, elle atténue l'amplitude du signal et le gain est faible. La phase est exprimée en degré ou en radian. Plus le décalage de phase est élevé, meilleure est l'autorégulation. La cohérence, le gain et la phase sont exprimés par bandes de fréquence : les très basses fréquences de 0,02 Hz à 0,07 Hz, les basses fréquences de 0,07 à 0,2 Hz et les hautes fréquences de 0,2 à 0,5 Hz.

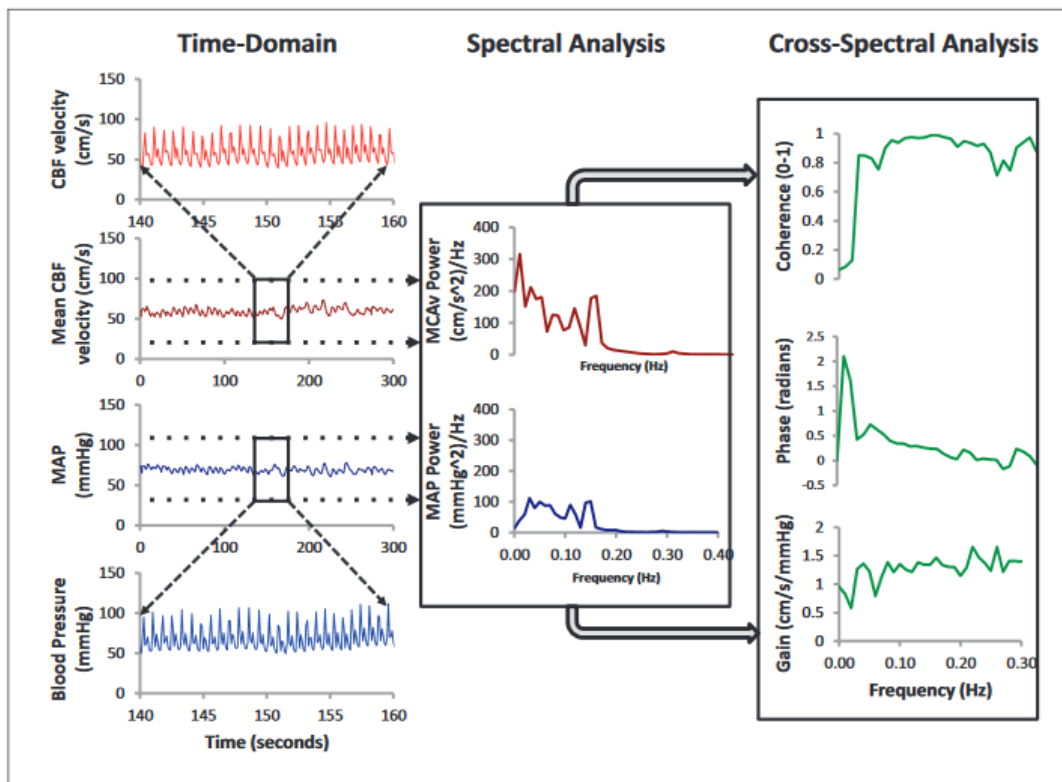


Figure 21 : Etapes de l'analyse en fonction de transfert(151)

Les signaux de pression artérielle (entrant) et de vélocité cérébrale (sortant) dans le domaine temporel (à gauche) sont analysés dans le domaine spectral par une transformée de Fourier (au centre) puis intercorrélés, ce qui permet le calcul de la cohérence, de la phase et du gain (à droite).

3.1.1.2.3.4 Les indices de corrélation temporelle

Les indices de corrélation temporelle permettent une estimation de l'autorégulation cérébrale avec une fonction de corrélation linéaire dans le domaine temporel entre deux variables comme la pression artérielle et les vitesses cérébrales (coefficient M_x). Ces indices sont calculés à partir de valeurs moyennées sur 10 secondes de pression artérielle et de vitesse. 30 paires de valeurs moyennes (300 secondes) sont corrélées avec la fonction de Pearson produisant un score de corrélation à un instant t (tM_x). Une moyenne des valeurs tM_x successives est calculée qui correspond au coefficient de corrélation final M_x . Une corrélation proche de 1 indique un comportement passif de la vascularisation cérébrale vis-à-vis des variations de pression artérielle et une mauvaise autorégulation. Un M_x proche de 0 témoigne d'une adaptation autorégulatrice préservée de la vascularisation cérébrale. La sévérité de l'altération de l'autorégulation cérébrale est indiquée par l'élévation de M_x . Des valeurs de M_x supérieures à 0.3 indiquent une autorégulation cérébrale altérée et des valeurs de M_x supérieures à 0.45 indiquent une autorégulation cérébrale très altérée (152,153).

D'autres modèles mathématiques sont en cours de développement pour s'affranchir des conditions de linéarité et de stationnarité des signaux. La pression artérielle et les vitesses cérébrales ne respectent probablement pas ces conditions ; ce qui constitue une limite majeure à l'emploi des méthodes citées précédemment. Elles restent néanmoins très utilisées en recherche (152).

Les méthodes d'imagerie (scanner, IRM, PET-scanner) sont très séduisantes par leur résolution spatiale et la possibilité qu'elles offrent d'estimer le flux sanguin cérébral, la consommation et l'extraction d'oxygène dans des régions cérébrales différentes. Leur utilisation reste limitée en pratique en raison du coût et de la moindre résolution temporelle en comparaison au Doppler (152).

3.1.1.2.3.5 Mécanismes de l'autorégulation cérébrale.

L'autorégulation cérébrale est permise par les modifications du diamètre artériolaire en réponse aux variations de pression de perfusion (PPC). Une augmentation de la pression de perfusion induit une vasoconstriction, une baisse de la PPC une vasodilatation. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas entièrement connus mais ils font appel à au moins 3 mécanismes : la réponse myogène, la réponse métabolique et la réponse neurogène.

La réponse myogène est une réponse aux variations de pression trans-murale décrite in vitro : une augmentation de la pression trans-murale induit une dépolarisation membranaire des cellules musculaires lisses et une vasoconstriction. Les cellules musculaires lisses sont également sensibles aux variations de force de cisaillement, dont l'augmentation induit une vasoconstriction.

La réponse métabolique rend compte en partie du maintien du débit sanguin cérébral en cas de baisse de la pression de perfusion. La vasodilatation est facilitée par l'accumulation de métabolites vasodilatateurs comme le CO₂, les ions H⁺, K⁺, CA²⁺ ou l'adénosine.

La réponse neurogène provient de l'innervation périvasculaire sympathique et parasympathique décrite précédemment. Elle favorise la rapidité de l'adaptation du calibre artériel et artériolaire aux variations de pression de perfusion. Des expériences de blocages pharmacologiques montrent que la réponse neurogène détermine exclusivement la valeur supérieure du plateau d'autorégulation, alors la valeur inférieure est plutôt sous contrôle myogène. L'efficacité de l'autorégulation dans la zone du plateau est principalement sous contrôle orthosympathique (143,154).

3.1.2 L'hypothèse d'un trouble de l'autorégulation de la circulation cérébrale dans la migraine avec aura

3.1.2.1 *L'autorégulation de la circulation cérébrale dans la migraine*

Les études portant sur l'autorégulation cérébrale dans la migraine sont peu nombreuses et leurs résultats sont contradictoires ou méritent d'être confirmés. Reinhard et al montrent un défaut d'autorégulation chez les sujets migraineux avec aura - mais pas pour les migraineux sans aura - avec la méthode du Dx, analogue de Mx (155). Dans cette étude les mesures des vitesses circulatoires cérébrales sont effectuées sur l'artère cérébrale moyenne, l'artère cérébrale postérieure et l'artère cérébelleuse postéro-inférieure (PICA). Des valeurs de Dx significativement plus importantes sont retrouvées uniquement pour les migraineux avec aura et dans la circulation de l'artère cérébrale moyenne et de la PICA.

Dans une autre étude, *Reinhard et al* ne montrent pas de différence d'autorégulation cérébrale entre une population de 19 migraineux et une population contrôle non migraineuse, par la méthode des indices temporels Mx et Dx (156).

Muller et al. identifient des modifications de l'autorégulation cérébrale chez des sujets migraineux (avec et sans aura) en comparaison à un groupe témoin en utilisant l'analyse en fonction de transfert. Le résultat est une diminution du gain et de la phase (157).

Toutes ces études sont réalisées en inter-crisés et les résultats positifs sont interprétés comme les signes d'une modification du contrôle végétatif de la circulation cérébrale des migraineux.

3.1.2.2 *L'implication des noyaux du tronc cérébral*

Comme nous l'avons vu dans la section 3.1.3.3, l'autorégulation repose sur la réponse directe des cellules musculaires lisses de la média aux variations de leur tension

consécutives aux variations de pression de perfusion et sur la modulation de l'innervation aminergique des artères cérébrales.(154) Le locus coeruleus (noradrénergique) et d'autres noyaux aminergiques du tronc cérébral, noyau du raphé (sérotoninergique) et noyau basal (cholinergique), participent à l'innervation des artéioles et des capillaires cérébraux (140,141).

Les noyaux du tronc cérébral impliqués dans le contrôle du tonus artériel cérébral sont activés pendant la crise de migraine, notamment le locus coeruleus. Dans une expérience de stimulation du locus coeruleus (noradrénergique) chez le singe, Lance et al mettent en évidence une vasoconstriction cérébrale et une vasodilatation extra-cérébrale, évocatrices des réactions vasculaires rencontrées lors des crises de migraine (158). Une autre étude expérimentale chez le singe montre que la stimulation du locus coeruleus induit une réduction du débit carotidien homolatéral de 20%, qui n'est pas modifiée par la vagotomie, ni la section du tronc sympathique cervical (159). Chez le chat la réduction du débit sanguin cérébral après stimulation du locus coeruleus est maximale au niveau du cortex occipital (160).

3.1.2.3 Modifications de densité de la substance grise du tronc cérébral dans la MA

Envisager une modification de l'autorégulation cérébrale en inter-crise suppose des modifications du contrôle végétatif de la circulation cérébrale en dehors des crises. Quelques données fonctionnelles et structurelles le laissent penser :

Une étude en IRM fonctionnelle de repos chez 12 migraineux en période inter-critique comparés à 12 sujets contrôles suggère une connectivité renforcée de l'hypothalamus avec le locus coeruleus chez les migraineux (161).

Rocca et al en 2006 étudient la densité de la substance grise du tronc cérébral chez des sujets migraineux présentant des anomalies de la substance blanche cérébrale. La technique utilisée est l'analyse en VBM (voxel-based morphometry), en IRM. En comparant 16 patients migraineux (7 avec aura et 9 sans aura) présentant des anomalies de la

substance blanche en hypersignal T2 et 15 témoins, cette étude montre une augmentation de densité de la substance grise du tronc cérébral chez les migraineux avec aura comparés aux témoins et aux migraineux sans aura. Cette augmentation de densité concerne la partie dorso-latérale du pont et la substance grise péri-acqueducale, c'est à dire, les mêmes régions que l'on voit activées pendant les crises de migraine (figure 22). Les résultats de cette étude laissent penser que l'augmentation de densité de ces noyaux pourrait être un indice de leur activation répétée lors des crises de migraine avec aura (162).

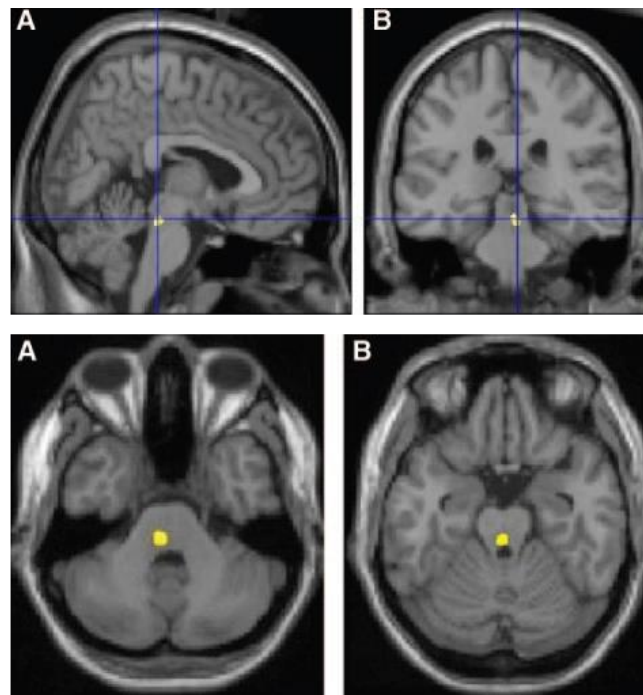


Figure 22 : Augmentation de densité de la partie dorso-latérale du pont (A) et de la substance grise péri-acqueducale (B) chez les migraineux avec aura(162).

3.2 *L'hypothèse d'un trouble de la régulation du rythme cardiaque*

3.2.1 Origine de l'association entre migraine avec aura et fibrillation atriale

La fibrillation est une cause certaine d'AVC. De récentes études ont montré une association entre migraine avec aura et fibrillation atriale (section 2.3.3.3). L'origine de cette association reste inconnue.

Une des hypothèses suggérée est une mise en jeu du SNA, pouvant être à la fois impliqué dans la migraine et dans la survenue et la persistance d'une fibrillation atriale (163). La migraine s'accompagne généralement de symptômes végétatifs tels que nausées, vomissements, bâillements, photophobie, phonophobie, pâleur, troubles du sommeil, supposés liés à l'activation de l'hypothalamus (164). Les études sur le système nerveux autonome cardio-vasculaire dans la migraine ont donné des résultats contradictoires, mais dans l'ensemble elles ont tendance à montrer : une dysautonomie plus marquée dans la migraine avec aura que sans aura, une atteinte orthosympathique plus fréquente qu'une atteinte parasympathique, avec une augmentation du tonus orthosympathique pendant les crises (165). Une méta-analyse des études sur l'exploration du SNA cardiovasculaire par mesure de la fréquence cardiaque chez des sujets souffrant de céphalées a montré une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque. Parmi les huit études incluses dans cette méta-analyse, sept concernaient des sujets migraineux, dont quatre comportaient des migraineux avec aura et une étude concernait des patients atteints d'algie vasculaire de la face. Les résultats de cette méta-analyse allaient dans le sens d'une baisse de l'activité parasympathique cardiovasculaire (166).

Un trouble de la régulation du système nerveux autonome semblerait impliqué dans l'induction et la persistance d'une fibrillation atriale. L'activation adrénergique agirait en favorisant des dépolarisations auriculaires ectopiques, en augmentant l'automaticité des cellules cardiaques et en favorisant des post-dépolarisations précoces et tardives. L'activation parasympathique interviendrait en augmentant l'hétérogénéité spatiale des potentiels d'action et en diminuant la période réfractaire, favorisant ainsi des activités de ré-entrée (167).

À l'inverse, il est tout à fait possible que des microembolies cardiogéniques soient responsables de la survenue de dépressions corticales envahissantes et génèrent ainsi des auras migraineuses sur un terrain génétique d'instabilité ionique membranaire, susceptible à la DCE (94).

3.2.2 Le contrôle insulaire du rythme cardiaque

Une arythmie peut survenir en l'absence d'anomalie structurale cardiaque ou cardio-vasculaire, notamment dans des circonstances d'activation ou de lésions cérébrales. Certains travaux suggèrent qu'une influence du SNA cardio-vasculaire est nécessaire pour induire ou maintenir une arythmie cardiaque. L'insula est une région cérébrale fortement impliquée dans des processus intégratifs émotionnels, mnésiques, autonome, nociceptif et somatosensoriels. Elle participe au contrôle cérébral du SNA cardio-vasculaire avec une organisation spatiale de la réponse chronotrope, dromotrope et de la pression artérielle (168).

3.2.2.1 *Les preuves cliniques*

3.2.2.1.1 *Dans l'épilepsie*

Les troubles du rythme cardiaque ne sont pas rares dans l'épilepsie, notamment lorsqu'elle implique le lobe temporal (169). Il est difficile de différencier un départ d'activités épileptiques temporales et insulaires à cause de la proximité anatomique de ces deux structures, de la localisation profonde de l'insula ne permettant pas son analyse directe par un électroencéphalogramme (EEG) de surface et la similitude des signes cliniques. L'anomalie du rythme cardiaque la plus fréquemment rencontrée est une tachycardie, surtout lors d'épilepsie temporale et mésiale tandis que les modifications du rythme cardiaque sont rares dans les épilepsies extra-temporales (170). Environ 60 à 90% des crises avec anomalies du rythme cardiaque, dont la fibrillation atriale, sont de départ temporal. En revanche, la latéralisation des anomalies, bradycardie ou tachycardie, n'est pas évidente (170,171). Une bradycardie avec bloc de conduction ictale et post-ictale pourrait être l'origine des sudden and unexpected death in epilepsy (SUDEP) (168).

3.2.2.1.2 Dans l'AVC

Les principales anomalies de l'ECG détectées lors d'un AVC sont un allongement du QT, des modifications du segment ST, l'apparition d'ondes U ou des arythmies ventriculaires, qui semblerait plus fréquentes en cas d'hémorragie cérébrale sous sous-arachnoidienne diffusant dans la vallée sylvienne et en cas de lésion à droite (168,172). L'interprétation du constat d'une fibrillation atriale dans le contexte d'AVC est délicate car la fibrillation atriale est une cause d'AVC d'une part et des troubles du rythme supraventriculaires peuvent être la conséquence de la lésion cérébrale d'autre part. Une étude du rythme cardiaque enregistré par holter de 24 à 48 heures a montré une association entre fibrillation atriale découverte au moment de l'AVC et atteinte de l'insula gauche (173). Les arguments plaçant pour une origine cérébrale au trouble du rythme cardiaque étaient que la fibrillation atriale n'était pas connue avant l'AVC, qu'elle disparaissait dans le suivi et qu'elle était plus fréquente en cas d'hémorragie cérébrale que d'ischémie. De plus, les patients dont la fibrillation atriale n'était pas connue avant l'AVC présentaient plus souvent un AVC touchant le cortex insulaire et présentaient moins souvent d'anomalie structurelle cardiaque pouvant sous-tendre une fibrillation atriale que les patients connus pour ce trouble du rythme cardiaque (174). Dans une étude portant sur 183 hématomes cérébraux, une fibrillation atriale était découverte chez 6% des patients. Une atteinte insulaire était associée à un risque de « new-onset atrial fibrillation » avec un OR de 7.6, CI 95% (2.1-27.7), notamment en cas d'atteinte insulaire droite (175). Dans le registre d'Athènes, parmi 1212 patients avec un AVC ischémique insulaire, 650 à gauche et 562 à droite, aucune différence de latéralisation de l'AVC insulaire n'était associée à la survenue d'une fibrillation atriale au moment ou après l'AVC (176).

Après un AVC ischémique, il a été montré une réduction de la sensibilité du baroréflexe et de la variabilité de la fréquence cardiaque avec une bascule de la balance végétative vers le tonus sympathique, notamment en cas d'atteinte insulaire droite (177,178).

3.2.2.2 Les stimulations électrophysiologiques

Une étude électrophysiologique issue de 100 stimulations stéréotaxiques de l'insula chez 47 patients épileptiques en bilan de chirurgie de l'épilepsie, a montré que des stimulations à droite et à gauche induisaient aussi fréquemment une tachycardie qu'une bradycardie. En revanche, il existait un gradient antéro-postérieur et dorso-ventral : une tachycardie était plus fréquemment induite par des stimulations postérieures et une bradycardie plutôt par des stimulations antérieures. La tachycardie était plus fréquemment induite par des stimulations ventrales à droite et dorsales à gauche alors que la bradycardie était plus fréquemment induite par des stimulations dorsales à droite et ventrales à gauche (179). Les stimulations insulaires engendraient des modifications de la variabilité de la fréquence cardiaque vers le tonus sympathique en cas de tachycardie ou parasympathique en cas de bradycardie, sans latéralisation préférentielle.

3.2.2.3 Les études en imagerie chez l'homme

Les études portant sur l'activation cérébrale lors d'épreuves mettant en jeu le système nerveux autonome sont nombreuses. La méta-analyse de Beissner et al a regroupé 43 études d'activation du SNA, dont 32 en IRM fonctionnelle et 11 en tomographie par émission de positon, et a permis de retenir comme principales régions le cortex cingulaire, l'insula antérieure et postérieure et l'amygdale. Les régions participant davantage à la régulation du SNA orthosympathique incluaient l'insula antérieure droite, l'insula postérieure gauche en plus du cortex cingulaire antérieur et moyen et du cortex préfrontal. Les régions liées à la régulation SNA parasympathique incluaient l'insula antérieure bilatéralement en plus du cortex cingulaire postérieur, du précunéus, de l'amygdale gauche, etc (figure 23) (180).

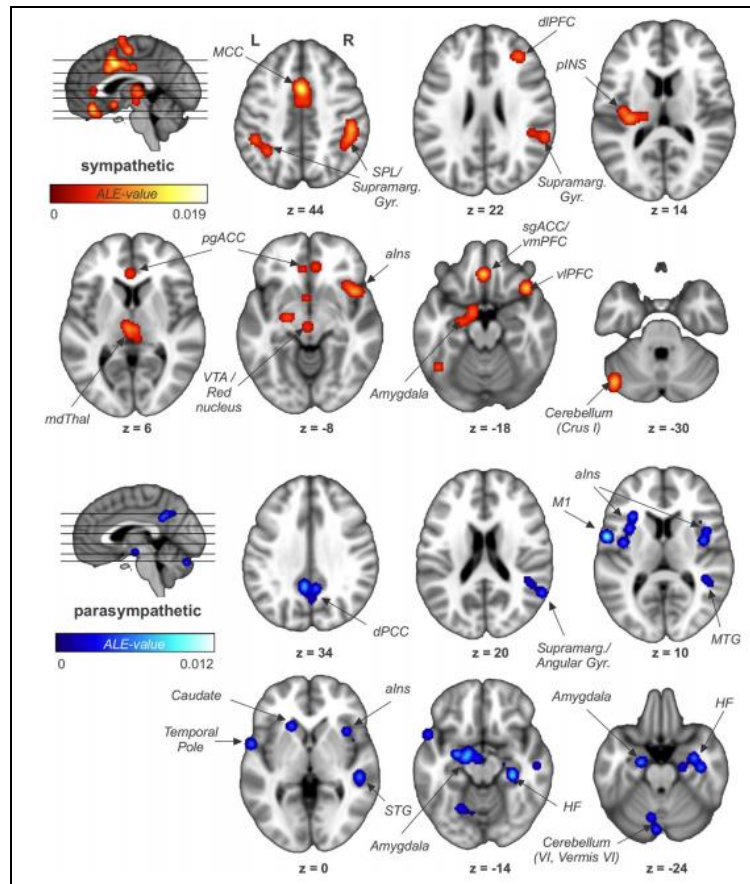


Figure 23 : Régions cérébrales impliquées dans la régulation du SNA orthosympathique (en rouge) et parasympathique (en bleu) (180).

La régulation cardiaque du SNA peut être évaluée par la mesure de la fréquence cardiaque et de sa variabilité. Une méta-analyse d'études recueillant ces variables a confirmé que la régulation du SNA cardiovasculaire impliquait principalement l'insula, le cortex cingulaire antérieur, le cortex pré-frontal et l'amygdale (181). Ces variables cardiaques ont été corrélées au repos avec le signal d'IRM fonctionnelle (signal BOLD détaillé section 4.4) dans une étude qui a montré une corrélation négative entre le tonus parasympathique et l'activité cérébrale de l'insula bilatéralement (182).

Une étude en IRM fonctionnelle a montré que l'insula ne partage pas les mêmes connectivités entre sa partie antérieure et postérieure. La partie antérieure et ventrale est plus fortement connectée au cortex temporal inférieur, cingulaire antérieur et aux structures limbiques, suggérant son implication dans les fonctions émotionnelles. Ce réseau prédomine à droite. L'insula postérieure moyenne est plus fortement connectée au cortex pré-moteur, sensori-moteur, aux aires motrices supplémentaires et au cortex cingulaire moyen et

postérieur, lui suggérant un rôle d'intégration sensorimotrice sans latéralisation préférentielle (figure 24) (183).

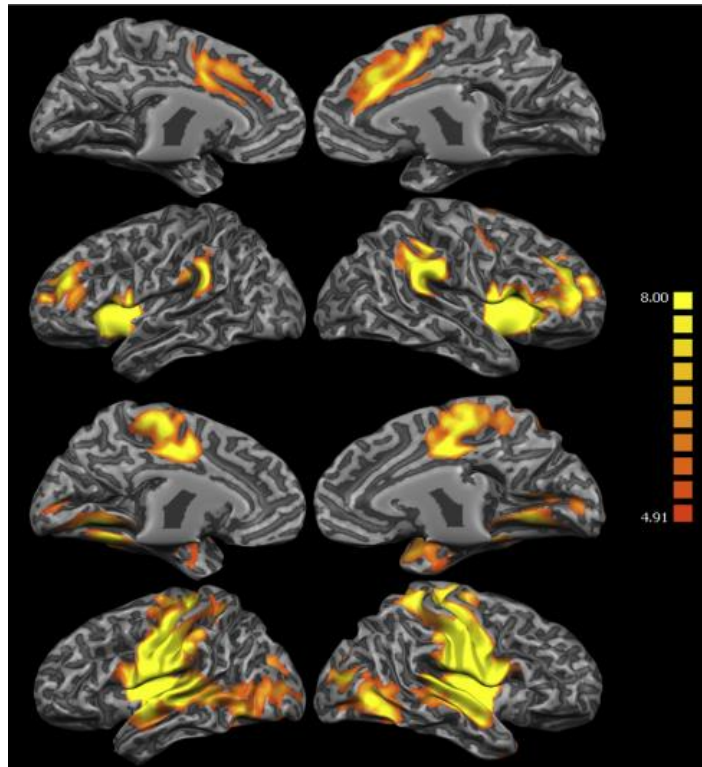


Figure 24 : Réseau de connectivité de l'insula antérieure (en haut) et postérieure (en bas) (183).

3.2.3 Rôle de l'insula dans la migraine

Les premières études de neuroimagerie en TEP réalisées au début de crises de migraine sans et avec aura ont montré une activation cérébrale de l'insula en plus de l'hypothalamus, des noyaux du tronc cérébral, du thalamus, du cervelet, du cortex préfrontal, cingulaire et du cortex pariétal (9–11). Au début de la crise de migraine étudiée en IRM fonctionnelle, les migraineux présentent une augmentation de l'activité de l'insula antérieure en réponse à une stimulation olfactive (184) et une connectivité accrue entre l'insula et le cortex préfrontal médial (185).

En période inter-ictale, les migraineux présentent un défaut d'habituation aux stimulations nociceptives trigéminées répétées avec une activation insulaire antérieure proportionnelle à l'intensité de la douleur et à la fréquence des crises de migraine, suggérant un rôle de l'insula antérieure dans le défaut d'habituation aux stimulations nociceptives (186,187). L'insula antérieure est également plus fortement connectée avec le réseau du

mode par défaut et avec le réseau exécutif central. Ces connectivités sont corrélées à l'ancienneté de la migraine (188). Lors de stimulations trigéminées non nociceptives, l'activation du noyau spinal du noyau du trijumeau est accompagnée d'une activation accrue de l'insula postérieure et de l'hypothalamus dans la migraine. L'insula postérieure présentant également un défaut d'habituation à la stimulation non nociceptive (189).

Dans la migraine à haute fréquence de crises (8 à 14 jours par mois), par rapport à la migraine à faible fréquence de crises (moins de 2 par mois), l'insula et le cortex cingulaire antérieure ont un volume diminué et une moindre activation en réponse à des stimulations nociceptives, interprété comme une réponse adaptative à la répétition des crises de migraines (190). Dans la migraine chronique, l'insula antérieure est plus fortement connectée au sein d'un réseau de la douleur impliquant le thalamus, l'amygdale, le cortex temporal et la substance grise périaqueducule. De plus, l'ancienneté de la migraine chronique est corrélée à la connectivité entre l'insula antérieure et le thalamus dorsomédian et la substance grise périaqueducule (191).

Dans la migraine avec aura, une étude en TEP-IRM utilisant un marqueur de l'inflammation neurogliale, le [¹¹C]PBR28, a montré une fixation de l'insula, ainsi que du thalamus, du cortex somato-sensoriel primaire et secondaire et du cortex visuel, proportionnelle à la fréquence des crises de migraine (192).

Ces études suggèrent que l'insula joue un rôle intégrateur de plusieurs réseaux comme les réseaux nociceptifs, somato-sensoriels, affectifs, autonomes (193). Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a mis en évidence de réseaux de connectivité spécifiques de la migraine avec aura à partir de l'insula, ni exploré celle-ci de manière systématique dans ses différentes régions.

3.3 Synthèse et objectifs

La migraine avec aura expose à un risque accru d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'ischémie cérébrale silencieuse. Une hypothèse peu explorée est un trouble de l'autorégulation cérébrale qui rendrait vulnérable la microcirculation cérébrale. L'autorégulation cérébrale est sous contrôle de l'innervation vasculaire cérébrale intrinsèque en provenance du tronc cérébral, comme le locus coeruleus. Le locus coeruleus peut être analysé par l'IRM de neuromélanine. De plus, des troubles de l'autorégulation cérébrale pourraient expliquer le risque accru d'anomalies de la substance blanche cérébrale et d'infarctus silencieux.

La migraine avec aura est associée à un risque augmenté de fibrillation atriale qui est une cause majeure d'AVC. Une origine possible de cette association est un trouble du système nerveux autonome sous contrôle de l'insula. Cette dernière est activée au cours des crises de migraine, et des lésions ou des stimulations de l'insula peuvent déclencher une fibrillation atriale. Un réseau de connectivité anormale de l'insula pourrait soutenir le risque de fibrillation atriale par l'intermédiaire d'une dysrégulation du système nerveux autonome cardiovasculaire.

Nous nous proposons de tester les hypothèses suivantes :

- Le défaut d'autorégulation cérébrale dans la migraine avec aura est lié à un trouble du contrôle orthosympathique en provenance du locus coeruleus.
- La prévalence accrue d'anomalie de la substance blanche et d'infarctus silencieux est liée à un défaut d'autorégulation cérébrale.
- L'insula qui est activée lors des crises de migraine favorise l'apparition d'une fibrillation atriale.

En conséquence, nous cherchons à répondre à ces trois objectifs :

- Chercher une corrélation entre l'intensité de neuromélanine du locus coeruleus et les paramètres d'autorégulation cérébrale dans la migraine avec aura.
- Chercher une altération de la microstructure cérébrale et une corrélation avec les paramètres d'autorégulation cérébrale dans la migraine avec aura.
- Chercher une modification de la connectivité de l'insula dans la migraine avec aura et chercher des corrélations avec des paramètres du système nerveux autonome cardiovasculaire.

4 L'IRM

4.1 Origine du signal en IRM

4.1.1 La résonance magnétique nucléaire

La résonance magnétique nucléaire (RMN) repose sur la mesure de l'interaction entre la composante magnétique d'un rayonnement électromagnétique radiofréquence et les spins de noyaux placés dans un champ magnétique statique externe. Ce phénomène ne se produit que pour les noyaux comportant un nombre impair de protons et/ou de nucléons. Il comporte trois phases : la polarisation, l'excitation et la relaxation. Appliquée à l'imagerie humaine, la résonance magnétique nucléaire analyse la réponse des protons de l'eau, abondamment présente dans le corps humain.

4.1.2 Moment cinétique et moment nucléaire

Un noyau nucléaire est une masse animée d'un mouvement de rotation caractérisé par son moment cinétique \vec{L} . Un noyau possédant un nombre impair de masse et/ou de proton est une charge électrique en rotation possédant un moment magnétique : $\vec{\mu}$.

$$\vec{\mu} = \gamma \hbar \mathbf{I} = \gamma \vec{L}$$

Où γ est le rapport gyromagnétique en rad/s/T,
 \hbar est la constante de Planck/ 2π ,
 \mathbf{I} correspond au spin nucléaire,
 \vec{L} est le moment cinétique.

4.1.3 Polarisation : application d'un champ magnétique statique externe

Les spins induisent des champs magnétiques locaux qui tendent à s'annuler localement à cause de leur disposition aléatoire. Toutefois, lorsque les atomes d'hydrogène sont exposés à un champ magnétique externe (\vec{B}_0) orienté par convention selon l'axe Oz, ils s'alignent dans la même direction, soit dans le même sens dit parallèle, soit dans le sens opposé dit antiparallèle (Figure 25). Les spins exercent une rotation (ou précession) autour de l'axe Oz, parallèle ou antiparallèle en s'inclinant d'un angle θ , appelé angle de précession. La fréquence de précession du spin nucléaire est la suivante :

$$\omega_0 = 2\pi\nu_0 = \gamma B_0$$

où ν_0 est la fréquence de Larmor.

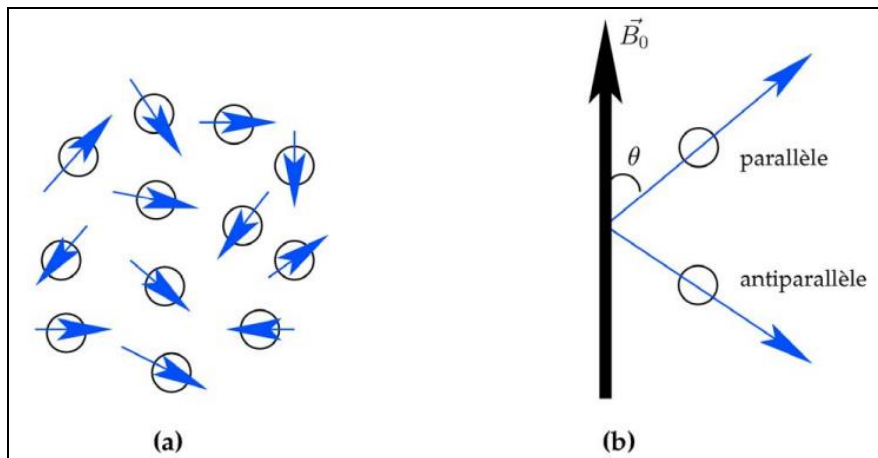


Figure 25 : moments magnétiques nucléaires répartis de manière aléatoire (a) puis dans la direction du champ magnétique principal \vec{B}_0 (b). (D'après la thèse de B. Fernandez) (194)

Les moments magnétiques orientés en sens parallèle et antiparallèle s'annulent deux à deux (équilibre de Boltzmann), sauf un léger excédent orienté dans le sens parallèle qui constitue l'aimantation résultante \vec{M}_0 qui est alignée avec \vec{B}_0 .

Le rapport des spins en position antiparallèle N_β sur le nombre de spins en position parallèle N_α est donné par la formule :

$$\frac{N_\beta}{N_\alpha} = e^{\frac{-\Delta E}{kT}}$$

Où ΔE est la différence d'énergie entre l'état parallèle et antiparallèle. $\Delta E = \gamma B_0 \hbar = h\nu_0$

K = constante de Boltzmann

T = température en kelvin.

M_0 est donné par la formule :

$$\vec{M}_0 = \frac{N\gamma\hbar^2\vec{B}_0}{4kT} = \chi\vec{B}_0$$

N = nombre total de noyau

χ = Susceptibilité magnétique

\vec{M}_z correspond à l'aimantation longitudinale dans le sens de \vec{B}_0 , et \vec{M}_{xy} à l'aimantation transversale. A l'état d'équilibre l'aimantation résultante a une composante unique dans l'axe de \vec{B}_0 ou axe Oz (figure 25).

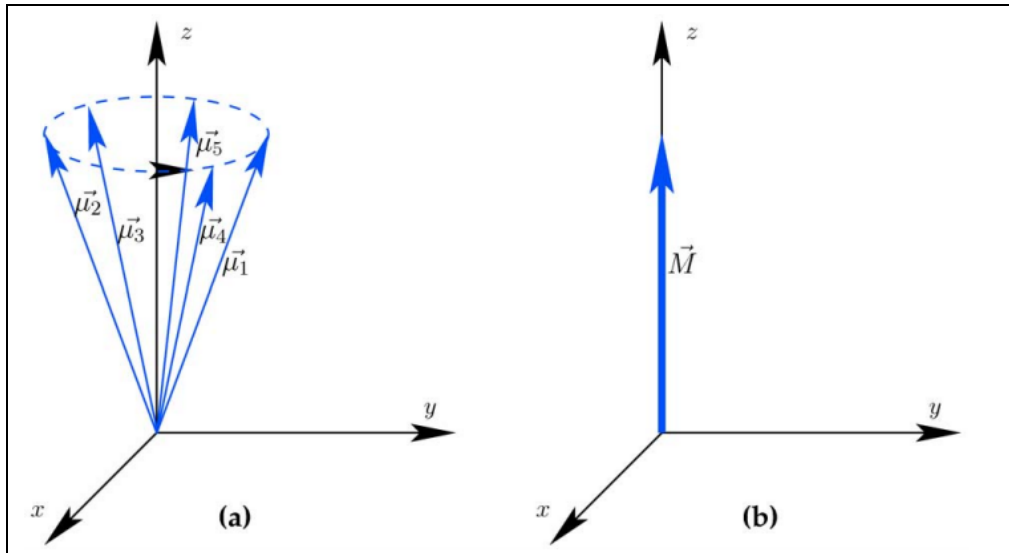


Figure 26 : Orientation de l'aimantation des spins (a) et de la magnétisation résultante (b). (D'après la thèse de B. Fernandez) (194)

4.1.4 Phase d'excitation

Afin de provoquer le phénomène de résonance magnétique nucléaire, l'équilibre dans lequel se trouve l'aimantation résultante doit être perturbé par le champ magnétique d'une onde de radiofréquence B_1 perpendiculaire à B_0 . L'excitation ne peut se produire que si l'énergie apportée par l'onde de radiofréquence est égale à la différence entre les deux niveaux d'énergie des spins (parallèle et antiparallèle). Ceci implique que la fréquence de l'onde de radiofréquence doit nécessairement être égale à la fréquence de Larmor ν_0 . Les protons absorbent alors l'énergie et font basculer leur aimantation résultante \vec{M} d'un angle α . L'angle de bascule α entre \vec{M} et \vec{B}_0 est proportionnelle à la durée de l'application de l'onde de radiofréquence.

$$\alpha = \gamma B_1 t$$

α est l'angle de bascule (rad)

γ est le rapport gyromagnétique (rad/T)

B_1 est l'intensité du champ magnétique tournant (T)

t est la durée d'application de l'onde de radiofréquence de B1 (s)

Une impulsion d'un angle α de 90° fait disparaître la composante longitudinale alors qu'elle fait atteindre son maximum à la composante transversale \vec{M}_{xy} . Une impulsion de 180° dite d'inversion bascule la composante longitudinale \vec{M} au sens opposé (figure 27).

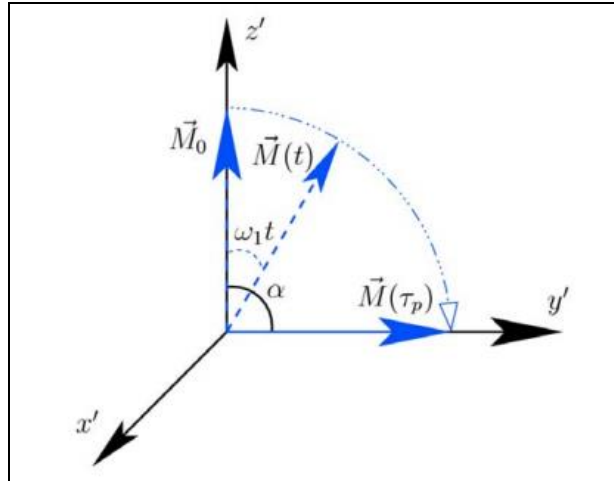


Figure 27 : Représentation de la phase d'excitation. L'aimantation résultante \vec{M}_0 à l'état d'équilibre bascule d'un angle α sous l'effet d'une impulsion radiofréquence, dans la direction x' , vers la direction $\vec{M}(\tau_p)$. (D'après la thèse de B. Fernandez)(194)

4.1.5 Phase de relaxation

A l'arrêt de l'impulsion radiofréquence, les spins vont retourner à leur état d'équilibre et leur aimantation résultante va regagner sa direction initiale en exerçant un mouvement de précession autour de $\vec{B0}$. Ce phénomène est appelé relaxation et est caractérisé par une repousse de l'aimantation longitudinale \vec{M}_z décrite par l'imagerie pondérée en T1 et une disparition de l'aimantation transversale de \vec{M}_{xy} décrite par l'imagerie pondérée en T2 (figure 28). Ces phénomènes de relaxation correspondent aux interactions des spins avec leur environnement (relaxation spin-réseau pour la relaxation longitudinale) ou avec les autres spins (relaxation spin-spin pour la relaxation transversale).

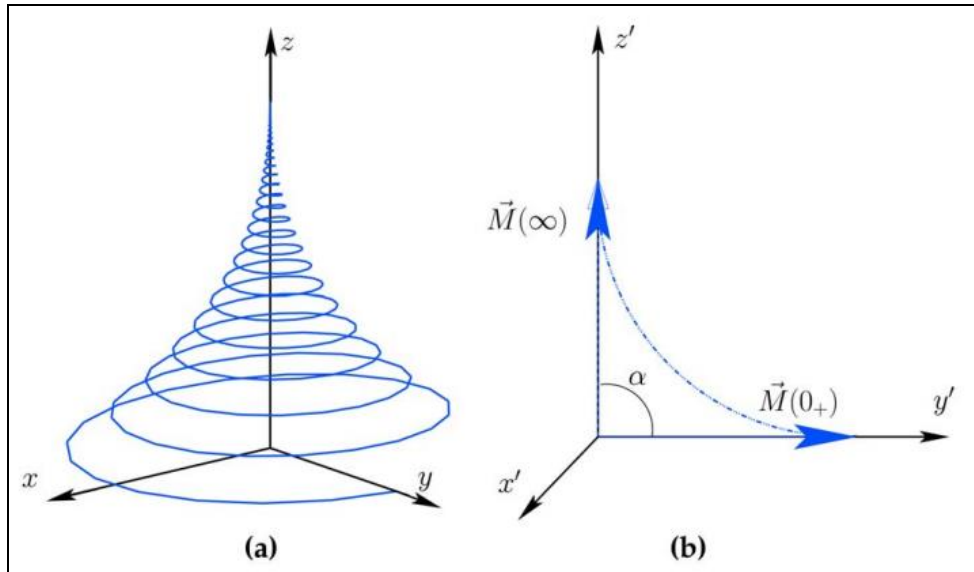


Figure 28 : Relaxation représentée dans un repère fixe (a) et tournant (b). (D'après la thèse de B. Fernandez)(194)

La repousse de l'aimantation longitudinale suit la formule suivante :

$$M_z = M_0 (1 - e^{-\frac{t}{T_1}})$$

Où T_1 est le temps nécessaire à l'aimantation longitudinale pour retrouver 63% de sa valeur à l'état d'équilibre, et t le temps.

La disparition de l'aimantation transversale suit la formule suivante :

$$M_{xy} = M_{xy0} e^{-\frac{t}{T_2^*}}$$

Où T_2^* correspond au temps nécessaire à l'aimantation transversale pour ne valoir que 37% de sa valeur initiale lors d'une impulsion à 90° (figure 29). T_2^* est le résultat de l'interaction spin-spin dont la constante est T_2 et d'un déphasage lié à l'hétérogénéité du champ magnétique principal. T_2 est récupéré en faisant un écho de spin, soit une impulsion radiofréquence à 180° , afin de corriger le déphasage lié à l'hétérogénéité du champ magnétique.

Les valeurs de T_1 et de T_2 sont propres à chaque milieu.

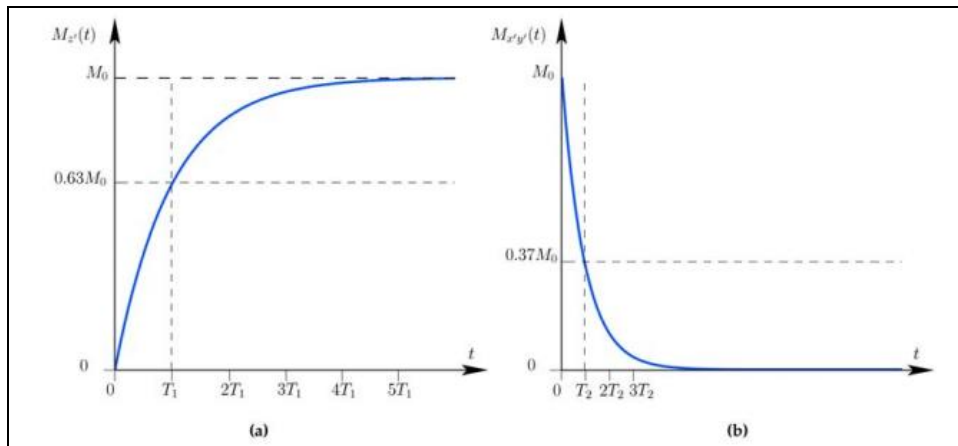


Figure 29 : Courbes de relaxation avec repousse de l'aimantation longitudinale (T_1 à 63% de M_0) et diminution de l'aimantation transversale (T_2 à 37% de M_0). (D'après la thèse de B. Fernandez)(194)

4.1.6 Principes généraux de la formation de l'image

La formation d'une séquence IRM commence par l'impulsion d'une onde de radiofréquence au sein d'un champ magnétique statique intense (phase d'excitation). L'angle de bascule de l'aimantation est proportionnel à la durée de l'impulsion. A l'arrêt de l'impulsion radiofréquence, la relaxation va produire un écho dont la latence est appelée temps d'écho (TE). Dès l'impulsion et pendant le temps d'écho, des gradients de champ magnétique sont utilisés pour permettre le codage spatial. Selon l'information souhaitée, des gradients peuvent être appliqués pour créer un écho de gradient, ou bien une impulsion à 180° pour corriger le déphasage des spins et obtenir un écho de spin. Chaque expérience est répétée au bout d'un temps appelé temps de répétition (TR).

4.1.6.1 L'écho de spin

Un écho de spin consiste à corriger le déphasage lié à l'hétérogénéité du champ magnétique en appliquant une impulsion radiofréquence à 180° à la moitié du temps d'écho.

Comme pour toute séquence IRM, l'acquisition débute par l'excitation induite par une impulsion à 90° et les gradients sont appliqués pour le codage spatial. Les spins peuvent déphaser à cause d'hétérogénéités du champ magnétique. A la moitié du temps d'écho, une impulsion à 180° permet d'inverser les spins qui se rephasent jusqu'au temps d'écho où ils sont en phase (figure 30).

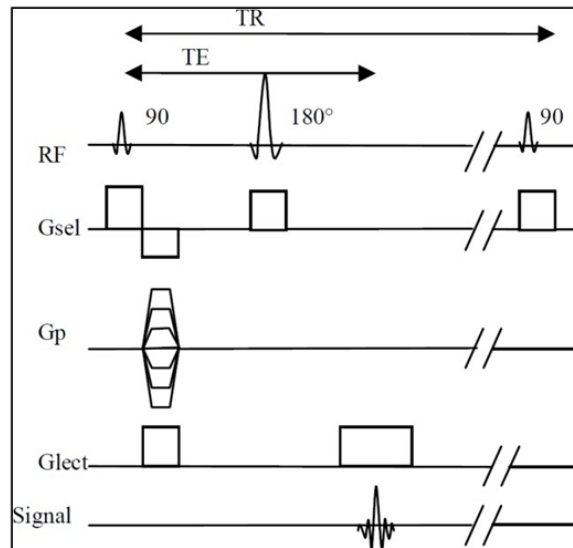


Figure 30 : Séquence d'écho de spin

4.1.6.2 L'écho de gradient

Dans la séquence écho de gradient, il n'y a pas d'impulsion à 180° à la moitié du temps d'écho et donc pas de correction du déphasage lié aux hétérogénéités du champ magnétique. Ceci rend la séquence sensible aux artefacts d'hétérogénéité du champ magnétique qui peut être exploité pour l'imagerie médicale (figure 31). En revanche, un gradient est appliqué pour produire un déphasage et immédiatement après un gradient opposé de même intensité de sorte à entrainer un re-phasage et provoquer ainsi l'écho.

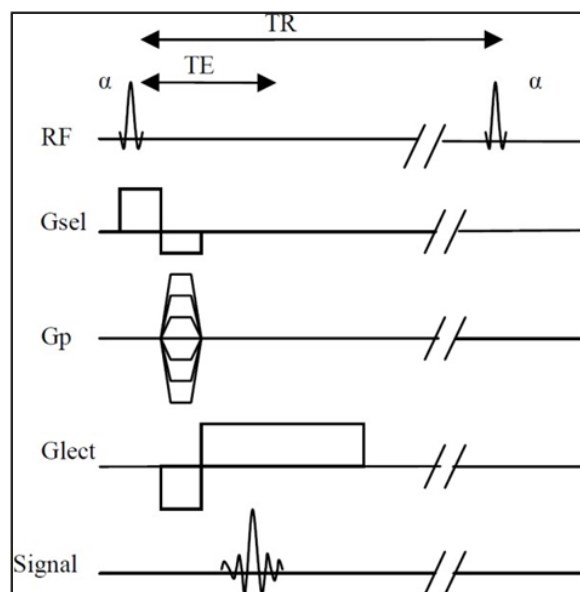


Figure 31 : Séquence d'écho de gradient

4.2 Imagerie de la neuromélanine

La neuromélanine est un pigment contenu dans les neurones noradrénergiques du locus coeruleus et des neurones dopaminergiques de la substance noire, permettant de rendre ces structures visibles par des séquences d'IRM dédiées.

4.2.1 La neuromélanine

La neuromélanine est un ensemble de composés polymériques présents dans le système nerveux central et contenus dans des organites cytoplasmiques. Le pigment de neuromélanine est composé de mélanine, de protéines, de lipides et d'ions métalliques (figure 32). Elle est synthétisée principalement par les neurones dopaminergiques de la substance noire et les neurones noradrénergiques du locus coeruleus (LC) où elle s'accumule avec l'âge. La neuromélanine contient des transmetteurs catécholaminergiques tels que la dopamine et la norépinéphrine, et leurs dérivés issus de la déamination oxydative par la monoamine oxydase (MAO) (195).

La synthèse de neuromélanine semble être liée à l'excès de catécholamines intracellulaires non contenues dans les vésicules synaptiques et accumulées dans le cytosole. Les catécholamines en excès pourraient produire des groupes quinones qui induiraient des réactions de peroxydation et un dommage neuronal. La conversion des catécholamines en excès en neuromélanine semblerait être un processus de protection en dirigeant les catécholamines excédantes vers une dégradation lysosomale. La destruction lysosomale serait très lente de sorte que la neuromélanine s'accumule (Figure 32).(196)

La neuromélanine possède un effet neuroprotecteur en se liant à des agents toxiques tel que le 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), ou à des traitements comme les neuroleptiques. Le groupe dihydroxyindole présent dans la neuromélanine se chélate avec de nombreux métaux comme le zinc, le cuivre, le manganèse, le chrome, le cobalt, le mercure, le plomb, le cadmium et le fer (Figure XXX). Cette capacité de captation d'agents neuro-toxiques lui a valu la comparaison à un « trou noir ».(196)

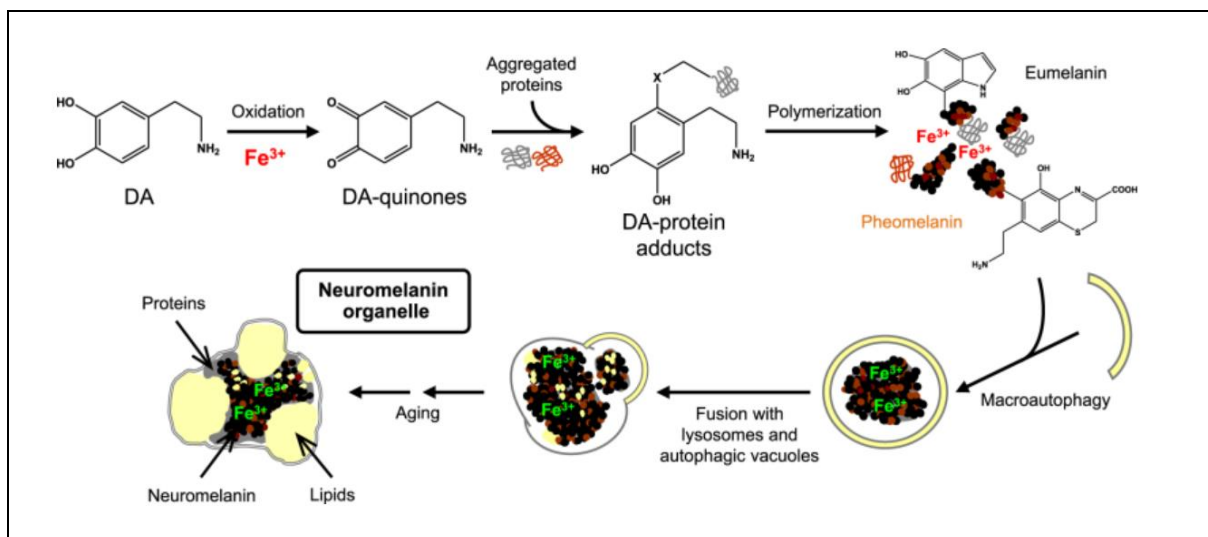


Figure 32 : Synthèse, structure et accumulation de la neuromélanine (197).

4.2.2 Origine du signal

Le contraste du locus coeruleus est issu d'une séquence dite de neuromélanine, en 2D pondérée en T1 turbo écho de spin. L'origine exacte de l'hypersignal est débattue : la première hypothèse est que l'origine de l'hypersignal provient du raccourcissement du T1 (et du T2*) par les ions paramagnétiques à laquelle elle est liée. Le raccourcissement du T1 pourrait venir aussi de la neuromélanine elle-même indépendamment des ions métalliques chélatés (198,199).

Cependant des travaux ont contesté l'hypothèse du raccourcissement du T1 en suggérant que l'hypersignal provient plutôt d'un transfert d'aimantation favorisé par un temps d'écho court. Le principe du transfert d'aimantation est que les spins des protons liés à des macromolécules (comme des protéines par exemple) n'entre pas en résonance à la même fréquence que ceux des molécules d'eau libre. Si les protons liés entrent en résonance, par une onde radiofréquence un peu différente de celle de l'eau libre, alors ils transmettent leur aimantation à l'eau libre dont le signal diminue. Le contraste entre le LC et l'environnement pourrait venir d'un transfert d'aimantation (199,200).

Enfin, une dernière hypothèse a été évoquée selon laquelle l'hypersignal T1 provient d'une plus forte interaction entre une densité accrue des protons de l'eau intracellulaire et les ions paramagnétiques plutôt que d'un effet paramagnétique direct (199,201).

La petite taille du locus coeruleus nécessite une résolution spatiale élevée sur le plan axial. La taille des pixels en 2D est en général autour de 0,4mm x 0,4mm. Si les voxels sont isotropes, leur petite taille réduit le rapport signal sur bruit et le rapport contraste sur bruit, ce qui diminue la visibilité du locus coeruleus. Cela explique l'utilisation de voxels anisotropes de grand axe cranio-caudal (ou axe z), c'est-à-dire dirigé dans l'axe du locus coeruleus. En revanche cela induit un effet de volume partiel sur les voxels aux extrémités du locus coeruleus.

4.2.3 Corrélations histologiques

Keren et al ont conduit des études pour valider que l'intensité du locus coeruleus en IRM de neuromélanine peut servir d'évaluation à l'intégrité du LC, c'est-à-dire à la densité de neurones du LC. Leurs études ont comparé des IRM de troncs cérébraux de sujets sains in vivo, des IRM de troncs cérébral post-mortem et leurs analyses histologiques. Les résultats de ces travaux sont que :

- l'hypersignal T1 TSE est bien corrélé à la localisation anatomique des cellules adrénergiques contenant de la neuromélanine du locus coeruleus (figure 33),
- que la probabilité de voir un hypersignal est corrélée à la densité de cellules adrénergiques (figure 34) ,
- et que la distribution spatiale de l'hyperintensité est corrélée à la distribution spatiale de la neuromélanine (Figure 35) (202,203).

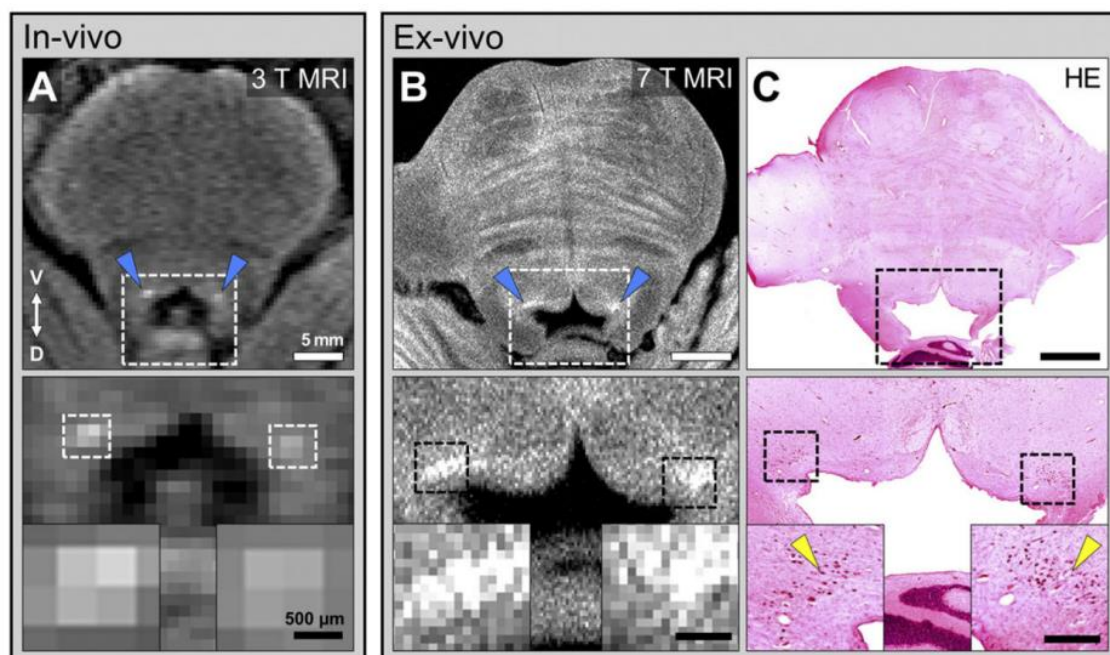


Figure 33 : Corrélation anatomique entre l'hypersignal T1 de neuromélanine in vivo sur IRM 3T (A), ex-vivo sur IRM 7T (B) et le marquage histologique à l'hématoxyline-éosine.(203)

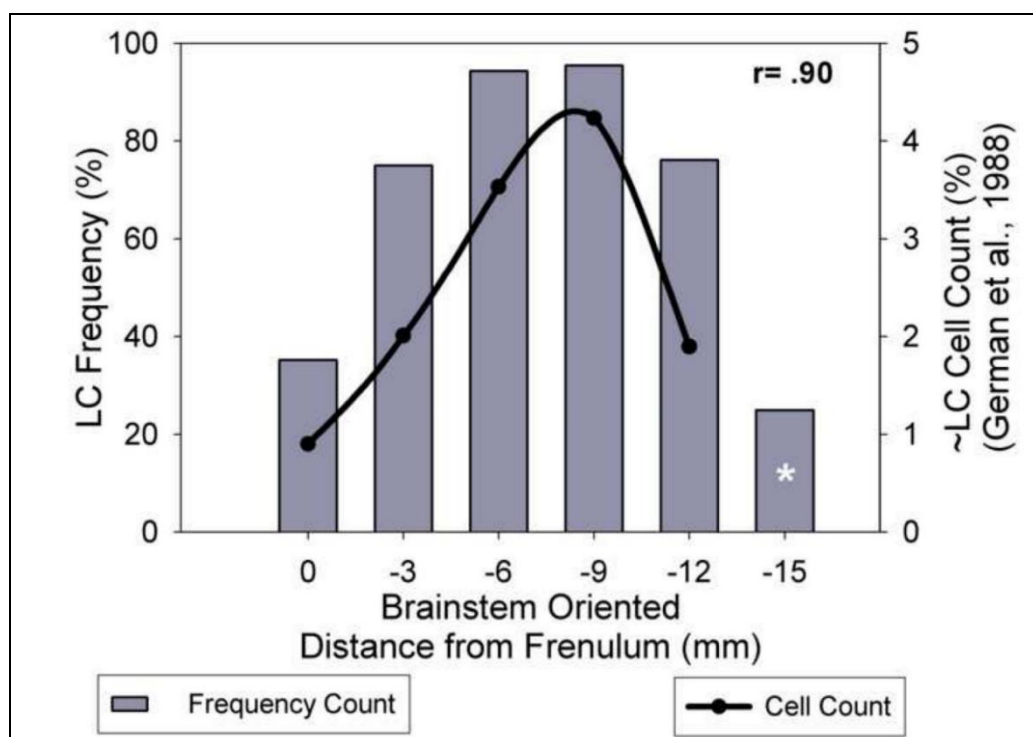


Figure 34 : Corrélation entre la fréquence d'un hypersignal T1 TSE (colonnes grises, ordonnée de gauche) et la concentration de cellules adrénégiques du locus coeruleus en histologie (courbe noire, ordonnée de droite) le long des coupes axiales dans le sens cranio-caudal (abscisse).(202)

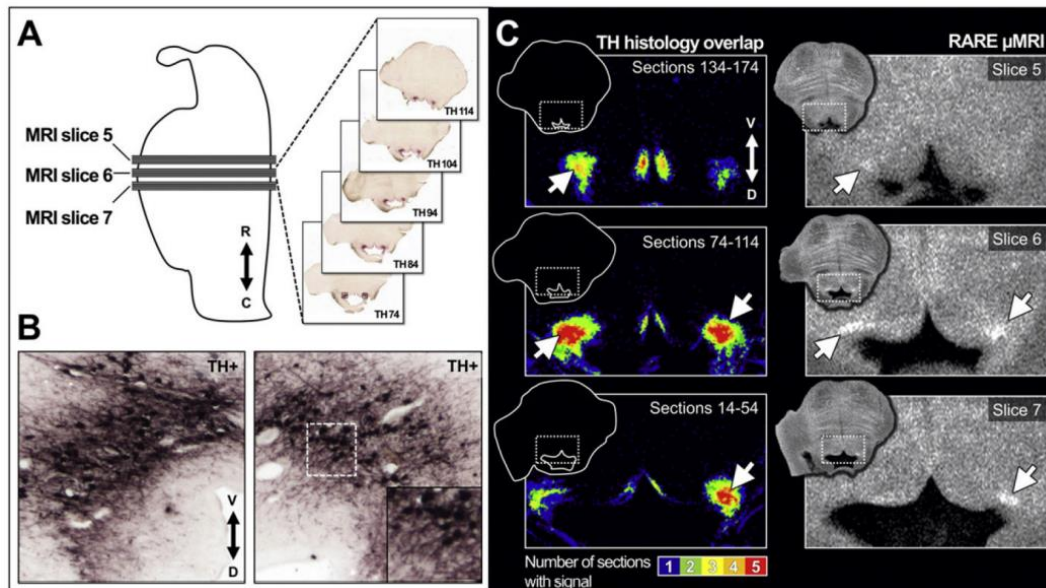


Figure 35 : La disposition spatiale de la plus forte densité de neurones du locus coeruleus est corrélée à celle de la plus haute intensité du signal de neuromélanine.(203)

De plus, des études ont montré que le signal en IRM évolue de la même manière que les dépôts de neuromélanine au cours de la vie. L'évolution suit une courbe en U inversée résultant probablement d'une accumulation de neuromélanine continue à l'âge adulte avant une perte neuronale après 60 ans (figure 36) (199,204).

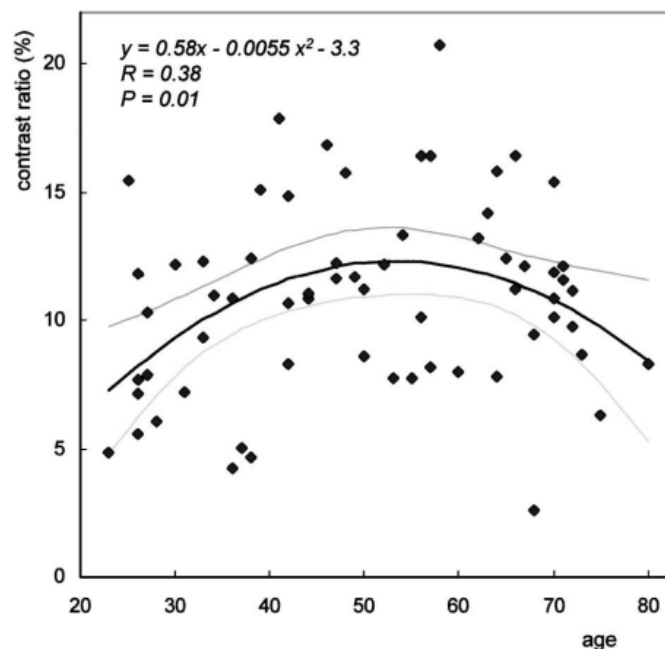


Figure 36 : Evolution du signal de neuromélanine avec l'âge.

4.2.4 Le signal de neuromélanine du LC dans les études cliniques

Les études cliniques ont principalement étudié l'intensité du signal de neuromélanine du LC dans les maladies neurodégénératives. Globalement, elles ont montré un signal du LC diminué dans la maladie de Parkinson, l'atrophie multi-systématisée et la maladie d'Alzheimer. A l'inverse, le signal serait positivement corrélé à la réserve cognitive. Le signal du LC semble être diminué dans la dépression, alors que le volume du LC serait augmenté dans les troubles anxieux.(205) L'intensité du LC en neuromélanine n'a jamais été étudiée dans la migraine avec ce travail.

Une étude a corrélé l'intensité du locus coeruleus avec des paramètres du système nerveux autonome cardiovasculaire. La fréquence cardiaque de deux populations, une de 27 adultes jeunes âgés de 23,6 ans en moyenne et une de 17 adultes âgés de 67,9 ans en moyenne, était enregistrée pendant des tâches de détection spatiale après un conditionnement à la peur par un stimulus auditif. Le résultat principal est une corrélation négative entre l'intensité du locus coeruleus et la variabilité des hautes fréquences du rythme cardiaque, qui est marqueur du tonus parasympathique. Une plus forte intensité de neuromélanine du LC serait donc corrélée à un plus faible tonus du SNA parasympathique. Cela est cohérent avec le rôle inhibiteur du locus coeruleus sur le SNA parasympathique.(206) Une autre étude dans la maladie de Parkinson n'a pas montré de corrélation entre l'intensité de signal du LC et les variations de pression artérielle lors d'un test d'hypotension orthostatique. Cette étude a comporté une mesure de la fixation d'un transporteur noradrénergique en TEP (11C-MeNER) qui n'était corrélé à l'intensité du LC que dans le thalamus et pas dans les autres régions cérébrales (207).

4.3 Imagerie du tenseur de diffusion

L'IRM de diffusion permet l'exploration du déplacement des protons de l'eau dont les mouvements, aléatoires, peuvent se trouver contraints par les structures cérébrales. Ce dernier principe est à l'origine du tenseur de diffusion et permet de déduire l'orientation et l'intégrité des faisceaux de substance blanche.

L'IRM de diffusion étudie les mouvements des molécules d'eau qui se déplacent selon un mouvement Brownien. La diffusion de l'eau se trouve réduite dans les milieux biologiques contraints, alors qu'elle augmente dans les milieux fluides. Lorsque la diffusion est isotrope, il est possible de calculer un coefficient apparent de diffusion. Ceci est très utilisé en pratique clinique pour le diagnostic d'AVC. Lorsque la diffusion est anisotrope, le coefficient apparent de diffusion devient alors un tenseur dont on peut déduire des variables tels que la fraction d'anisotropie ou la direction privilégiée de la diffusion de l'eau. Ceci renseigne sur l'orientation et la structure du tissu contenant les molécules d'eau.

4.3.1 Acquisition de l'imagerie de diffusion

La séquence de diffusion est due à Stejskal et Tanner et repose sur une séquence T2 en écho de spin (208). L'impulsion à 180° qui assure l'écho de spin permet de s'affranchir du déphasage des spins dû à l'hétérogénéité du champ magnétique principal. Deux gradients de champ magnétique opposés sont appliqués avant et après l'impulsion à 180° . Le premier gradient de champ magnétique crée un déphasage qui constitue un marquage spatial des spins. Ce déphasage est annulé par l'effet du deuxième gradient à la condition que les spins ne soient pas soumis à un mouvement brownien (figure 37).

En effet, si les spins ne se sont pas déplacés ou se sont déplacés dans la même direction, ils reçoivent le même déphasage et le vecteur d'aimantation global n'est pas diminué. En revanche, pour les spins des protons ayant diffusé de manière aléatoire, les angles de déphasage sont dispersés, ce qui diminue l'amplitude du vecteur d'aimantation et atténue le signal mesuré. La diminution de l'amplitude du signal dépend de la proportion de spins ayant diffusé entre les deux gradients, correspondant au coefficient de diffusion (figure 38).

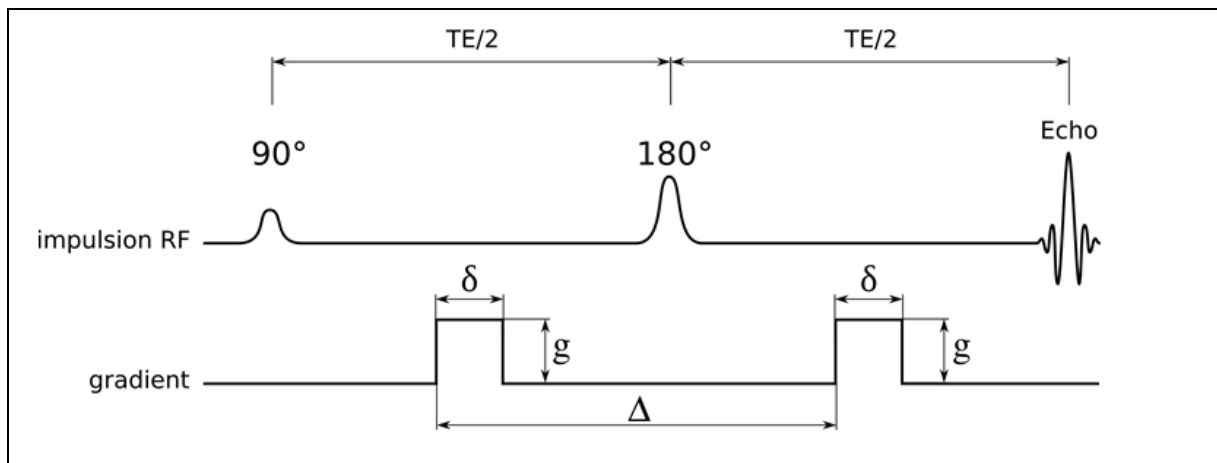


Figure 37 : Représentation d'une séquence de diffusion reposant sur un écho de spin. Deux gradients symétriques d'intensité g d'une durée δ sont appliqués et séparés d'un temps Δ . (D'après la thèse de F. Mauconduit)(209)

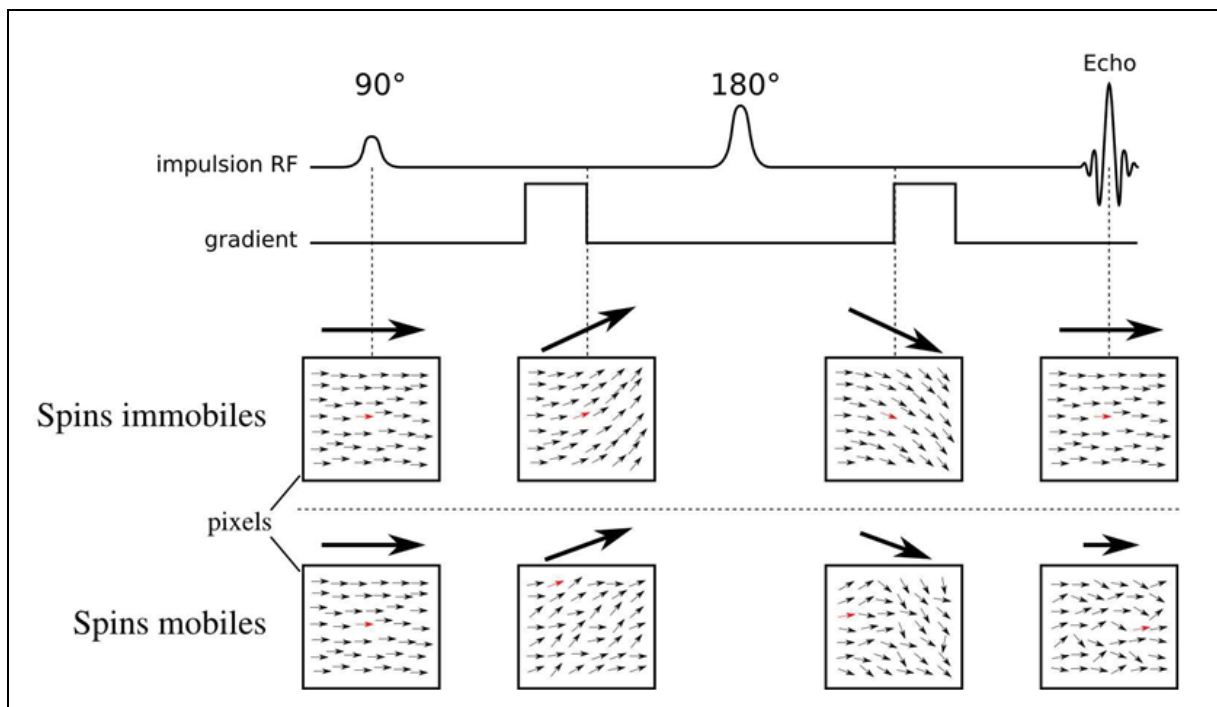


Figure 38 : Effet des gradients de sensibilisation aux mouvements des spins sur le vecteur d'aimantation : conservation de la résultante d'un vecteur d'aimantation pour les spins immobiles ou se déplaçant dans la même direction, diminution de la résultante d'un vecteur d'aimantation en cas de diffusion selon un mouvement brownien (spins mobiles). (D'après la thèse de F. Mauconduit)(209)

L'atténuation (notée A) du signal, est calculée en faisant le rapport du signal d'une image non pondérée en diffusion puis pondérée en diffusion. Elle s'exprime comme une fonction du coefficient de diffusion D et d'un facteur de diffusion noté b . L'atténuation mesurée est donnée par la relation :

$$A = \frac{S}{S_0} = e^{-bD}$$

S : Signal RMN mesuré avec application d'un gradient de diffusion.

S₀ : Signal RMN mesuré sans application d'un gradient de diffusion.

D : Coefficient de diffusion (mm²/s)

b : facteur de diffusion (s/mm²)

En imagerie de diffusion, le facteur de diffusion b est un scalaire et s'exprime en s/mm². Il est fonction de la force des gradients de diffusion (G), de l'intervalle de temps entre l'application de ces gradients (Δ) et leur durée δ. Plus le temps t_{diff} est petit et les gradients importants, plus il est possible de mesurer de faibles diffusions.

4.3.2 Imagerie du tenseur de diffusion : Diffusion tensor imaging (DTI)

L'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) permet d'étudier la diffusion des molécules l'eau dans différentes directions de l'espace. Cela renseigne sur l'orientation et l'intégrité de structures dans lesquelles l'eau ne diffuse pas de manière isotrope, comme dans les faisceaux de substance blanche cérébrale. Du DTI, sont extraits des indices tels que la fraction d'anisotropie ou la diffusivité moyenne.

Le tenseur (D) est représenté comme matrice dans les trois directions de l'espace 3x3 possédant 6 degrés de liberté. Six acquisitions pondérées en diffusion dans 6 directions non colinéaires sont nécessaires pour construire le tenseur de diffusion. De cette matrice, sont extraits les vecteurs propres de diffusion privilégiée v_1 , v_2 et v_3 ainsi que leurs valeurs propres λ_1 , λ_2 et λ_3 . Les valeurs propres sont classées par ordre décroissant $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$.

Le tenseur de diffusion est une matrice diagonale qui s'écrit :

$$D = \begin{Bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{Bmatrix}$$

La représentation du tenseur de diffusion peut se faire selon une ellipse dont l'axe principal est la direction privilégiée de diffusion (figure 39).

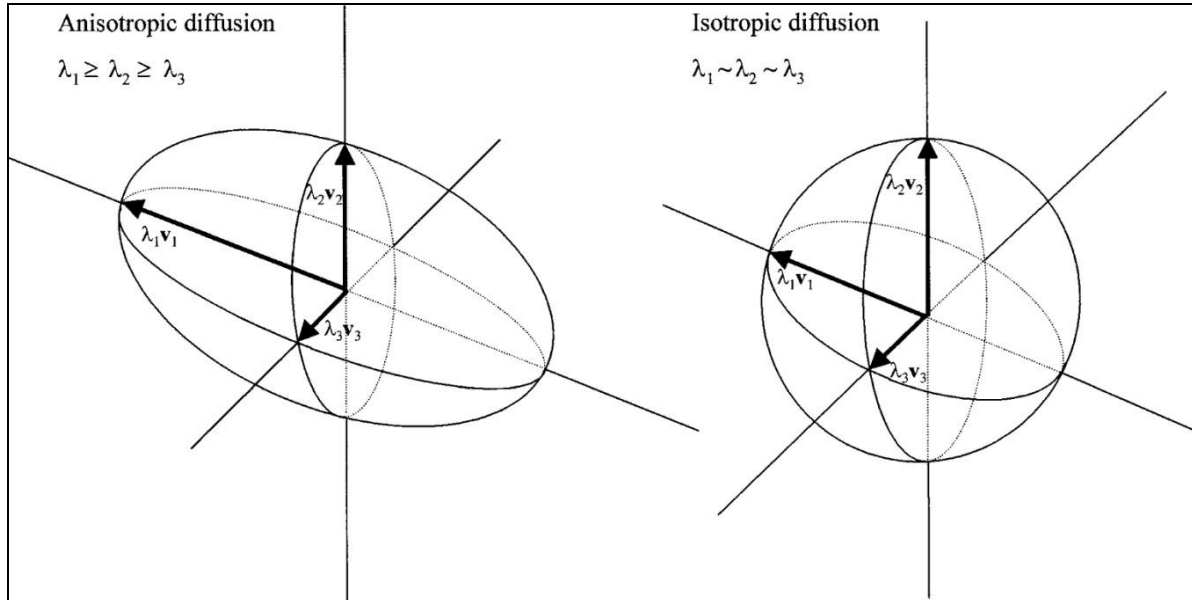


Figure 39 : Représentation graphique en ellipse du tenseur de diffusion, à gauche dans un milieu anisotrope et à droite dans un milieu isotrope. (D'après thèse P. Clarisse)(210)

La diffusivité axiale correspond à λ_1 et la diffusivité radiale à la moyenne de λ_2 et λ_3 .

4.3.3 Fraction d'anisotropie et diffusivité moyenne

Le phénomène de diffusion peut être quantifié grâce aux indices de fraction d'anisotropie (FA) et de diffusivité moyenne ou mean diffusivity (MD). La FA est influencée par la densité des fibres de substances blanches, leur myélinisation, leur diamètre. La valeur de FA varie de 0 pour une diffusion isotrope à 1 pour une diffusion totalement anisotrope.

$$FA = \frac{\sqrt{3((\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2)}}{\sqrt{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}$$

La diffusivité moyenne évalue la diffusion des molécules d'eau dans un voxel. La MD sera d'autant plus élevée que la diffusion est libre et aléatoire comme dans le liquide cérébro-spinal et d'autant plus basse que la diffusivité sera restreinte dans un milieu contraint comme un faisceau de substance blanche.

$$MD = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3}$$

Ces variables, FA et MD, renseignent ainsi sur l'intégrité de la substance blanche. En cas de désintégration microstructurale, la fraction d'anisotropie diminue et la diffusivité moyenne augmente.

4.3.4 Tractographie

Avec la connaissance de la direction privilégiée de diffusion de l'eau, étudiée de proche en proche, on peut déduire l'orientation des fibres de substance blanche et les reconstruire. Ceci est à la base de la tractographie.

La tractographie consiste à relier entre eux les voxels du voisinage possédant la même orientation. On parle de propagation d'un voxel à un autre ou de « fibre tracking » (figure 40). Plusieurs algorithmes de reconstruction existent.

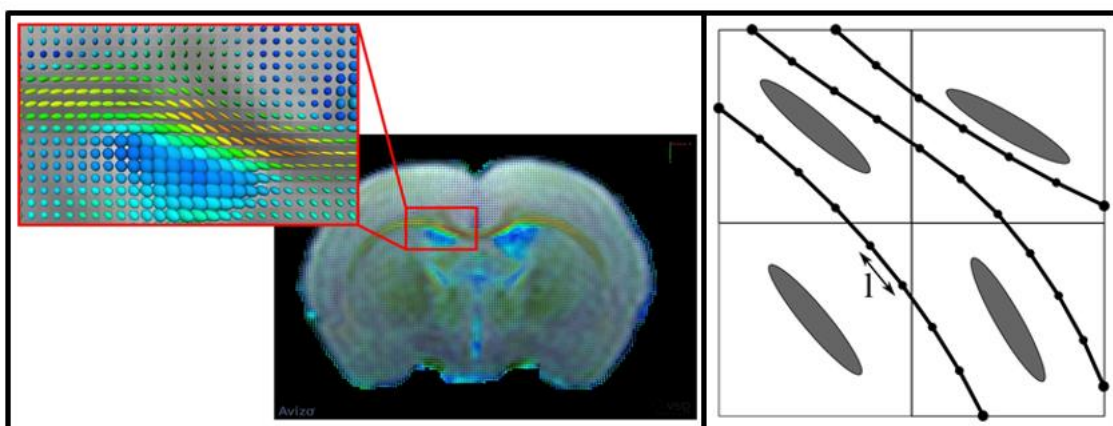


Figure 40 : A gauche : Image de tractographie d'un cerveau de rat avec superposition des ellipsoïdes du tenseur de diffusion. A droite : illustration d'un algorithme de reconstruction de la tractographie. (D'après la thèse de F. Mauconduit)(209)

4.3.5 Etude du DTI dans la migraine avec aura

Les études sur le DTI dans la migraine avec aura ont principalement cherché des anomalies dans la microstructure de faisceaux cérébraux spécifiques comme les voies de la douleur ou les voies visuelles. Par exemple, en comparaison avec des sujets non migraineux, ces études ont montré une baisse de la FA et une augmentation de la MD dans les radiations optiques des migraineux avec aura (211) et une diminution de la FA dans le faisceau trigémino-thalamique médial (212).

Le risque accru d'infarctus silencieux et d'anomalies de la substance blanche dans la migraine avec aura peut laisser supposer des modifications diffuses du DTI sur l'ensemble de la substance blanche. Les études ayant analysé le DTI sur l'ensemble de l'encéphale ont concerné des migraineux sans aura comparés à des non migraineux (213,214), ou des migraineux chroniques versus épisodiques et non migraineux (215–217), ou n'ont pas distingué migraine avec ou sans aura (218,219). Finalement, seulement deux études ont analysé le DTI sur l'ensemble de l'encéphale en distinguant les migraineux avec aura. Rocca *et al* n'ont trouvé aucune différence de FA et de MD sur l'encéphale d'apparence saine, après avoir retiré les lésions visibles en T2, chez 6 migraineux avec aura comparés à 28 migraineux sans aura et 17 non migraineux (211). Szabo *et al* ont montré une diminution de la diffusivité radiale de la substance blanche pariéto-occipitale bilatérale, du corps calleux et de la substance blanche cingulaire chez 18 migraineux avec aura comparés à 28 non migraineux. En comparaison avec 25 migraineux sans aura, la FA était augmentée dans la substance blanche pariéto-occipitale gauche (220). Les données disponibles sur l'analyse de la microstructure de la substance blanche en DTI chez les migraineux avec aura sont donc faibles et basées sur de petites populations.

4.4 L'IRM fonctionnelle (IRMf)

L'IRM fonctionnelle est un outil d'étude de l'activation cérébrale, qu'elle offre avec une excellente résolution spatiale et temporelle. Elle permet aussi de déceler et étudier les réseaux de connectivité qui président aux fonctions cérébrales et leurs modifications en situation pathologique.

4.4.1 Principe de l'IRM fonctionnelle : l'imagerie BOLD (blood Oxygen Level Dependent)

L'IRM fonctionnelle est basée sur une imagerie sensible au taux d'oxygénation sanguine dite BOLD (Blood Oxygen Level Dependent). Cette séquence repose sur le principe d'un écho de gradient, susceptible aux hétérogénéités de champ magnétique, dont le signal est modifié par la propriété paramagnétique de la déoxyhémoglobine. Au contraire, l'hémoglobine chargée d'oxygène, l'oxyhémoglobine, est diamagnétique et ne modifie pas le champ magnétique (figure 41). Une augmentation du taux de déoxyhémoglobine accentue le déphasage des spins et diminue le signal.

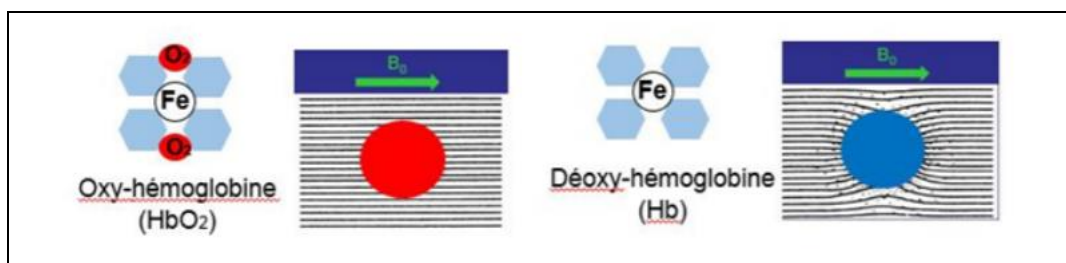


Figure 41 : Effet paramagnétique de la déoxyhémoglobine (à droite) que ne possède pas l'oxyhémoglobine (à gauche).

Lors d'une activation cérébrale, le débit sanguin cérébral local augmente sous l'effet du couplage neuro-vasculaire. L'augmentation du débit sanguin cérébral permet de couvrir, en excès, l'augmentation de la demande énergétique. L'apport en oxygène dépassant les besoins locaux, le rapport déoxyhémoglobine/oxyhémoglobine diminue (figure 42). Ceci réduit l'effet paramagnétique de la déoxyhémoglobine, diminue le déphasage lié à l'hétérogénéité du champ magnétique et donc augmente le signal. La variation de signal est

faible, d'environ 1 à 5%. La visibilité de ce phénomène est décalée de quelques secondes par rapport au début de l'activation cérébrale.

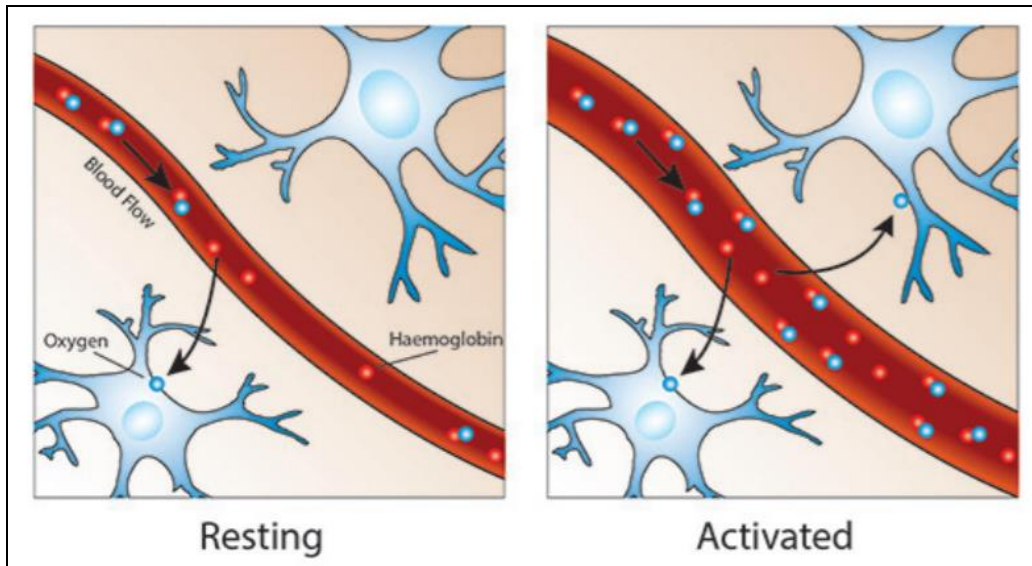


Figure 42 : Effet du couplage neuro-vasculaire. Lors d'une activation cérébrale, la réponse est une vasodilatation locale augmentant l'apport d'oxyhémoglobine.

Dans le détail, l'évolution du signal BOLD suit plusieurs phases lors d'une activation cérébrale (Figure 43). La réponse commence par une dépression initiale légère du signal, « initial dip », qui correspond à l'augmentation de la concentration en désoxyhémoglobine avant la mise en jeu du couplage neurovasculaire. La deuxième phase est une augmentation du signal, quelques secondes après le début de la stimulation. Cette phase comporte un dépassement « overshoot » avant de se stabiliser sur un plateau positif. Cette évolution est interprétée comme l'effet du décalage entre l'augmentation du volume sanguin cérébral (CBV) retardée par rapport à l'augmentation du flux sanguin cérébral (CBF). A l'arrêt de la stimulation, le signal redescend en passant par une phase négative « undershoot » pour les mêmes raisons que « l'overshoot » (figure 44).

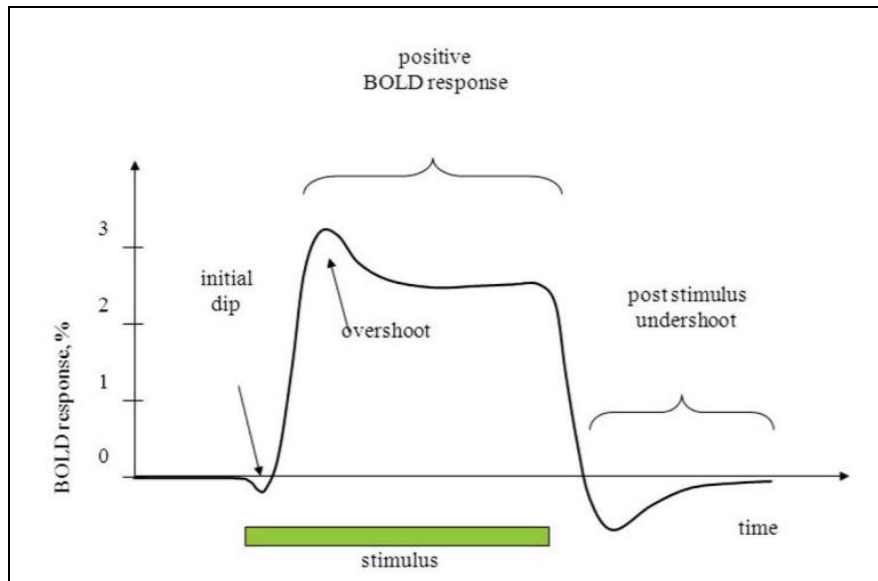


Figure 43 : Evolution du signal BOLD (blood oxygen level dependent) au cours du temps lors d'une tâche d'activation (stimulus).

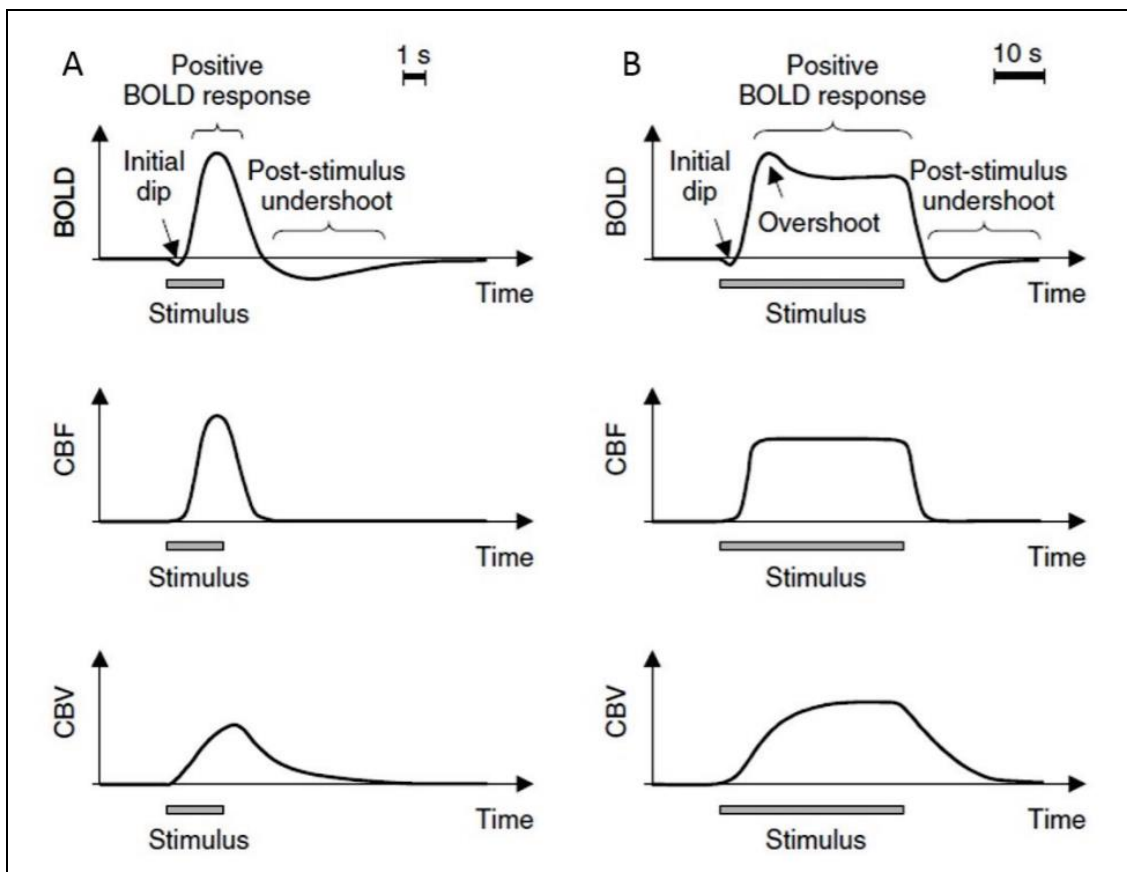


Figure 44 : Evolution du signal BOLD, du CBF et du CBV au cours du temps lors d'une tâche d'activation. BOLD : blood oxygen level dependent, CBF : cerebral blood flow, CBV : cerebral blood volume.

4.4.2 Séquence d'écho planar imaging (EPI)

La séquence utilisée pour l'IRM fonctionnelle est l'écho-planar imaging (EPI) et est basée sur le principe de l'écho de gradient ($T2^*$). L'acquisition du volume cérébral entier dure 2 à 3 secondes et s'effectue coupe par coupe, soit de manière successive, soit entrelacées en commençant par les coupes paires puis les coupes impaires.

Cette séquence est sensible aux artefacts induits par les mouvements physiques, physiologiques (respiratoires, pulsatilité artérielle) et aux interfaces tissus/os, air/os.

4.4.3 Principe de l'IRM fonctionnelle d'activation

L'identification d'une région cérébrale activée lors d'une tâche est permise en soustrayant le signal obtenu lors de l'exécution de la tâche à celui obtenu lors du repos. La différence de signal est faible entre les deux états, ce qui implique de répéter la tâche plusieurs fois. On parle de blocs d'activation et de repos, chacun durant 15 à 30 secondes (figure 45).

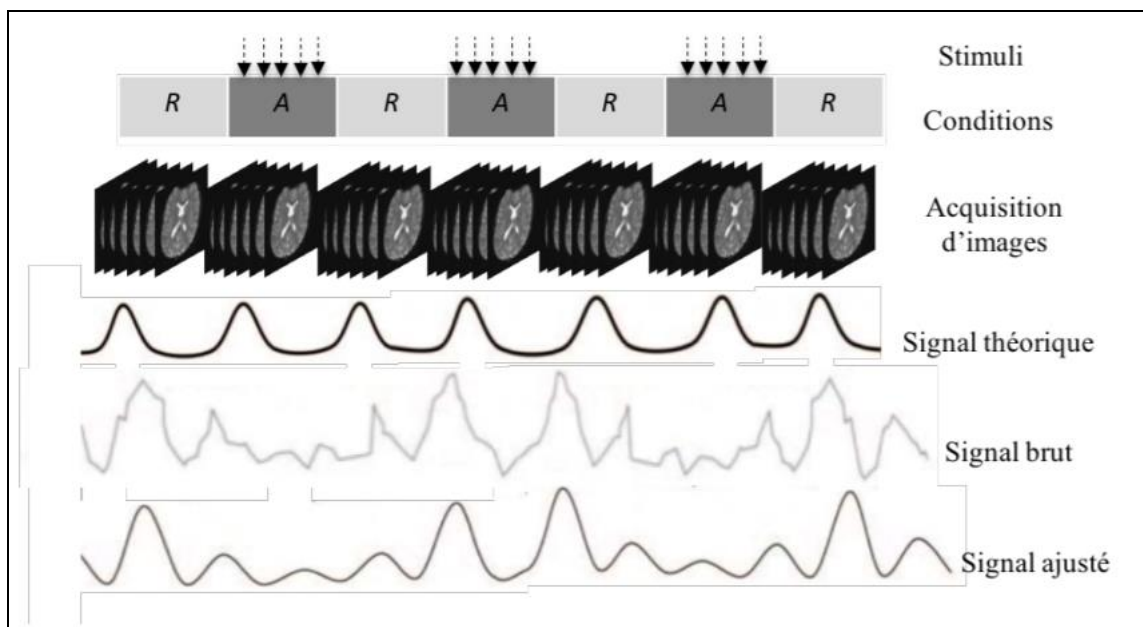


Figure 45 : Paradigme d'activation en bloc. Alternance de bloc d'activation (A) et de repos (R).

La même séquence peut être employée pour analyser l'activité cérébrale au repos : IRMf de repos ou resting-state. Cela consiste à mesurer les variations du signal BOLD en l'absence de toute tâche d'activation, au repos et en éveil.

4.4.4 La connectivité fonctionnelle

L'IRMf permet d'identifier des réseaux de connectivité reliant des régions cérébrales spatialement distantes mais dont les activités sont corrélées dans le temps. La connectivité fonctionnelle repose sur des principes statistiques et cherche à identifier des corrélations significatives du signal BOLD au cours du temps entre différentes régions cérébrales. L'étude de la connectivité peut s'effectuer soit au repos, soit pendant un paradigme d'activation.

Plusieurs réseaux ont été identifiés chez les sujets sains (réseau sensori-moteur, réseau visuel, réseau exécutif, etc...) et l'un des plus connus est le réseau du mode par défaut ou « default mode network » qui apparaît au repos et disparaît lors d'une stimulation cognitive (figure 46).

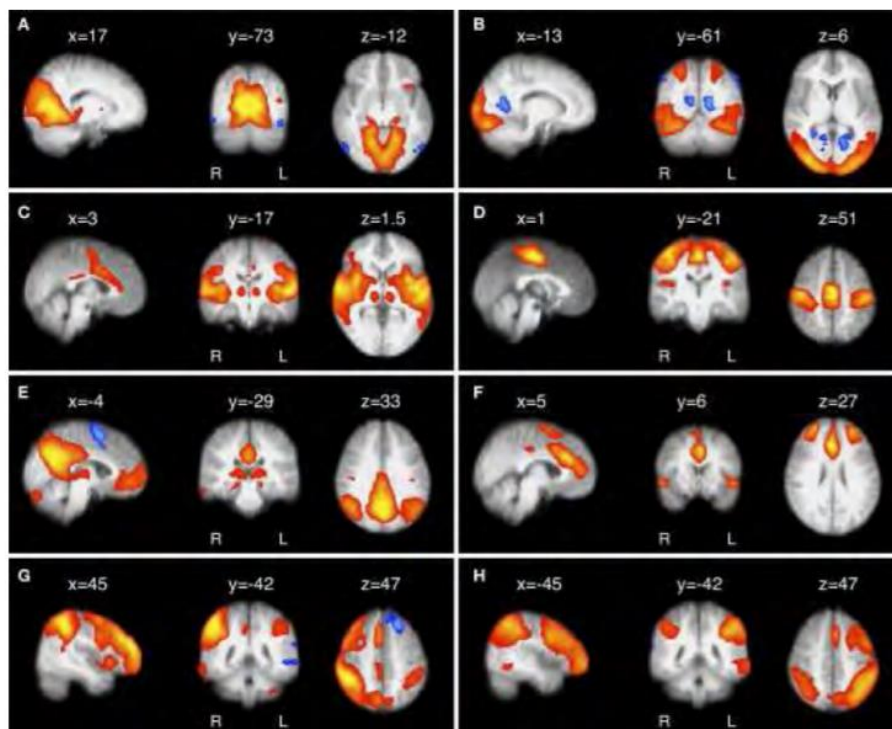


Figure 46 : Illustrations de différents réseaux cérébraux : (A) réseau visuel primaire, (B) réseau visuel associatif, (C) réseaux auditifs et sensoriels associatifs, (D) réseau sensori-moteur, (E) réseau du mode par défaut, (F) réseau exécutif, (G et H) réseaux attentionnels (221).

A partir des cartes de connectivité fonctionnelle, la connectivité d'une région d'intérêt (region of interest = ROI) peut être étudiée vers l'ensemble des voxels constituant le volume cérébral (seed to voxel), ou bien vers une autre région d'intérêt (analyse ROI to ROI). La première analyse est corrigée pour les comparaisons multiples, rendant le test statistique très restrictif et augmente le risque de faux-négatif. La deuxième analyse, plus permissive, expose à un risque de faux-positif et dépend du rationnel de l'hypothèse a priori ayant conduit aux choix des ROI.

4.4.5 Préparation des images d'IRMf

Avant toute analyse statistique, une étape importante de prétraitement des images est nécessaire afin de corriger un certain nombre d'artefacts et de préparer les images à une analyse de groupe. Ce prétraitement comporte :

- Une correction du décalage temporel ou slice-timing. Si un volume cérébral est acquis en un temps très court de 2 à 3 secondes, il existe tout de même un décalage de quelques millisecondes dans l'acquisition des coupes les unes par rapport aux autres. Ce décalage dépend du temps de répétition (TR). Une des solutions pour palier à ce décalage inter-coupe est de le corriger par une interpolation temporelle.
- Un recalage qui est une correction des mouvements du sujet pendant l'acquisition. Par exemple, un recalage rigide effectue une interpolation spatiale des images du sujet par des translations vers un volume de référence (en général le premier volume du sujet).
- Une coregistration ou recalage anatomo-fonctionnel qui consiste à aligner les images fonctionnelles entre-elles, sur la moyenne des volumes d'IRMf, et à les aligner sur l'image anatomique (T1).
- Une normalisation spatiale qui consiste à placer toutes les images dans un cadre de référence, appelé « template », afin de pallier les variabilités interindividuelles anatomiques ou fonctionnelles. Plusieurs repères peuvent être utilisés comme l'atlas de Talairach ou celui de l'institut neurologique de Montréal (MNI). Cette étape permet le calcul statistique à l'échelle d'un groupe. Différents algorithmes de normalisation peuvent être utilisés comme des transformations affines rigides ou des modèles non linéaires.

- Un lissage spatial ou « smoothing » qui permet d'augmenter le rapport signal/bruit. En général le lissage s'effectue par une convolution avec un filtre gaussien isotrope.

- Un filtrage temporel des signaux BOLD pour tenir compte de leurs fluctuations physiologiques.

Une fois les images prétraitées, l'analyse statistique est effectuée au niveau de chaque sujet (analyse de premier niveau) puis à l'échelle du groupe (analyse de second niveau).

PARTIE EXPERIMENTALE

5 SCHEMA DE L'ETUDE

Nous avons mené une étude cas-témoin, comparant des sujets migraineux avec aura en dehors des crises et des sujets sains non migraineux. Cette étude comparative, prospective et monocentrique a été conduite au CHU Pierre Paul Riquet de Toulouse (étude Minotaure numéro 15 7815 03, investigateur principal : Professeur Vincent Larrue). Pour chaque migraineux avec aura remplissant les critères de sélection, un sujet contrôle non migraineux de même sexe et de même âge (± 3 ans) était apparié. Une notice d'information a été remise aux participants et leur consentement a été obtenu avant la visite d'inclusion.

Le Comité de Protection des Personnes SUD OUEST et OUTRE MER I a émis un avis favorable le 25 avril 2016.

Les participants ont été indemnisés pour leur participation à la recherche. Cette étude a été financée par l'Association pour la Lutte contre les Maladies Cérébro-Vasculaires (ALMCV).

5.1 RECRUTEMENT DES PARTICIPANTS

5.1.1 Modalités de recrutement

Les sujets migraineux avec aura étaient recrutés aux consultations du département de neurologie (hôpital Pierre Paul Riquet, CHU de Toulouse), et grâce à un appel à participants par voie d'affichage dans les salles de consultations de l'hôpital Pierre Paul Riquet.

Les témoins étaient recrutés par le Centre d'Investigation Clinique (numéro autorisation de lieu : ARS31-007) à partir de son fichier de volontaires sains.

Le nombre de sujets à inclure a été calculé à partir de l'étude de *Reinhard et al 2012*.(155) En tenant compte d'éventuelles exclusions a posteriori, le nombre de sujets à inclure a été estimé à 23 par groupes, soit 46 inclusions.

5.1.2 Critères d'inclusion

L'ensemble des critères ci-dessous ont été retenus pour l'inclusion :

- Hommes et femmes âgés de 30 à 55 ans ;
- Affilié à un régime de sécurité sociale ;
- Ayant donné leur consentement éclairé.

Pour participer, les sujets migraineux avec aura devaient :

- Remplir tous les critères de migraine avec aura (critères IHDC – 3R Headache classification committee 2013) ;
- Être libres de crise depuis 8 jours avant l'inclusion ;
- Ne pas avoir consommé de triptan dans les 8 derniers jours.

Nous n'avons pas retenu les témoins présentant un antécédent de migraine, avec ou sans aura, ou de céphalée primaire.

5.1.3 Critères de non-inclusion

Les sujets présentant l'un de ces critères n'ont pas été retenus pour la participation à l'étude :

- Grossesse (un test de grossesse a été pratiqué avant l'inclusion) ;
- Antécédent de maladie neurologique en dehors de la migraine ;
- Antécédent de maladie cardiovasculaire susceptible de modifier l'autorégulation : diabète, hypertension artérielle non contrôlée, syndrome d'apnée du sommeil, sténose carotidienne, trouble du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque ;
- Traitement susceptible de modifier l'autorégulation : alphabloquant, inhibiteur calcique, bêtabloquant indiqué pour une autre cause que la migraine. Les patients suivant un traitement antimigraineux de fond par un bêtabloquant ont pu être inclus après une période de wash-out de 72h ;
- Patient sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice ;
- Personne participant à une autre recherche (avec période d'exclusion en cours) ;
- Contre-indications à l'IRM.

5.1.4 Critères d'exclusion a posteriori

- La découverte, à l'IRM, d'une lésion intracrânienne ne correspondant pas à un infarctus silencieux, ni à un hypersignal T2, et jugée significative vis-à-vis des critères de jugement ;
- L'absence de fenêtre acoustique ;
- La découverte d'une sténose artérielle asymptomatique > 50% à l'examen Doppler.

5.2 PARADIGME EXPERIMENTAL

5.2.1 Organisation des expériences.

Avant la visite d'inclusion, un entretien téléphonique était systématiquement organisé entre l'expérimentateur ou un investigateur (neurologue, attaché de recherche clinique et médecin du CIC) et le participant pour donner les informations relatives à l'étude. Après cet entretien, la notice d'information et le consentement étaient envoyés au participant et une date de visite d'inclusion était programmée.

Au cours de la visite d'inclusion, l'expérimentateur recueillait le consentement signé du participant, après avoir vérifié les critères d'inclusions, de non-inclusion et d'exclusion. Il était demandé aux participants de ne pas consommer de café, de thé, d'alcool, ni de tabac dans les 24 heures avant l'inclusion. Pour les sujets migraineux avec aura ayant présenté une crise de migraine et/ou consommé un tripan dans les 8 jours avant l'inclusion, un nouveau rendez-vous était donné. Il était demandé aux migraineux avec aura traités par bêtabloquant comme traitement de fond de l'interrompre au moins 72 heures avant la participation. Cette durée de wash-out a été déterminée pour dépasser les sept demi-vies des deux bêtabloquants ayant l'autorisation de mise sur le marché dans la migraine : 48 heures pour le propranolol et ses métabolites actifs, 35 heures pour le metoprolol. Les participantes réalisaient un test de grossesse avant l'inclusion.

Pour tous les participants, un numéro d'anonymat était assigné. L'expérimentateur ou le médecin investigateur du CIC recueillait, en respectant les règles de confidentialité, les

données générales démographiques et cliniques (âge, antécédents médico-chirurgicaux, traitements en cours, mesure de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la taille et du poids). Pour les migraineux avec aura, étaient précisés : l'âge de début de la migraine, l'âge des premiers phénomènes d'aura, le type et la durée de l'aura, la fréquence des crises de migraine, le pourcentage de crise accompagnée d'une aura, ainsi que la date de la dernière crise de migraine.

L'IRM de recherche permettait la comparaison des locus coeruleus, l'évaluation de la microstructure cérébrale en DTI et la mesure du signal BOLD au repos. L'IRM a eu lieu au sein du plateau technique de l'unité INSERM 1214 (TONIC) de l'institut des Sciences du Cerveau de Toulouse (ISCT).

Un écho-Doppler carotidien était réalisé pour dédouaner une sténose carotidienne supérieure à 50%. En l'absence d'anomalie, l'autorégulation cérébrale, la réserve vasomotrice et le tonus du SNA étaient évalués par un Doppler trans-crânien et une pléthysmographie. Ces examens étaient réalisés dans l'unité d'explorations fonctionnelles de neurosonologie (département de neurologie, hôpital Pierre Paul Riquet, CHU de Toulouse).

Les examens étaient pratiqués dans la même demi-journée (**figure 47**). Aucune visite de suivi n'était prévue à titre systématique. En cas de découverte d'une anomalie (infarctus silencieux, sténose carotidienne), un rendez-vous auprès de l'investigateur principal était organisé.

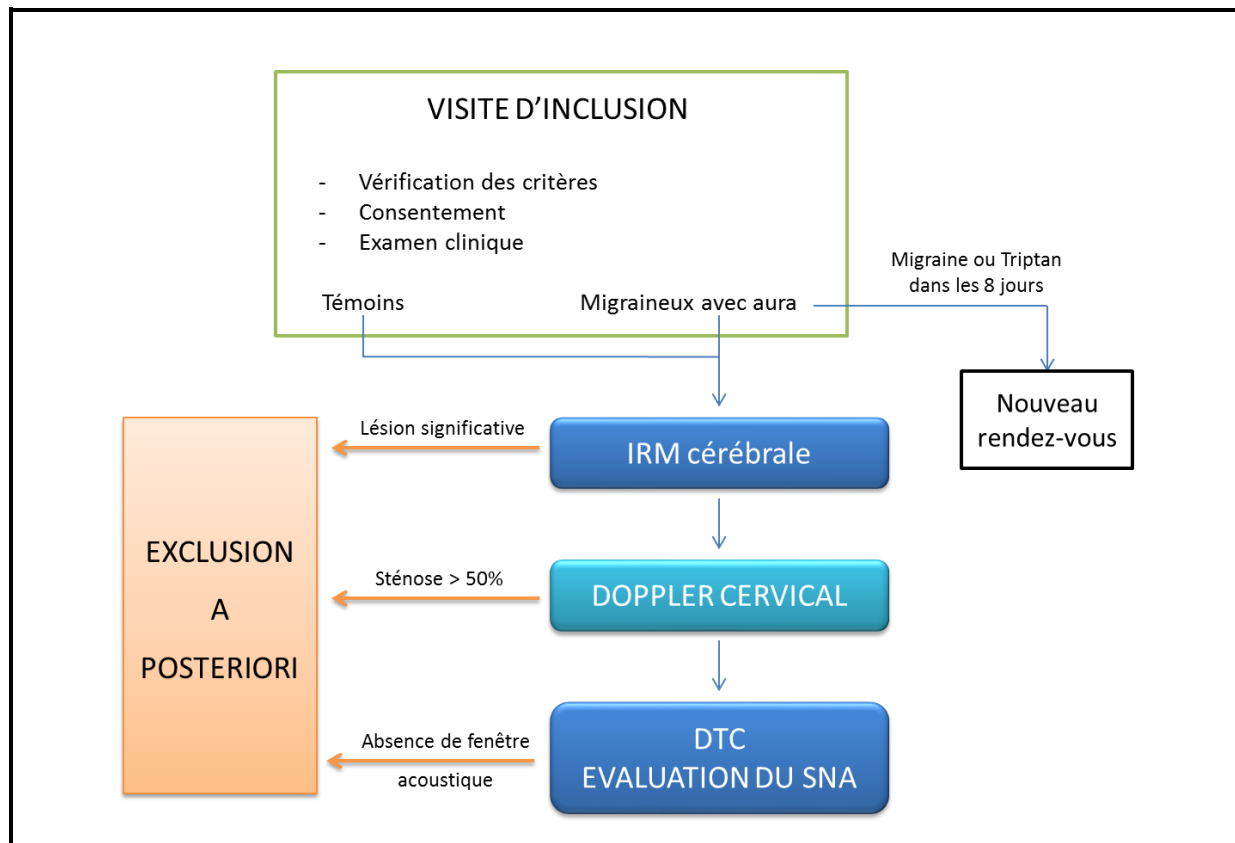


Figure 47: Paradigme expérimental.

5.2.2 Acquisiton des données IRM

Six séquences d'IRM 3T étaient réalisées :

- Imagerie anatomique T1 3D (taille des voxels : $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$; FOV : $240 \times 240 \times 170 \text{ mm}^3$; TR = 8,1 ms ; TE = 3,7 ms ; angle de bascule = 8° ; 1 NSA).
- Imagerie FLAIR 3D (taille des voxels : $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$; FOV : $240 \times 240 \times 170 \text{ mm}^3$; TR = 8000ms ; TI = 2400ms ; TE = 337ms ; 1 NSA).
- Imagerie en T2 3D (taille des voxels : $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$; FOV : $240 \times 240 \times 170 \text{ mm}^3$; TR = 2500ms ; TE = 363ms ; 2 NSA).
- Imagerie de la neuromélanine T1 TSE (taille des voxels : $0,4 \times 0,4 \times 3 \text{ mm}^3$; FOV : $230 \times 201,25 \times 30 \text{ mm}^3$; TR = 600ms ; TE = 14 ms ; 9 NSA).
Cette séquence a été répétée une fois pour pouvoir sélectionner la meilleure acquisition.
- Imagerie du Tenseur de Diffusion (DTI) (taille des voxels : $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$; FOV : $224 \times 224 \times 140 \text{ mm}^3$; TR = 7530 ms ; TE = 76 ms ; NSA = 1).

- IRM fonctionnelle (taille des voxels 3 x 3 x 3 mm³ ; FOV : 240 x 240 ; TR = 3000ms ; TE = 30 ms ; 9 NSA).

Les images étaient vérifiées radiologiquement par le Professeur Fabrice Bonneville, neuroradiologue au CHU de Toulouse.

5.2.3 Acquisition des données de circulation cérébrale et du SNA

L'évaluation de l'autorégulation cérébrale dynamique au repos et la mesure de la vaso-réactivité au CO₂ par le test d'apnée volontaire reposaient sur le monitoring par Doppler trans-crânién (DTC) du flux sanguin circulant au niveau du tronc de l'artère cérébrale moyenne droite appréhendée à une profondeur de 50 à 60 millimètres par un faisceau d'ultra-sons à 2MHz (Appareil LOOKI2 TC, ATYS MEDICAL). Le monitoring du DTC était effectué à l'aide d'une sonde maintenue au niveau de la fenêtre temporale acoustique par un casque. Nous avons choisi arbitrairement l'artère cérébrale moyenne droite pour tous les participants.

Le monitoring de la pression artérielle était réalisé de manière non invasive par photo-pléthysmographie (appareil NEXFIN, BNEYE) au troisième doigt. Le monitoring des cycles respiratoires et de P_{CO2} de fin d'expiration était assuré par un capnographe (appareil CAPNOSTREAM20, ORIBON MEDICAL). La fréquence d'échantillonnage du pléthysmographe et de la sonde de Doppler est de 1000Hz.

Les sujets étaient installés en décubitus dorsal, dans une salle climatisée contrôlant la température à une vingtaine de degrés, au calme, sans stimulation sensorielle, à distance d'un repas, sans consommation de café, ni de tabac depuis 24 heures. L'enregistrement débutait après 15 minutes de repos en décubitus dorsal et durait 30 minutes, suivi de deux tests d'apnée volontaire pour la mesure de la réserve vasomotrice (installation à la figure 48).

Les signaux étaient enregistrés dans le logiciel NOTOCORD et l'ensemble des tracés étaient relus par l'expérimentateur avant l'analyse.

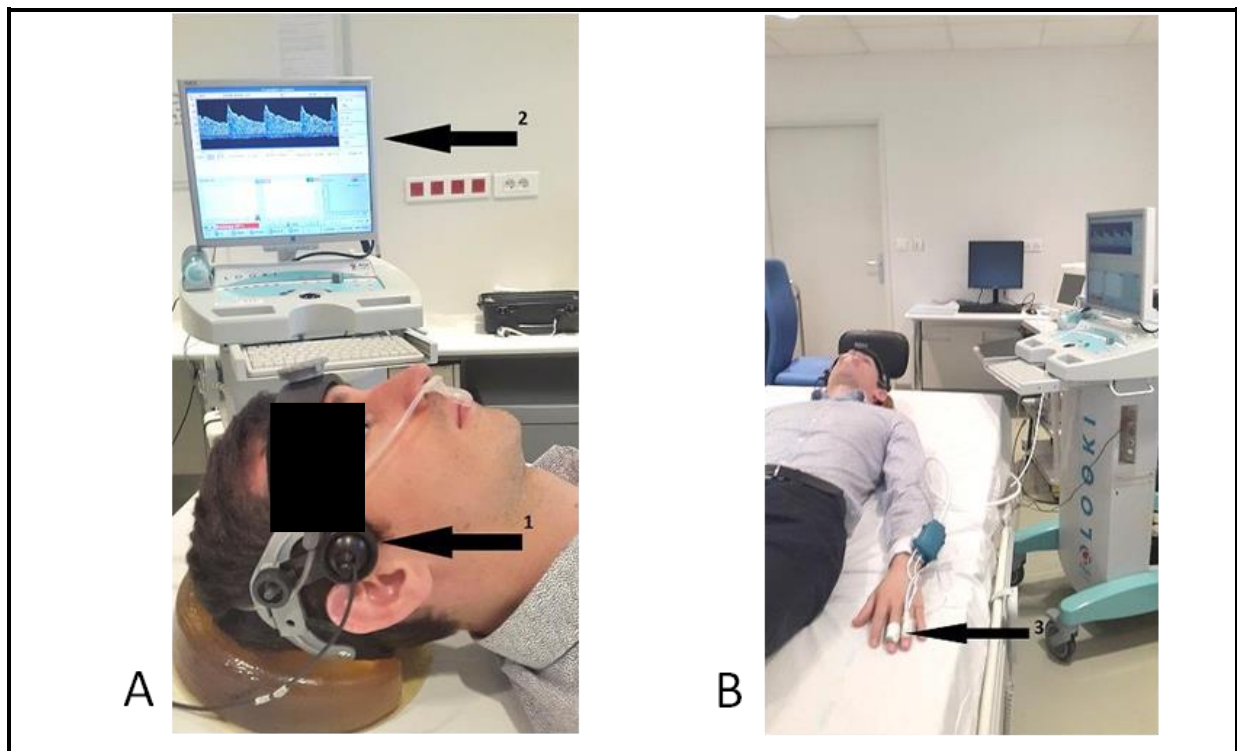


Figure 48 : Installation d'un sujet pour l'exploration de la circulation cérébrale et du SNA.
(A) Enregistrement par une sonde d'ultra-sons à 2MHz (flèche 1) des vitesses circulatoires cérébrales (flèche 2). (B) Photo-pléthysmographie (flèche 3).

6 AUTOREGULATION CEREBRALE ET INTENSITE DU LOCUS COERULEUS

6.1 OBJECTIFS

Dans cette partie, nous nous proposons d'explorer l'hypothèse selon laquelle le défaut d'autorégulation cérébrale dans la migraine avec aura serait la conséquence d'un trouble du contrôle orthosympathique exercé par le locus coeruleus.

L'objectif principal est de chercher une corrélation entre l'intensité de neuromélanine du LC et les performances d'autorégulation cérébrale.

Les objectifs secondaires sont de comparer entre migraineux avec aura et non migraineux :

- Le signal du LC,
- Les performances d'autorégulation cérébrale et la réserve vasomotrice,
- Les paramètres du système nerveux autonome (sensibilité du baroréflexe et variabilité de la fréquence cardiaque).

6.2 METHODES

6.2.1 Analyse de l'autorégulation cérébrale

Deux méthodes d'évaluation de l'autorégulation cérébrale ont été utilisées : le coefficient de corrélation temporel Mx et l'analyse fréquentielle par fonction de transfert.

6.2.1.1 *Analyse dans le domaine temporel : coefficient de corrélation Mx*

L'indice Mx (logiciel ICM+, Université de Cambridge) teste la corrélation entre les variations lentes spontanées de la pression artérielle moyenne (PAM) et les variations lentes spontanées des vitesses circulatoires cérébrales moyennes (VM) (222). Les valeurs de PAM et de VM étaient moyennées par intervalles de 10 secondes. Un coefficient de corrélation de Spearman était appliqué sur 30 intervalles consécutifs pour obtenir une valeur de Mx (coefficient de corrélation) à un instant t (tMx). Cet « instant » t correspondant à la période

de 300 secondes. L'indice de corrélation tMx était moyenné sur une période plus longue, à distance du début et de la fin de l'enregistrement, pour obtenir la valeur finale de Mx (figure 49). Une altération de l'autorégulation cérébrale entraîne une élévation de Mx traduisant une plus forte dépendance des variations des vitesses circulatoires cérébrales aux variations de pression artérielle. Sx et Dx étaient extraits de la même manière à partir des valeurs systoliques et diastoliques de pression artérielle et de vitesse circulatoires de l'artère cérébrale moyenne.

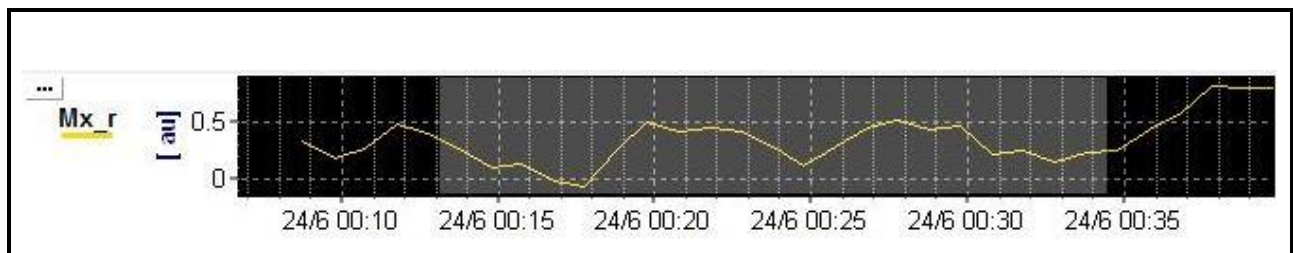


Figure 49 : Calcul de Mx . La courbe jaune correspond à tMx . Notons la variabilité de tMx au cours du temps. Pour obtenir une valeur de Mx , il faut moyennner tMx sur une période plus longue (zone grisée).

6.2.1.2 Analyse dans le domaine fréquentiel : l'analyse en fonction de transfert (TFA)

L'approche dynamique de l'autorégulation cérébrale dans le domaine fréquentiel a fait appel à l'analyse en fonction de transfert (TFA), selon les recommandations du réseau de recherche sur l'autorégulation cérébrale (CARNet).(151) L'analyse statistique consistait en une fonction d'inter-corrélation, dans le domaine spectral, des valeurs moyennes de vitesses circulatoires cérébrales et de pression artérielle. La cohérence, le gain et la phase étaient recherchés dans trois bandes de fréquence : les très basses fréquences (VLF = very low frequencies) de 0,02 Hz à 0,07 Hz, les basses fréquences (LF = low frequencies) de 0,07 à 0,2 Hz et les hautes fréquences (HF = high frequencies) de 0,2 à 0,5 Hz. Les basses fréquences sont plus éloquentes pour l'évaluation de l'autorégulation cérébrale. Une cohérence en LF > 0,4 était nécessaire pour permettre l'interprétation.(151) Nous avons considéré qu'une cohérence inférieure à 0,4 traduisait une mauvaise corrélation des signaux et ne permettait pas le calcul du gain et de la phase. L'intégralité du tracé était relue par l'expérimentateur. La TFA était réalisée grâce au logiciel NOTOCORD sur une période de 10 minutes avec six fenêtres de 100 secondes. Une fenêtre de Hann était utilisée pour corriger la fuite spectrale, puis une transformée de Fourier était réalisée sur 6 fenêtres successives par la méthode de

Welch, sans recouvrement. La période de 10 minutes d'analyse était choisie parmi les 30 minutes d'enregistrement à distance du début et de la fin, en privilégiant une zone où les signaux de vitesse circulatoire cérébrale et de PA ont été les plus stables et avec le moins d'artefacts (figure 50).

6.2.2 Evaluation de la vaso-réactivité cérébrale au CO₂.

La réserve vasomotrice était évaluée par un test d'apnée volontaire maintenu pendant 30 secondes.(223) L'apnée était réalisée après une inspiration normale ou profonde et n'était pas précédée d'une hyperventilation, ni accompagnée d'un Valsalva. Le maintien de l'apnée était contrôlé par un capteur de la pression de CO₂ dans l'air expiré (appareil Capnostream, Covidien - Medtronic). Le résultat était un indice correspondant au pourcentage d'augmentation des vitesses cérébrales moyennes. Le test était réalisé deux fois et le résultat du meilleur test était retenu.

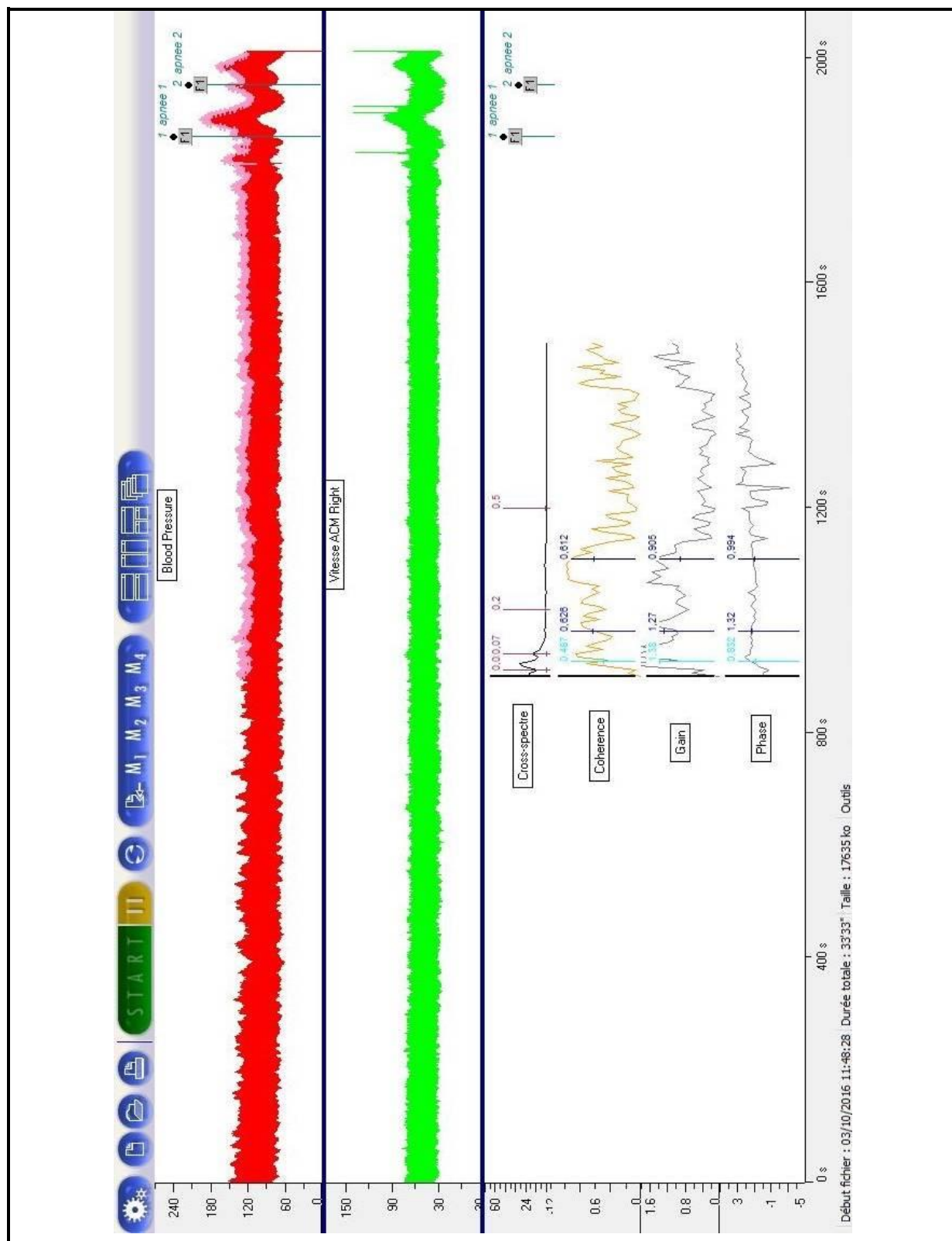


Figure 50 : Exemple d'analyse en fonction de transfert (TFA).

Enregistrement de plus 30 minutes de la PA (rouge), et des vitesses circulatoires de l'ACM droite (vert). Notons l'accélération des vitesses circulatoires lors des tests d'apnée volontaire. La TFA est réalisée de la 900^{ème} à la 1500^{ème} seconde, lors de la stabilité des signaux, à distance du début et de la fin de l'enregistrement. Les valeurs de cohérence, de gain et de phase sont indiquées pour les VLF, les LF et les HF respectivement en bleu clair, bleu foncé et noir, de gauche à droite.

6.2.3 Mesure de la sensibilité du baroréflexe et variabilité de la fréquence cardiaque.

6.2.3.1 Sensibilité du baroréflexe

Le baroréflexe est une fonction du SNA qui permet d'adapter la fréquence cardiaque aux variations de pression artérielle : une baisse de pression artérielle induit une tachycardie alors qu'une élévation de la pression artérielle induit une bradycardie. Il s'agit donc d'un marqueur global de performance du SNA, qui est par ailleurs négativement corrélé aux performances d'autorégulation (224).

La sensibilité du baroréflexe était mesurée par la méthode séquentielle. Des séquences baroréflexes étaient définies par au moins 3 battements cardiaques consécutifs avec une variation de PA systolique d'au moins 1 mmHg et de l'intervalle RR d'au moins 5 ms. Une régression linéaire était appliquée à chaque séquence permettant le calcul de la pente moyenne des séquences. Cette pente moyenne était considérée comme un indice de la sensibilité du baroréflexe (BRS), exprimée en ms/mmHg.(225) Le BRS était mesuré pendant une période de 10 minutes concomitantes de l'évaluation de l'autorégulation.

6.2.3.2 Variabilité de la fréquence cardiaque

La variabilité de la fréquence cardiaque (HRV : Heart Rate Variability) a été mesurée pour compléter l'évaluation du système nerveux autonome. L'HRV peut être évaluée dans le domaine temporel (écart type de l'intervalle RR, par exemple) ou dans le domaine spectral. Nous avons choisi d'analyser l'HRV dans le domaine spectral.

Cette approche fait appel à une transformée de Fourier du signal de fréquence cardiaque pour présenter l'HRV selon différentes bandes de fréquences : les hautes fréquences HF (0,15 à 0,4 Hz), reflet de l'activité parasympathique, et les basses fréquences LF (0,04 à 0,15 Hz) influencées par l'activité sympathique. Les très basses fréquences VLF (0,01 à 0,04Hz) sont plus délicates d'interprétation car elles sont influencées par la thermorégulation, la vasomotricité, des facteurs endocriniens... Cette méthode d'analyse quantifie l'énergie spectrale en déterminant l'aire sous la courbe pour une fréquence donnée (ms^2). Le rapport LF/HF est utilisé pour évaluer la balance ortho-para-sympathique. Il est généralement compris entre 1 et 2. Le rapport HT/T (où T est la puissance totale) reflète le tonus parasympathique.(226)

La méthode et l'interprétation sont schématisées à la figure 51 (227).

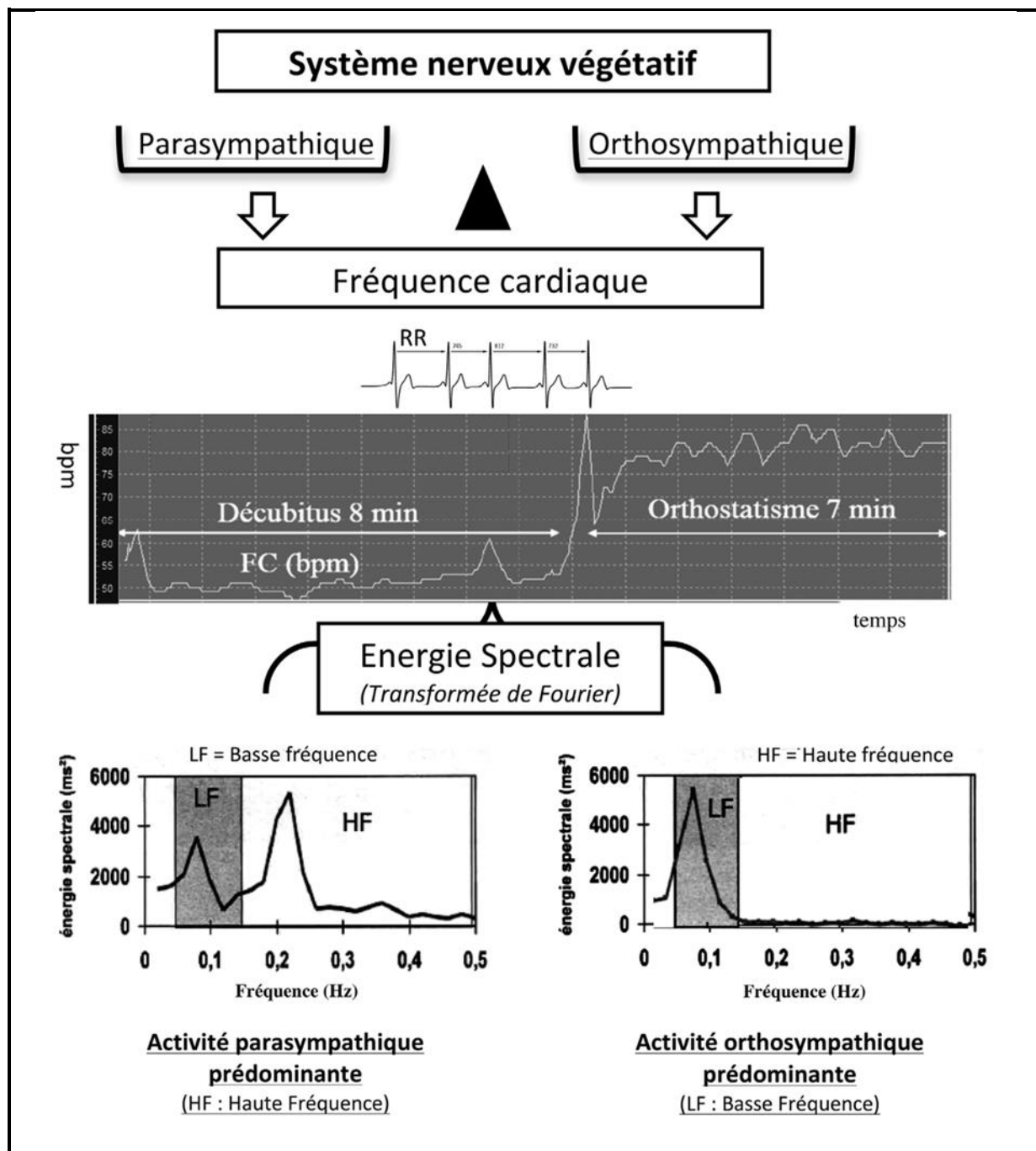


Figure 51 : Méthode et interprétation de l'HRV dans le domaine spectral.(227)

6.2.4 Analyse du locus coeruleus en IRM de neuromélanine

L'imagerie de la neuromélanine a été acquise deux fois pour chaque sujet. La meilleure acquisition a été choisie pour le traitement d'images, en se basant sur la séquence la moins soumise aux artefacts de mouvements et permettant la meilleure visibilité de l'hyperintensité de neuromélanine des LC.

Deux chercheurs indépendants ont délimité les LC droit et gauche de chaque participant sans connaissance de leur statut migraineux ou non migraineux, après une période d'entraînement. Les voxels hyperintenses sur la séquence de neuromélanine des LC étaient sélectionnés sur le logiciel MRIcron. La segmentation débutait sur la coupe de plus forte intensité des LC, généralement à 6 à 9 mm du colliculus inférieur. Les voxels adjacents les plus intenses étaient sélectionnés visuellement sur la même coupe et sur les coupes inférieures et supérieures. Un exemple de segmentation est présenté dans la figure 52. Le volume des LC était défini par le volume total des voxels sélectionnés. L'intensité des LC était définie comme l'intensité moyenne des voxels sélectionnés.

Nous avons normalisé la valeur du signal à l'aide d'un volume sphérique placé dans le pont à droite pour le LC droit, et dans le pont à gauche pour le LC gauche (Figure 52). La taille du volume de référence pontique était de 1123 voxels. Nous avons ensuite réuni les valeurs d'intensité et de volume des LC droits et gauches pour ne retenir que leurs moyennes. Nous avons utilisé la formule suivante pour calculer le rapport contraste/bruit : $(\text{intensité du LC} - \text{intensité du PONT}) / \text{intensité du PONT}$.

Le contraste et le volume des LC étaient calculés pour chaque participant selon deux méthodes : à partir des seuls voxels pour lesquels les deux examinateurs étaient d'accord (méthode d'intersection "INTER"), ou la somme des voxels sélectionnés par les deux examinateurs (méthode d'union "UNION").

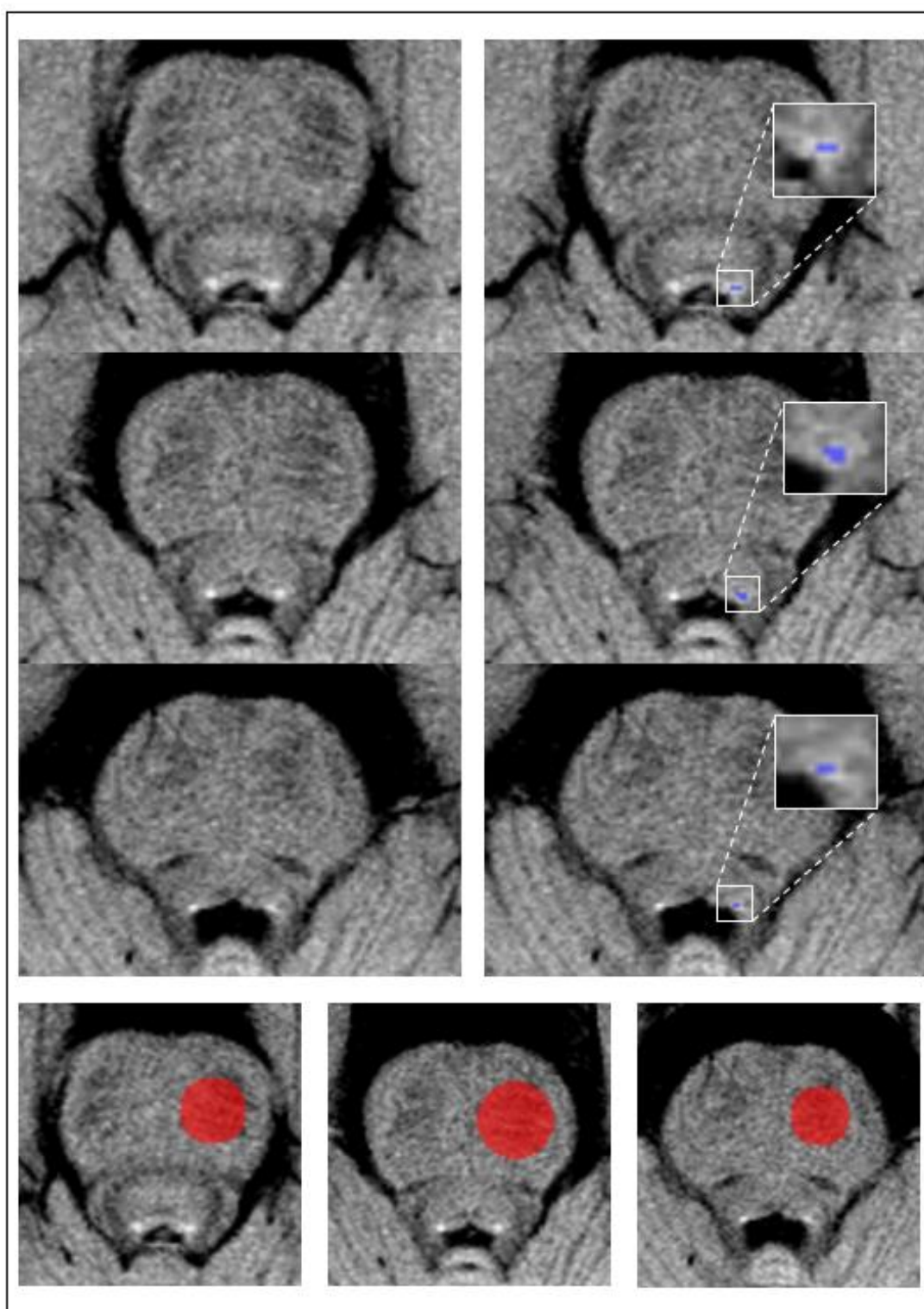


Figure 52 : Exemple de segmentation d'un locus coeruleus droit (en bleu) avec le volume pontique droit pour normalisation (en rouge).

6.2.5 STATISTIQUES

Les analyses statistiques étaient effectuées avec le logiciel R, version 3.2.5 ou le logiciel SAS (SAS 9.4 Institute, Cary, NC). Les variables étaient exprimées en moyenne et écart type ou médiane et écarts interquartiles. Les variables quantitatives étaient comparées par un test t bilatéral de Student ou de Mann-Whitney et les variables catégorielles par un test du chi2 ou un test exact de Fischer. Les valeurs moyennes d'intensité et de volume des locus coeruleus étaient comparés avec leurs valeurs INTER et UNION. Les corrélations entre les variables cliniques, d'imagerie cérébrale, d'autorégulation et de SNA étaient calculées avec un test de Spearman bilatéral. Pour vérifier la concordance inter-observateurs de la mesure de LC, des coefficients de corrélation intra-classe (ICC) ont été calculés. L'ICC était jugé mauvais entre 0 et 0,39, correct entre 0,40 et 0,59, bon entre 0,60 et 0,74 et excellent entre 0,75 et 1. Vis-à-vis de l'objectif principal, la significativité statistique du test a été retenue pour un p inférieur au risque de première espèce α de 5%.

6.3 RESULTATS

6.3.1 Description de la population

Quarante-six sujets ont été inclus (23 dans chaque groupe). Les participants étaient comparables pour le genre, l'âge, la pression artérielle moyenne (PAM), l'indice de masse corporelle (IMC), la fréquence cardiaque (Fc), la pression partielle expirée de CO₂ (EtCO₂), le tabagisme et la prise d'une contraception orale (tableau 1). Un sujet contrôle avait une hypertension artérielle contrôlée sous traitement. Un migraineux avec aura était traité par antidépresseur inhibiteur de la recapture en sérotonine. Une plaque d'athérome non sténosante (<50%) a été découverte sur l'échographie Doppler carotidienne d'une femme dans le groupe contrôle.

	Migraineux avec aura (n= 23)	Témoins (n=23)	p
Femmes (%)	18 (78%)	18 (78%)	1
Tabac (%)	9 (39%)	3 (13%)	0,09
Contraception orale (%)	4 (22%)	3 (17%)	1
Âge, médiane (EI), ans	40 (12)	41 (10,5)	0,92
IMC, médiane (EI) kg/m ²	22,8 (6,2)	25,6 (7,6)	0,10
PAM, médiane (EI) mmHg	85,0 (11,5)	88,7 (12)	0,19
Fc, médiane (EI), bpm	72 (10,75)	68 (9,25)	0,62
EtCO ₂ (mmHg)	36 (2,75)	37 (2,50)	0,08

Tableau 1 : Caractéristiques de la population totale. IMC = indice de masse corporelle. PAM = Pression artérielle moyenne. Fc = fréquence cardiaque. Bpm = battement par minute. EtCO₂ = end tidal CO₂. EI = écart interquartile.

Les caractéristiques des sujets migraineux sont présentées dans le tableau 2. Six migraineux avec aura prenaient un traitement de fond : des bêtabloquants pour deux d'entre eux, arrêtés 4 jours (propranolol) et 6 jours (métoprolol) avant l'inclusion, l'oxétorone, le topiramate, le valproate de sodium et l'association valpromide-aspirine pour les 4 autres sujets. Neuf migraineux prenaient des triptans en traitement de crise. Tous les migraineux décrivaient des auras visuelles, neuf des auras sensitives et huit des auras dysphasiques.

Caractéristiques de la migraine (n = 23)	Médiane (EI)	Minimum	Maximum
Âge de la première migraine (ans)	15 (7,5)	4	31
Durée d'évolution de la migraine, (ans)	24 (13)	5	37
Âge de la première aura (ans)	16 (14)	4	40
Durée d'évolution depuis la première aura (ans)	21 (16,5)	1	37
Fréquence annuelle des crises	13,5 (17)	2	80
% d'aura	100 (50)	10	100
Durée de l'aura (min)	45 (38,75)	15	145
Délai depuis la dernière crise de migraine (jours)	18,5 (30,75)	8	198

Tableau 2 : Caractéristiques de la migraine. EI = écart interquartile.

Un homme migraineux avec aura (MINOS_07) et une femme dans le groupe témoin (MINOS_50) ont été exclus a posteriori pour l'analyse de l'hémodynamique cérébrale uniquement car le tracé de vitesse circulatoire cérébrale n'était pas exploitable en raison d'une fenêtre acoustique trop étroite. Ceci a réduit l'analyse de la circulation cérébrale à 22 sujets dans chaque groupe. En revanche leurs IRM étant de bonne qualité, nous avons gardé ces sujets pour l'étude en imagerie. Aucune lésion découverte fortuitement à l'IRM n'a conduit à l'exclusion de participants.

6.3.2 Etude de l'hémodynamique cérébrale

Comme nous l'avons précisé dans le paragraphe précédent, les résultats de cette partie ont porté sur 22 migraineux avec aura et 22 témoins.

6.3.2.1 Evaluation de la réserve vasomotrice

Le test d'apnée volontaire a montré une réserve vasomotrice (RSV) tout à fait comparable entre les migraineux avec aura (37,1%) et les témoins (36,3%) $p = 0,57$ (cf figure 53).

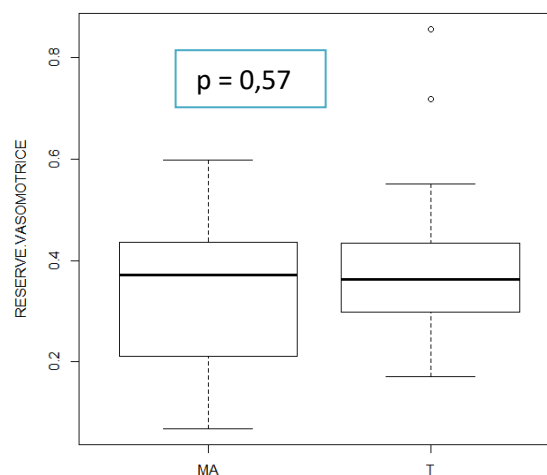


Figure 53 : Comparaison de la réserve vasomotrice par un test d'apnée volontaire. MA : migraine avec aura. T : témoins.

6.3.2.2 Evaluation de l'autorégulation cérébrale

Les indices Mx, Sx, et Dx ont été mesurés pendant une période continue médiane de 1229 secondes et 1262 secondes respectivement chez les migraineux et les témoins ($p = 0,34$). Aucune différence de performance d'autorégulation n'a été mise en évidence entre les migraineux avec aura (MA) et les témoins (T) avec les indices Mx (MA = 0,24 ; T = 0,26 ; $p = 0,58$) (figure 54), Dx (MA = 0,27 ; T = 0,27 ; $p = 0,94$), et Sx (MA = 0,07 ; T = 0,1 ; $p = 0,48$).

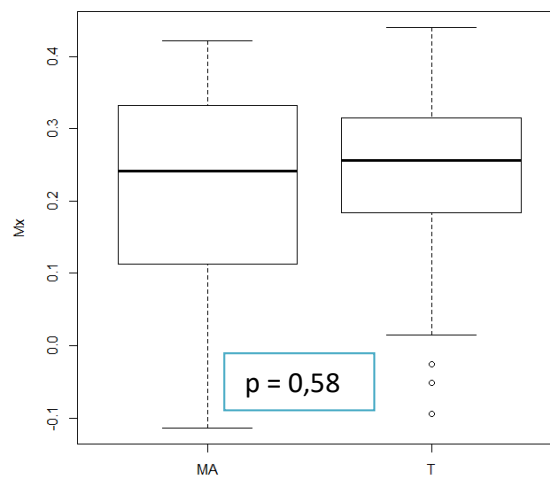


Figure 54 : Comparaison de Mx entre les deux groupes. MA : migraine avec aura. T : témoins.

La méthode d'analyse en fonction de transfert n'a pas montré de différence de cohérence, de gain, ni de phase entre les deux groupes dans les différentes bandes de fréquence (VFL, LF et HF). Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

		Patients (n= 22)	Controls (n=22)	p value
	Mx	0.24 (0.22)	0.26 (0.13)	0.58
	Sx	0.07 (0.21)	0.1 (0.25)	0.48
	Dx	0.27 (0.20)	0.27 (0.18)	0.94
VLF	MABP power, mmHg²	4.58 (6.67)	6.00 (6.55)	0.62
	MFV power, cm².s⁻²	4.54 (2.43)	6.36 (6.83)	0.43
	Coherence	0.36 (0.20)	0.41 (0.16)	0.34
	Gain, cm/s/mmHg	0.70 (0.44)	0.77 (0.49)	0.30
	Phase, rad	0.92 (0.88)	0.95 (0.68)	0.77
LF	MABP power, mmHg²	2.97 (2.64)	3.07 (1.07)	0.86
	MFV power, cm².s⁻²	2.20 (1.78)	2.09 (1.62)	0.54
	Coherence	0.74 (0.17)	0.65 (0.16)	0.10
	Gain, cm/s/mmHg	0.94 (0.29)	1.00 (0.40)	0.51
	Phase, rad	0.81 (0.31)	0.88 (0.43)	0.20
HF	MABP power, mmHg²	0.56 (0.63)	0.39 (0.34)	0.18
	MFV power, cm².s⁻²	0.54 (0.52)	0.35 (0.45)	0.31
	Coherence	0.59 (0.29)	0.62 (0.22)	0.94
	Gain, cm/s/mmHg	0.72 (0.29)	0.72 (0.34)	0.45
	Phase, rad	0.81 (0.20)	0.85 (0.24)	0.85

Tableau 3 : Autorégulation cérébrale des migraineux avec aura comparés aux contrôles. Valeurs en médiane (ecart inter-quartile). MABP = mean arterial blood pressure. MFV = mean flow velocity. VLF = very low frequency, LF = low frequency, HF = hight frequency.

6.3.2.3 Corrélation de l'autorégulation cérébrale avec l'âge des sujets et l'ancienneté de la migraine.

L'absence de différence d'autorégulation cérébrale entre migraineux avec aura et sujets non migraineux n'était pas attendue d'après les données de la littérature (155). La principale différence entre notre population et celle de l'étude de Reinhard et al est que nos participants étaient plus âgés, environ 40,2 ans \pm 6,1 ans versus 28,7 ans \pm 7,2 ans. Cela nous a conduits à tester l'hypothèse d'une corrélation entre l'âge et l'autorégulation cérébrale dans la migraine.

Nous avons trouvé une corrélation négative entre Mx et l'âge des migraineux avec aura ($\rho = -0,567$; $p = 0,006$) qui n'existait pas chez les contrôles ($\rho = -0,084$; $p = 0,509$). Il existait aussi une forte corrélation négative entre Mx et l'ancienneté de la migraine avec aura ($\rho = -0,617$; $p = 0,002$), figure 55. Une corrélation négative similaire était trouvée avec Dx ($\rho = -0,491$; $p = 0,020$), mais pas avec Sx ($\rho = -0,053$; $p = 0,814$). Ces corrélations n'étaient pas trouvées avec la TFA (résultat non présentés). Aucune corrélation n'a été trouvée entre d'une part les performances d'autorégulation et d'autre part la fréquence des crises et le délai depuis la dernière crise (résultats non présentés).

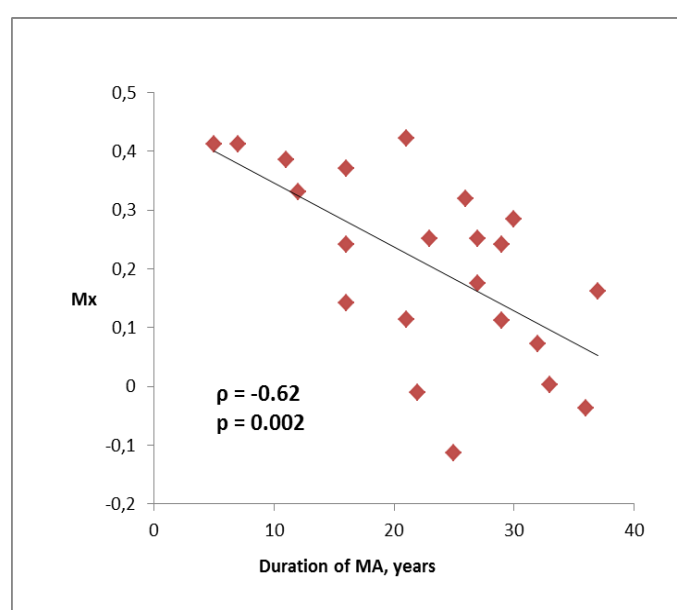


Figure 55 : Corrélation négative entre Mx et l'ancienneté de la migraine avec aura (MA).

6.3.3 Evaluation du système nerveux autonome

Dans cette partie, tous les sujets ont pu être inclus dans l'analyse ($n = 46$).

La pente baroréflexe chez les migraineux avec aura (médiane = 13,16 ms/mmHg, EI = 12,82 ms/mmHg) était comparable à celle des témoins (médiane = 14,96 ms/mmHg, EI = 12,07 ms/mmHg), $p = 0,51$. La variabilité de la fréquence cardiaque n'était pas différente entre les deux groupes (cf tableau 4).

Variables du SNA	Patients (n=23)	Controls (n=23)	p
BRS (ms/mmHg)	13,16 (12,82)	14,96 (12,07)	0,51
HF (ms ²)	379 (885)	595 (882)	0,54
LF (ms ²)	556 (523)	705 (877)	0,08
LF/HF	1,16 (1,67)	1,21 (1,06)	0,61
HF/T	0,27 (0,24)	0,24 (0,17)	0,87

Tableau 4 : Comparaisons des variables du SNA entre migraineux avec aura et non migraineux.
Valeurs en médiane (écart inter-quartile). SNA = système nerveux autonome, BRS = sensibilité du baroréflexe, HF = hautes fréquences, LF, basses fréquences.

Aucun paramètre du système nerveux autonome (sensibilité du baroréflexe et variabilité de la fréquence cardiaque) n'a été corrélé à l'âge des migraineux, à l'ancienneté de la migraine, au délai depuis la dernière crise de migraine et à la fréquence des crises (résultat non présentés).

6.3.4 Intensité de neuromélanine du locus coeruleus

Dans cette partie, tous les sujets ont pu être inclus dans l'analyse (n = 46). Les indices de corrélation intra-classe étaient excellents : ICC à 0,986 [0,975- 0,992] pour le contraste du LC droit, à 0,988 [0,977- 0,993] pour le contraste du LC gauche, à 0,864 [0,757- 0,924] pour le volume du LC droit et 0,894 [0,816- 0,939] pour le volume du LC gauche.

L'intensité normalisée moyenne du LC était comparable entre migraineux avec aura et non migraineux avec la méthode INTER (moyenne+/-écart type = 0,22+/-0,04 vs 0,23+/-0,05; p = 0,80) et UNION (0,22+/-0,04 vs 0,22+/-0,05; p= 0,77). Aucune différence n'était trouvée en séparant le LC droit du LC gauche.

Le volume du LC (droit + gauche) était similaire entre les deux groupes, avec la méthode INTER (moyenne+/-écart type = 15,09+/-3,96 vs 13,74+/-3,58; p = 0,23) et UNION (17,52+/-4,44 vs 16,09+/-4,27; p = 0,27). Aucune différence n'était trouvée en séparant LC droit et gauche. Les résultats sont présentés figure 56 et tableau 5.

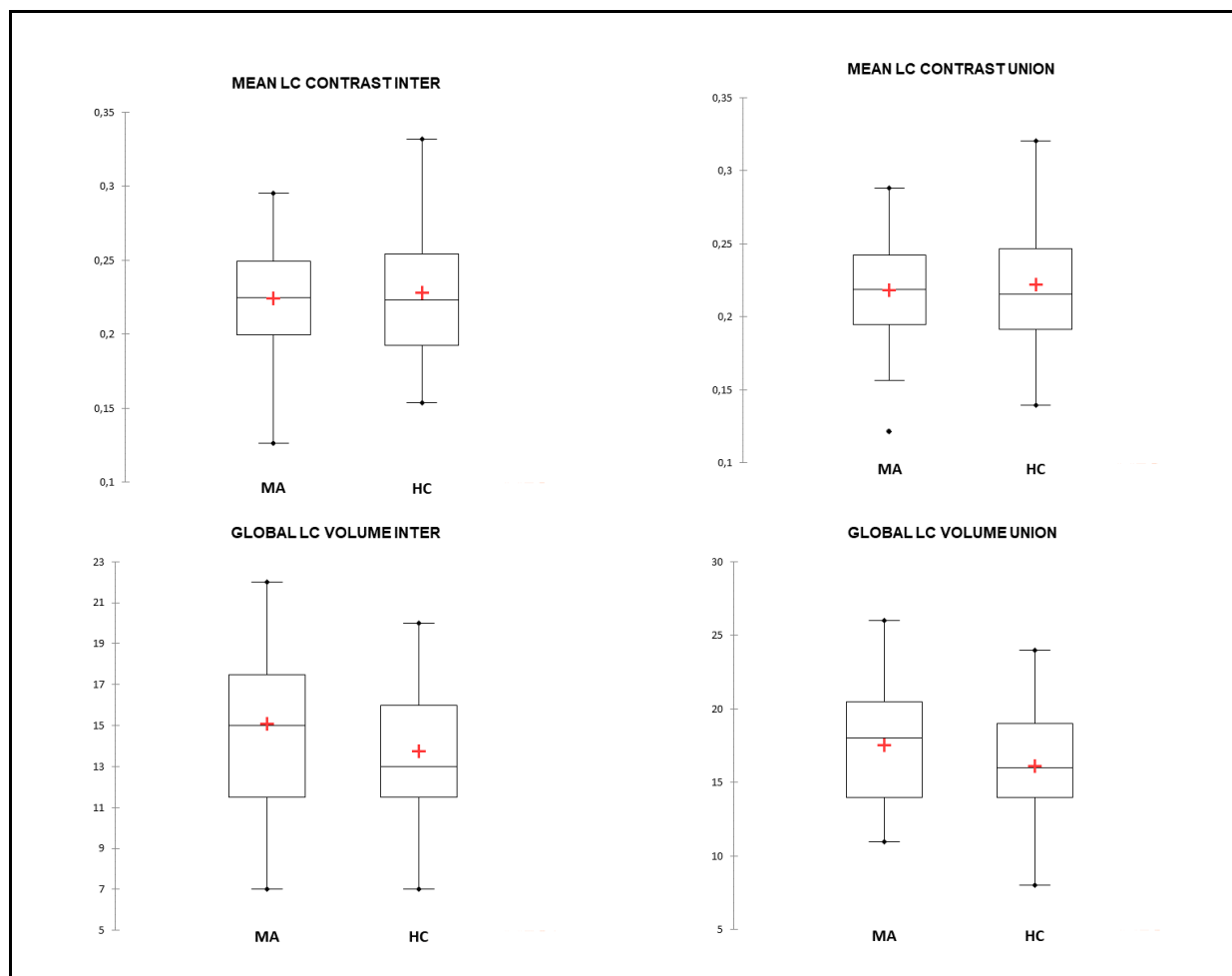


Figure 56 : Comparaison du contraste moyen et du volume moyen du LC avec les méthodes INTER et UNION.

		CASE (n=23)	CONTROLS (n=23)	p
RIGHT LC CONTRAST	INTER	0,24 (0,04)	0,25 (0,06)	0,56
	UNION	0,24 (0,04)	0,25 (0,06)	0,54
LEFT LC CONTRAST	INTER	0,21 (0,05)	0,20 (0,05)	0,87
	UNION	0,20 (0,05)	0,20 (0,04)	0,91
MEAN LC CONTRAST	INTER	0,22 (0,04)	0,23 (0,05)	0,80
	UNION	0,22 (0,04)	0,22 (0,05)	0,77
RIGHT LC VOLUME	INTER	8,04 (2,5)	6,83 (1,75)	0,07
	UNION	9,39 (3)	8,17 (2,23)	0,13
LEFT LC VOLUME	INTER	7,04 (2,34)	6,91 (2,48)	0,86
	UNION	8,13 (2,69)	7,91 (2,83)	0,79
GLOBAL LC VOLUME	INTER	15,09 (3,96)	13,74 (3,58)	0,23
	UNION	17,52 (4,44)	16,09 (4,27)	0,27

Tableau 5 : Comparaison du LC entre les groupes. Les valeurs sont données moyennes (écart type).
Mean LC contrast = moyenne du contraste du LC droit et gauche. Global LC volume = somme du volume du LC droit et gauche.

Chez les migraineux avec aura, le contraste du LC n'était corrélé aux variables cliniques de la migraine : ancienneté de la migraine (INTER : $\rho = -0,14$, $p = 0,53$; UNION : $\rho = -0,17$, $p = 0,44$), fréquence des crises (INTER : $\rho = 0,08$, $p = 0,73$; UNION : $\rho = 0,06$; $p = 0,77$), produit des deux (INTER : $\rho = -0,07$, $p = 0,75$; UNION : $\rho = -0,09$; $p = 0,68$).

6.3.5 Recherche d'une corrélation entre intensité du locus coeruleus et les performances d'autorégulation cérébrale.

La recherche de corrélation a été effectuée sur l'échantillon de 44 sujets, deux participants ayant été exclus a posteriori pour l'analyse de l'autorégulation cérébrale. Les deux groupes n'étant pas différents pour l'autorégulation cérébrale et l'intensité du locus coeruleus, nous avons testé la corrélation sur l'ensemble de l'effectif. Nous avons trouvé une corrélation faiblement positive entre Mx et l'intensité moyenne du LC selon les méthodes « UNION » $\rho = 0,36$ ($p = 0,015$) et « INTER » $\rho = 0,33$ ($p = 0,030$), figure 57.

En séparant les migraineux et les contrôles, aucune corrélation significative n'a été trouvée : pour les migraineux, les corrélations entre Mx et LC selon la méthode INTER et UNION étaient de $\rho = 0,31$ ($p = 0,167$) et $\rho = 0,33$ ($p = 0,136$) ; pour les non migraineux, elles étaient de $\rho = 0,34$ ($p = 0,117$) et $\rho = 0,39$ ($p = 0,071$).

Aucune corrélation n'a été trouvée entre l'intensité du locus coeruleus et les autres paramètres d'autorégulation comme Dx, la cohérence et la phase en LF (résultats non présentés).

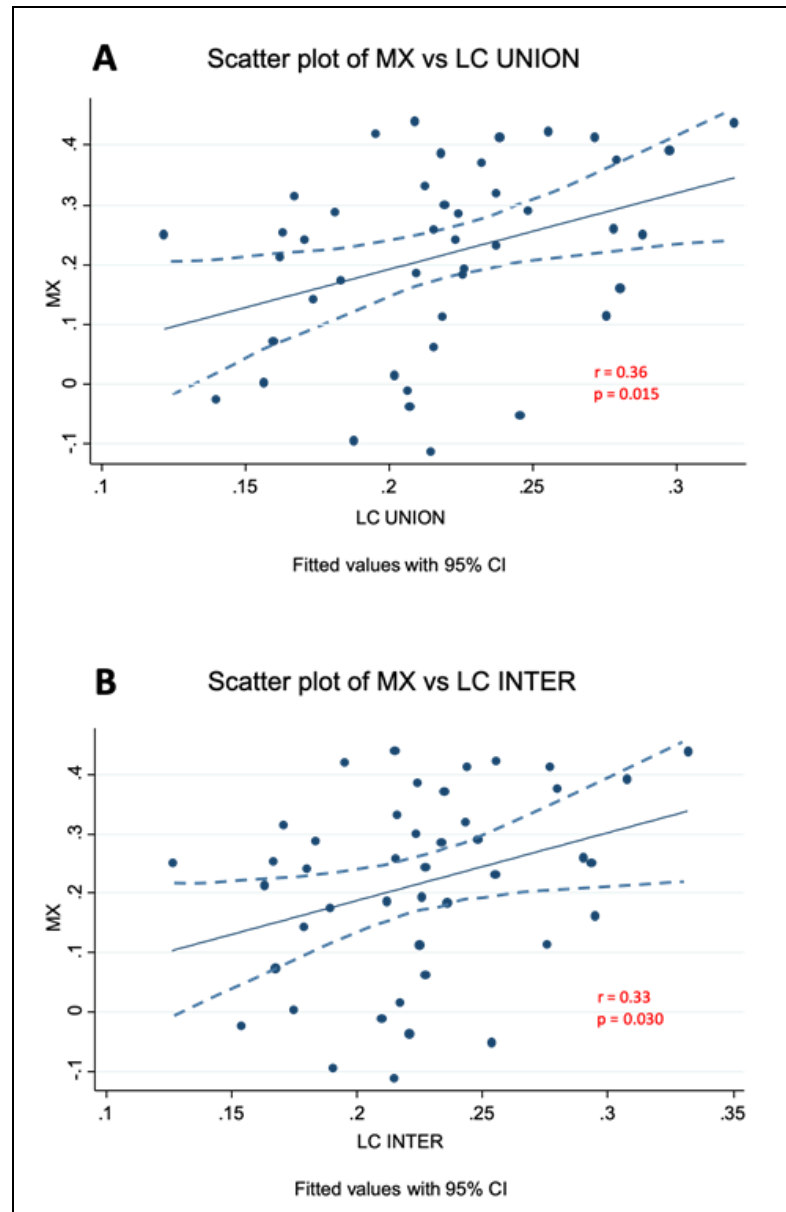


Figure 57 : Corrélations positives entre Mx et le contraste du LC selon les méthodes UNION (A) et INTER (B).

6.4 Discussion

Notre étude a permis de mettre en évidence une corrélation négative entre les performances d'autorégulation cérébrales évaluée par l'indice temporel Mx et l'ancienneté de la migraine. L'intensité du locus coeruleus ne différaient pas entre migraineux avec aura et non migraineux et l'intensité du LC était faiblement corrélée à Mx, soit avec une moindre autorégulation cérébrale. Nous allons discuter nos résultats en deux parties, l'une sur l'autorégulation cérébrale et l'autre sur le locus coeruleus.

6.4.1 Autorégulation cérébrale

Cette étude n'a pas montré de différence entre les migraineux avec aura et les volontaires sains pour les performances d'autorégulation cérébrale évaluée dans le domaine temporel et fréquentiel. Nous avons cependant trouvé une corrélation entre l'ancienneté de la migraine avec aura et les performances d'autorégulation cérébrale dans le domaine temporel, évaluée par l'indice Mx.

Seules quelques études cas-témoins antérieures ont analysé l'autorégulation cérébrale dans la migraine avec des résultats variables. Dans une étude évaluant l'autorégulation cérébrale dans le domaine fréquentiel (analyse en transfert de fonction) chez 33 non migraineux (âge moyen \pm écart type : 36 ± 13 ans) et chez 22 patients migraineux (âge moyen : 39 ± 7 ans), dont 12 migraineux avec aura, de grandes différences ont été constatées entre les patients et les témoins. L'avance de phase habituelle des vitesses circulatoires cérébrales sur la pression artérielle était absente chez les migraineux, indiquant une absence d'autorégulation cérébrale, mais de manière surprenante, le gain entre la vitesse circulatoire cérébrale et la pression artérielle était réduit à presque zéro chez les migraineux, suggérant une autorégulation très efficace. Ces résultats divergents pouvaient être expliqués par certaines limites méthodologiques car la densité spectrale de puissance de la pression artérielle et des vitesses circulatoires cérébrales était beaucoup plus élevée chez les migraineux que chez les témoins, ce qui remet en question la comparabilité des deux groupes (157).

Dans une autre étude évaluant l'autorégulation cérébrale dans les domaines temporel et fréquentiel chez des sujets d'âge moyen, aucune différence n'a été trouvée entre 19 migraineux (âge moyen : 54 ± 16 ans) et 75 non-migraineux (âge moyen : $59 \pm 13,1$ ans) (156). Une étude ultérieure menée par le même groupe sur des sujets plus jeunes (âge moyen : $28,7 \pm 7,2$ ans), comprenant 17 migraineux avec aura, 17 migraineux sans aura et 35 non migraineux, a montré que la migraine avec aura était associée à une moindre efficacité de l'autorégulation cérébrale dans le domaine temporel (évalué par l'indice Dx),

mais pas dans le domaine fréquentiel (155). L'autorégulation cérébrale des patients atteints de migraine sans aura était comparable à celle des non migraineux.

Nous n'avons pas pu confirmer l'altération de l'autorégulation cérébrale dans la migraine avec aura, que ce soit dans le domaine temporel ou fréquentiel. Cependant, nous avons trouvé une forte corrélation entre l'âge et les performances d'autorégulation cérébrale chez les migraineux avec aura, mais pas chez les non migraineux. Il y avait également une corrélation fortement significative entre l'ancienneté de la migraine avec aura et l'efficacité de l'autorégulation cérébrale chez les migraineux avec aura. Ces corrélations étaient trouvées avec l'analyse dans le domaine temporel mais pas dans le domaine fréquentiel. Il convient de noter que les 22 migraineux étaient plus âgés d'environ 10 ans (âge moyen : $39,5 \pm 12,5$ ans) que ceux de la deuxième étude de Reinhard et al. L'ensemble de ces résultats suggèrent une altération transitoire de l'autorégulation cérébrale dans la migraine avec aura au début de la maladie ou chez les patients plus jeunes, puis une amélioration chez les patients plus âgés.

Cette hypothèse est cohérente avec l'observation selon laquelle le risque d'accident vasculaire cérébral associé à la migraine avec aura est plus élevé chez les sujets jeunes (40) et plus élevé à court terme qu'à long terme après le diagnostic de migraine avec aura (49,55), ainsi qu'avec l'absence d'infarctus cérébraux silencieux supplémentaires chez les patients de l'étude CAMERA réévalués 9 ans après l'IRM de référence (67).

La diminution des performances d'autorégulation cérébrale constatée par Reinhard et al, ainsi que la corrélation négative entre ces performances et l'ancienneté de la migraine que nous avons trouvée, n'ont été observées que dans le domaine temporel et pas dans le domaine fréquentiel. Il est probable que les méthodes évaluant l'autorégulation cérébrale dans le domaine temporel et dans le domaine fréquentiel reflètent des aspects différents de l'autorégulation cérébrale. En particulier, Mx et Dx décrivent des composantes plus lentes de l'autorégulation cérébrale que celles évaluées avec l'analyse en fonction transfert. La fréquence la plus lente analysée avec l'analyse en fonction de transfert était de 0,02 Hz ce qui correspond à une période de 50 secondes, tandis que Mx analysait la corrélation des signaux sur 300 secondes.

Nous pensons que nos résultats mériteraient d'être confirmés avec une analyse de l'autorégulation cérébrale chez des sujets migraineux avec aura plus jeunes et de comprendre les mécanismes en jeu dans la perturbation de l'autorégulation cérébrale au début de la maladie puis les mécanismes adaptatifs mis en place.

6.4.2 Le locus coeruleus

A notre connaissance, ce travail était la première étude comparant le contraste de la neuromélanine du locus coeruleus entre des migraineux avec aura et non migraineux. Nous n'avons montré aucune différence de contraste et de volume du locus coeruleus exploré par le contraste de neuromélanine et nous n'avons aucune corrélation entre le contraste de la neuromélanine LC et les caractéristiques de la migraine.

Des études antérieures ont montré que l'intensité du signal de neuromélanine du locus coeruleus augmente à l'âge adulte puis diminue chez les personnes âgées (204). Il semblerait que ces changements reflètent l'augmentation de la teneur en neuromélanine dans le locus coeruleus en raison de la production et de l'accumulation continue de noradrénaline pendant l'âge adulte et de l'élimination de la neuromélanine intracellulaire libérée avec la neurodégénérescence liée à l'âge (199). Il est donc possible que l'intensité du signal de neuromélanine du locus coeruleus puisse refléter l'activation du locus coeruleus chez des jeunes adultes. Confortant cette hypothèse, une étude a montré qu'une augmentation du signal du locus coeruleus était associée à une réduction de la variabilité des hautes fréquences du rythme cardiaque, reflétant les influences parasympathiques, chez des adultes sains (206). Nous avons émis l'hypothèse que l'activation répétée du locus coeruleus pendant les crises de migraine avec aura chez des jeunes adultes entraînerait une augmentation de l'intensité du signal du locus coeruleus. Nous n'avons pas pu confirmer cette hypothèse. Ce résultat négatif n'exclut pas un rôle du locus coeruleus dans la migraine. En effet, il est possible que l'activation du locus coeruleus pendant les crises de migraine soit associée à une production accrue de noradrénaline mais pas nécessairement de neuromélanine si la quantité de noradrénaline produite ne dépasse pas la capacité d'inclusion synaptique (21). Toutefois, notre étude ne permet pas de retenir l'utilisation du

contraste de neuromélanine du locus coeruleus LC comme biomarqueur de l'activité de la migraine avec aura.

Notre résultat peut sembler en discordance avec l'étude de Rocca et al qui nous avait conduits à évoquer une anomalie du locus coeruleus (162). Cependant l'étude de Rocca et al se basait sur une méthode voxel based morphometry (VBM) qui manque de précision par rapport à la spécificité de la neuromélanine. La région pontique dorsale trouvée anormalement dense en VBM dans l'étude de Rocca et al incluait probablement d'autres structures impliquées dans la migraine comme le noyau cunéiforme (228).

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour mesurer le locus coeruleus automatiquement ou manuellement. Certains auteurs l'ont segmenté sur une seule coupe axiale, où le locus coeruleus semblait être le plus visible, environ 7 mm sous le colliculus inférieur, avec un curseur rond de 1 mm² ou une croix de 3 voxels en x et y (198,204,206,229). Cependant, en tenant compte de l'étendue anatomique rostro-caudale du locus coeruleus, nous avons préféré analyser l'intensité du locus coeruleus sur plusieurs coupes afin de l'évaluer en 3D. D'autres auteurs ont dessiné des boîtes de segmentation autour du locus coeruleus et l'ont délimité automatiquement en extrayant les 10 voxels connectés les plus intenses (230). Cette méthode permettait une évaluation 3D du locus coeruleus mais fixait un nombre limité de voxels. Nous avons préféré ne pas limiter le nombre de voxels. Tous les voxels considérés comme appartenant au locus coeruleus étaient délimités par deux observateurs indépendants, entraînés et en aveugle du statut migraineux avec aura / non migraineux. Les voxels anisotropes nous ont permis d'améliorer le rapport signal/bruit mais ont également augmenté l'effet de volume partiel. Pour nous assurer que nos résultats étaient fiables, nous avons testé l'intensité et le volume du locus coeruleus à partir de l'intersection et de l'union des voxels sélectionnés par les deux observateurs afin d'avoir une évaluation plus restrictive et une évaluation plus libérale. Les coefficients de corrélation intra-classe étaient excellents, et nos résultats étaient reproductibles.

6.4.3 Corrélation entre l'intensité du locus coeruleus et Mx

Nous avons mis en évidence une faible corrélation entre l'intensité de neuromélanine du locus coeruleus et l'indice Mx qui évalue l'autorégulation cérébrale dans le domaine temporel. Cette corrélation disparaissait en séparant les groupes migraineux avec aura et non migraineux. Une augmentation de l'indice Mx indique une moindre autorégulation cérébrale. Ceci suggère donc que l'augmentation de signal de l'intensité du LC serait corrélée à une autorégulation cérébrale moins performante. Ce résultat fait échos aux expériences animales qui ont montré que la stimulation du locus coeruleus produit une vasoconstriction cérébrale et pas des artères piales et sont indépendantes des effets cardiovasculaires extra-cérébraux (158,160). Notre résultat est donc cohérent avec l'influence de l'activité du locus coeruleus sur le tonus des artères cérébrales. Toutefois la corrélation trouvée était faible : $\rho = 0,34$ ($p = 0,117$) et $\rho = 0,39$ ($p = 0,071$) et la dispersion des points était très importante (Figure XXX), ce qui remet en cause la réalité de cette association. D'autres travaux seraient nécessaires pour comprendre par l'imagerie cérébrale, l'influence du locus coeruleus sur le tonus vasculaire, le contrôle de l'autorégulation cérébrale et son éventuelle implication en pathologie.

6.4.4 Forces et limites :

Les limites de notre étude étaient :

- Un nombre relativement faible de participants.
- L'absence de sujets âgés de moins 30 ans vis à vis de l'autorégulation cérébrale,
- Une analyse par IRM 3T, moins sensible qu'une IRM 7T pour l'analyse du tronc cérébral (231).
- L'absence d'évaluation d'échelle d'anxiété et de dépression qui peuvent influencer le tonus végétatif.

Les forces de l'étude étaient :

- L'inclusion de patients migraineux avec aura sans comorbidité.

- L'appariement sur l'âge et le sexe et la comparabilité des facteurs de risque vasculaire entre les deux groupes.
- L'évaluation de l'autorégulation cérébrale par deux méthodes non invasives.
- L'évaluation à distance d'une crise de migraine en ayant éliminé tout facteur pouvant modifier l'autorégulation cérébrale.
- La segmentation du locus coeruleus par deux évaluateurs indépendants et en aveugle.
- La segmentation du locus coeruleus sur plusieurs coupes, sans limite du nombre de voxels mais en tenant compte de l'effet de volume partiel.

6.4.5 Conclusion :

L'autorégulation cérébrale est négativement corrélée à l'ancienneté de la migraine avec aura, suggérant un défaut d'autorégulation cérébrale au début de la maladie. L'intensité de neuromélanine du locus coeruleus ne semble pas être un biomarqueur de la migraine et est faiblement corrélé aux performances d'autorégulation cérébrale.

7 ALTERATION DE LA MICROSTRUCTURE DE LA SUBSTANCE BLANCHE ET AUTOREGULATION CEREBRALE

7.1 OBJECTIFS

Dans cette partie, nous nous proposons d'explorer les anomalies structurelles de la substance blanche cérébrale dans la migraine avec aura, non visible sur les séquences d'IRM utilisées en clinique, au moyen du tenseur de diffusion (DTI). Le rationnel repose sur la prévalence accrue d'anomalie T2 de la substance blanche dans cette population. Des modifications de l'autorégulation cérébrale pourraient participer à la constitution de lésions hyperT2 et microstructurelles.

L'objectif principal est de rechercher une altération microstructurelle en DTI dans la migraine avec aura en comparaison avec des non migraineux.

Les objectifs secondaires sont de :

- Comparer les hypersignaux T2 et les lésions ischémiques silencieuses entre migraineux avec aura et non migraineux.
- Chercher une corrélation entre les performances d'autorégulation cérébrale et les variables du DTI.

7.2 METHODES

7.2.1 Anomalies morphologiques : infarctus silencieux et anomalies de la substance blanche cérébrale.

L'identification et la quantification des anomalies de la substance blanche et des infarctus silencieux ont été réalisées visuellement, en aveugle du statut des sujets. Les anomalies de la substance blanches ont été recherchées sur la séquence FLAIR 3D, celle des infarctus silencieux sur les séquences FLAIR 3D, T2 et T1.

Un infarctus silencieux a été défini comme une lésion cérébrale asymptomatique, de diamètre $\geq 3\text{mm}$, iso-intense au liquide céphalo-rachidien sur toutes les séquences, en dehors d'un anneau périphérique hyper-intense sur la séquence FLAIR parfois visible. Les hypersignaux T2 FLAIR de la substance blanche étaient dénombrés visuellement.

7.2.2 Analyse du tenseur de diffusion

Les variables du tenseur de diffusion : fraction d'anisotropie (FA), diffusivité moyenne (MD), diffusivité axiale (AD) et diffusivité radiale (RD) ont été mesurées à partir d'une méthode basée sur un squelette commun de substance blanche, appelée Tract-Based Spatial Statistics (TBSS), puis à partir d'une autre méthode voxelwise se basant sur des volumes d'intérêt ou volume of interest (VOI).

Les images ont été analysées avec l'outil FMRIB's Diffusion Toolbox (FDT), développé sur FMRIB Software Library 6.0 (FSL 6.0).

7.2.2.1 Méthode Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)

Le TBSS analyse voxel à voxel les valeurs du tenseur de diffusion (FA, MD, AD, RD) dans un squelette de substance blanche construit à partir des données des sujets de l'étude. Le TBSS permet de s'affranchir de l'effet de volume partiel aux limites substance blanche / substance grise et de s'affranchir d'un lissage du signal car le squelette ne présente pas de variabilité spatiale. La méthode est schématisée figure 58.

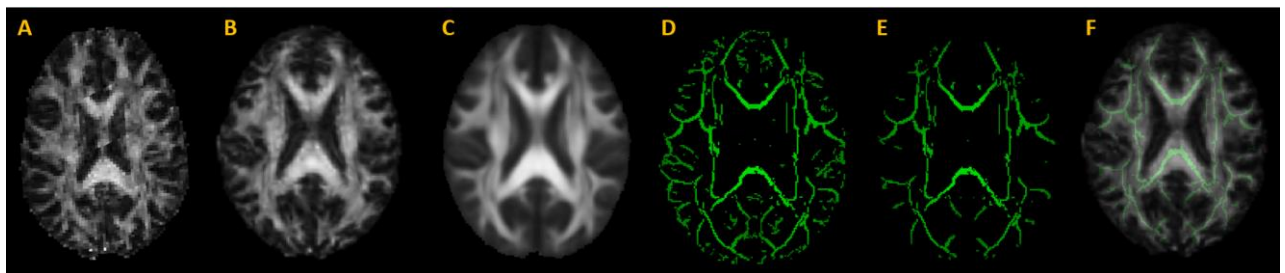


Figure 58 : Etape d'extraction de FA en TBSS : (A) Image de FA, (B) image de FA normalisée dans le MNI, (C) image moyenne, (D) extraction du squelette de substance blanche, (E) seuillage du squelette à 0.2, (F) projection de squelette seuillé sur une image de FA normalisée.

La méthode commence par l'analyse de la FA. Les images du tenseur de diffusion (DTI) étaient corrigées pour les mouvements en les alignant sur le $b = 0$, puis les cartes de FA étaient extraites. Les images de FA étaient coregistrées dans un repère commun du MNI de taille 1x1x1mm grâce à des transformations non linéaires. Les images de chaque participant étaient ainsi normalisées dans un repère commun. Les images de FA normalisées de tous les patients étaient ensuite moyennées pour ne former plus qu'un seul volume d'images de FA moyenne. Un algorithme permettait de générer un squelette de substance blanche pour obtenir un masque de FA. Un seuillage à 0.2 était appliqué afin de n'extraire que les principaux faisceaux de substance blanche.

Le masque commun de FA était ensuite projeté sur les images individuelles normalisées de FA. La projection du squelette sur les images normalisées était vérifiée visuellement. Le même masque était projeté sur les images normalisées de MD, AD, et de RD. Un test statistique permettait de comparer les deux groupes voxel à voxel le long du squelette pour chacune des variables du tenseur de diffusion (232).

7.2.2.2 Méthode voxelwise au sein de VOI

La méthode TBSS n'explorait que la structure de la substance blanche située sur le trajet du squelette. Or les anomalies macroscopique hyperT2 de la substance blanche sont éparées. Cela nous a conduits à penser que les anomalies microstructurelles peuvent aussi être éparées et donc à vouloir analyser des volumes non sélectionnés le long d'un squelette. Pour cela, nous avons défini une VOI antérieure, incluant la partie antérieure du corps calleux, la caspule interne et la substance blanche frontale, et une VOI postérieure, incluant la substance blanche pariéto-occipitale, la partie postérieure du corps calleux, le tronc cérébral, et les pédoncules cérébelleux moyens. La distinction entre les régions antérieures et postérieures était justifiée en raison de la prépondérance supposée des infarctus silencieux dans les régions postérieures. Les valeurs de FA, MD, AD, RD ont été extraites de ces VOI sur les images normalisées (figure 59).

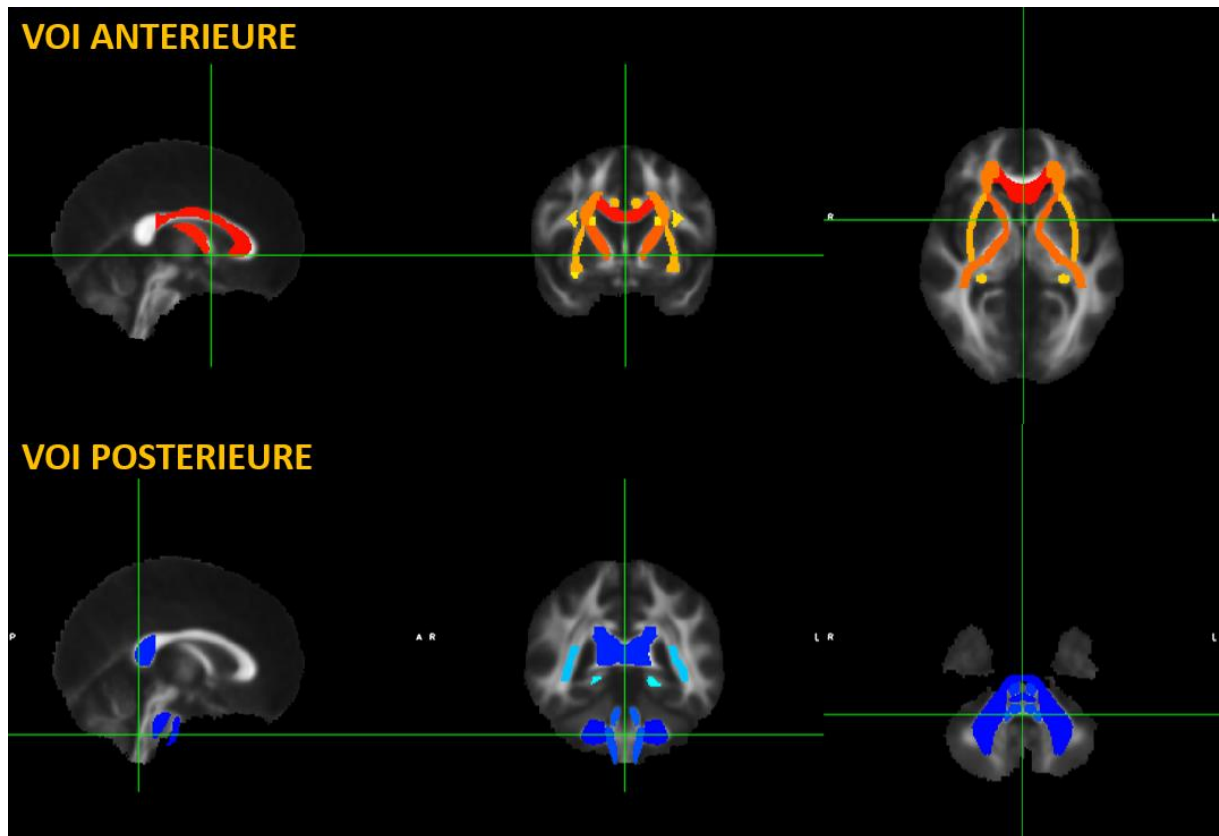


Figure 59 : Volume d'intérêt (VOI) antérieure et postérieure.

7.2.3 Statistiques

Avec la méthode TBSS, les comparaisons des valeurs de FA, MD, RD et AD voxel à voxel le long du squelette entre les deux groupes étaient effectuées dans un modèle linéaire généralisé avec 500 permutations. Le résultat était visualisé sur la fonction `fsleyes` du logiciel FSL. Le test statistique était corrigé pour les comparaisons multiples sur les clusters identifiés en threshold Free Cluster Enhancement (TFCE). Le seuil de significativité était fixé à un risque de première espèce α de 5%. Les valeurs globales des variables de DTI étaient extraites du squelette afin de permettre le calcul de corrélations avec l'autorégulation cérébrale.

Avec la méthode voxelwise sur les VOI antérieures et postérieures, les variables de DTI étaient extraites du volume entier. Les valeurs du DTI, les infarctus silencieux et le nombre d'hypersignaux T2 de la substance et étaient comparées avec un test de Mann-Whitney. Le seuil de significativité était fixé à un risque de première espèce α de 5%.

Les valeurs de DTI étaient corrélées aux variables d'autorégulation cérébrale sur l'ensemble de la population. Afin de limiter le nombre de corrélations testées, nous n'avons retenu comme variable d'autorégulation que Mx et la phase en LF, jugées plus éloquentes. Un test de Pearson bilatéral était réalisé. Les nombreuses corrélations ont été corrigées par la méthode de Holm.

7.3 RESULTATS

7.3.1 Infarctus silencieux et hypersignaux de la substance blanche

Nous avons décelé un seul infarctus silencieux cérébelleux inférieur droit chez une femme appartenant au groupe contrôle, non fumeuse, sans hypertension artérielle, ni surpoids, ne prenant pas de contraception orale, ni traitement. La médiane d'anomalie T2 de la substance cérébrale était comparable dans les deux groupes : 1 (IQR= 5) dans la migraine avec aura et 1 (IQR = 3) chez les contrôles, $p = 0,84$. Nous n'avons pas trouvé d'hypersignaux FLAIR de la substance blanche chez 8 migraineux avec aura et 8 témoins.

Compte tenu du nombre restreint de sujets présentant des infarctus silencieux et des hypersignaux de la substance blanche ainsi que de l'absence de différence entre les deux groupes, nous ne les avons pas corrélés avec l'autorégulation.

7.3.2 Analyse du tenseur de diffusion

7.3.2.1 Méthode Tracted-Based Spatial Statistics TBSS

Les comparaisons voxel à voxel le long du squelette des valeurs de FA, MD, AD et RD entre les deux groupes n'ont montré aucune différence (figure 60).

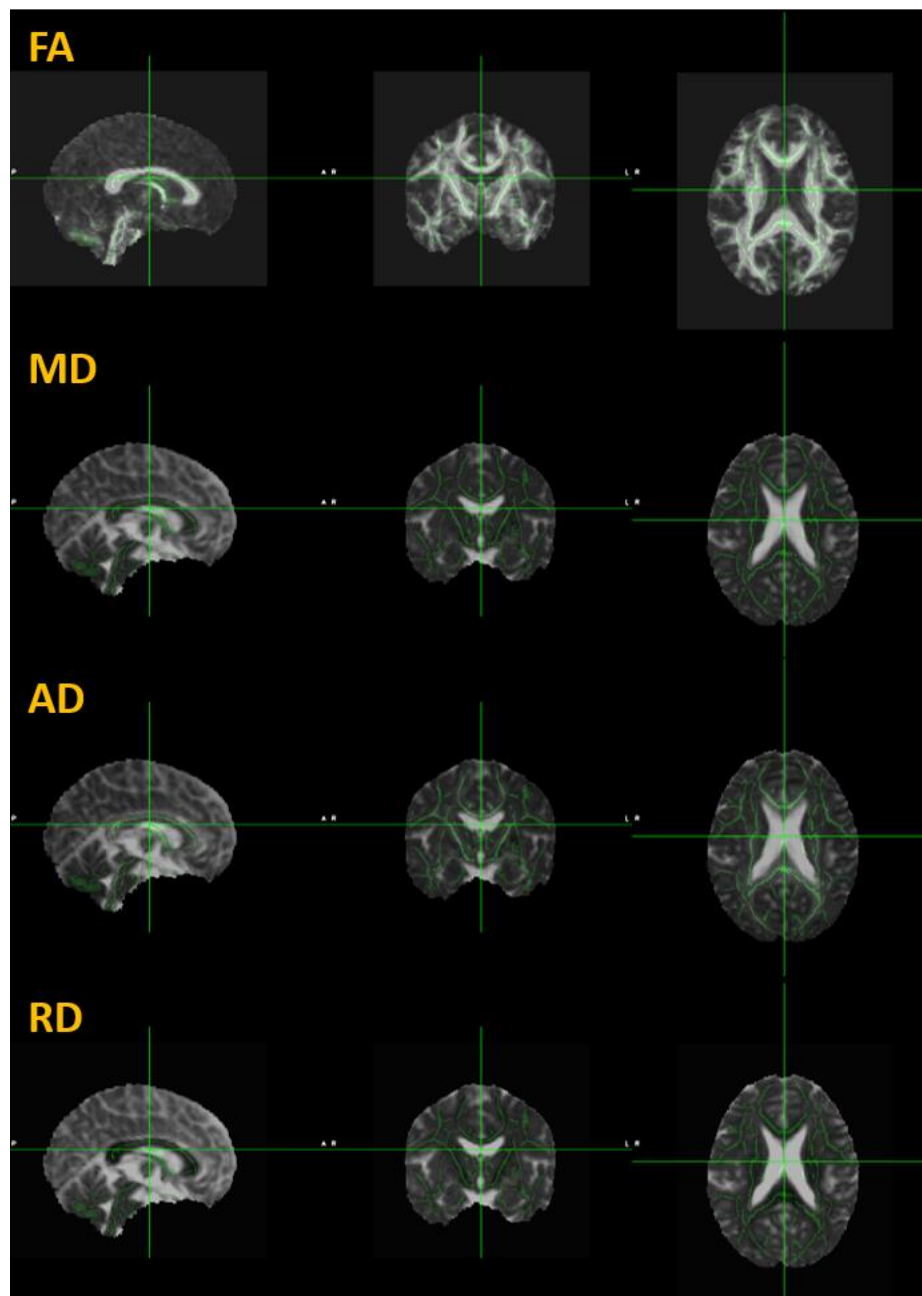


Figure 60 : Résultat de l'analyse TBSS. Absence de cluster significativement différent pour la fraction d'anisotropie (FA), la diffusivité moyenne (MD), la diffusivité axiale (AD) et la diffusivité radiale (RD).

Les valeurs moyennes de FA, MD, RD et AD le long du squelette ont été extraites et étaient semblables entre les deux groupes (tableau 6). Ces valeurs ont été utilisées pour rechercher des corrélations avec l'autorégulation cérébrale.

Variables de DTI	Patients (n=23)	Controls (n=23)	p
FA	0,442 (0,016)	0,441 (0,015)	0,49
MD	0,0007 (2 x 10 ⁻⁵)	0,0007 (2 x 10 ⁻⁵)	0,62
AD	0,001 (2 x 10 ⁻⁵)	0,001 (2 x 10 ⁻⁵)	0,73
RD	0,0005 (2 x 10 ⁻⁵)	0,0005 (2 x 10 ⁻⁵)	0,61

Tableau 6 : Absence de différence entre migraineux et non migraineux pour les variables du DTI en TBSS. Valeurs en médiane (écart inter-quartile). DTI = Diffusion Tensor Imaging. FA = fractional anisotropy, MD = Mean Diffusivity, AD = Axial Diffusivity, RD = radial Diffusivity.

7.3.2.2 Méthode voxel-wise à partir des VOI antérieures et postérieures.

Aucune différence des variables de DTI n'a été identifiée entre les deux groupes dans la substance blanche antérieure et dans la substance blanche postérieure (tableaux 7 et 8).

Variables de DTI	Patients (n=23)	Controls (n=23)	p
FA	0,473 (0,014)	0,472 (0,013)	0,63
MD	0,0008 (2 x 10 ⁻⁵)	0,0008 (2 x 10 ⁻⁵)	0,38
AD	0,001 (3 x 10 ⁻⁵)	0,001 (2 x 10 ⁻⁵)	0,39
RD	0,0006 (2 x 10 ⁻⁵)	0,0006 (2 x 10 ⁻⁵)	0,29

Tableau 7 : Absence de différence entre migraineux et non migraineux pour les variables du DTI dans le VOI antérieure. Valeurs en médiane (écart inter-quartile). DTI = Diffusion Tensor Imaging. FA = fractional anisotropy, MD = Mean Diffusivity, AD = Axial Diffusivity, RD = radial Diffusivity.

Variables de DTI	Patients (n=23)	Controls (n=23)	p
FA	0,551 (0,019)	0,548 (0,022)	0,99
MD	0,0008 (2 x 10 ⁻⁵)	0,0008 (3 x 10 ⁻⁵)	0,24
AD	0,001 (5 x 10 ⁻⁵)	0,001 (2 x 10 ⁻⁵)	0,09
RD	0,0005 (2 x 10 ⁻⁵)	0,0005 (3 x 10 ⁻⁵)	0,41

Tableau 8 : Absence de différence entre migraineux et non migraineux pour les variables du DTI dans le VOI postérieure. Valeurs en médiane (écart inter-quartile). DTI = Diffusion Tensor Imaging. FA = fractional anisotropy, MD = Mean Diffusivity, AD = Axial Diffusivity, RD = radial Diffusivity.

7.3.3 Corrélations avec l'autorégulation cérébrale.

Les variables de DTI issues de l'analyse voxelwise des VOI antérieures et postérieures et du squelette TBSS ont été corrélées à Mx et à la phase en LF. Aucune corrélation significative n'a été trouvée (tableaux 9 et 10). Après correction de Holm, toutes les valeurs de $p > 0.99$.

Variables de DTI	TBSS	VOI antérieure	VOI postérieure
FA	$\rho = 0.121$	$\rho = 0.108$	$\rho = 0.150$
	$p = 0.43$	$p = 0.48$	$p = 0.33$
MD	$\rho = -0.089$	$\rho = -0.037$	$\rho = -0.074$
	$p = 0.56$	$p = 0.81$	$p = 0.63$
AD	$\rho = -0.037$	$\rho = -0.009$	$\rho = 0.016$
	$p = 0.81$	$p = 0.95$	$p = 0.92$
RD	$\rho = -0.109$	$\rho = -0.052$	$\rho = -0.113$
	$p = 0.47$	$p = 0.81$	$p = 0.46$

Tableau 9 : Corrélations entre paramètres du DTI et Mx sur le squelette sur TBSS, le volume d'intérêt (VOI) antérieur et postérieur. DTI = Diffusion Tensor Imaging. FA = fractional anisotropy, MD = Mean Diffusivity, AD = Axial Diffusivity, RD = radial Diffusivity.

Variables de DTI	TBSS	VOI antérieure	VOI postérieure
FA	$\rho = -0.039$	$\rho = -0.076$	$\rho = 0.004$
	$p = 0.80$	$p = 0.62$	$p = 0.98$
MD	$\rho = 0.055$	$\rho = 0.011$	$\rho = -0.0009$
	$p = 0.72$	$p = 0.95$	$p = 0.99$
AD	$\rho = 0.022$	$\rho = -0.030$	$\rho = -0.017$
	$p = 0.89$	$p = 0.85$	$p = 0.91$
RD	$\rho = 0.066$	$\rho = 0.034$	$\rho = 0.011$
	$p = 0.67$	$p = 0.83$	$p = 0.94$

Tableau 10 : Corrélations entre paramètres du DTI et la phase en LF sur le squelette sur TBSS, le volume d'intérêt (VOI) antérieur et postérieur. DTI = Diffusion Tensor Imaging. FA = Fractional Anisotropy, MD = Mean Diffusivity, AD = Axial Diffusivity, RD = radial Diffusivity.

7.4 DISCUSSION

Cette étude n'a pas permis de montrer de différence d'anomalies macroscopiques (hypersignaux T2 et infarctus silencieux) ni de microstructure de la substance blanche appréhendée par l'analyse du tenseur de diffusion, y compris en distinguant la partie antérieure et postérieure de la substance blanche. Aucune corrélation avec les performances d'autorégulation cérébrale n'a permis de laisser penser que des modifications de l'autorégulation cérébrale puissent influencer l'apparition d'hypersignaux de la substance blanche.

L'absence de différence du nombre d'hypersignaux T2 et d'infarctus silencieux peut s'expliquer par le faible effectif de la population et son âge relativement jeune. En effet, l'étude CAMERA qui a mis en évidence ces anomalies incluait 161 migraineux avec aura, 134 migraineux sans aura et 140 non migraineux, d'âge moyen de 48 ans contre 40 ans dans notre étude (65). Or, l'âge semble jouer un rôle déterminant dans la survenue de ces anomalies (233).

Au moment de la conception de l'étude, et à notre connaissance, deux études seulement avaient analysé le DTI de l'ensemble de la substance blanche dans la migraine avec aura : Rocca et al n'avaient trouvé aucune différence de FA et de MD sur l'encéphale d'apparence saine, après avoir retiré les lésions visibles en T2 (211). Szabo et al avaient montré une diminution de la diffusivité radiale de la substance blanche pariéto-occipitale bilatérale, du corps calleux et de la substance blanche cingulaire (220). En 2018, Petrusic et al ont publié une étude en DTI, menée chez 43 migraineux avec aura et 20 sujets non migraineux, qui n'a montré aucune différence des paramètres de diffusivité, à moins de diminuer les seuils de significativité ce qui ne peut pas être retenu. Notre étude est donc la troisième à ne montrer aucune différence de DTI dans la migraine avec aura (234).

Ce résultat peut être compris grâce à la publication d'Arkink et al en 2019, qui ont étudié le transfert d'aimantation, utilisé comme marqueur d'intégrité de la substance blanche, à partir des données de CAMERA. L'étude a concerné les 137 patients (79 migraineux avec aura et 58 migraineux sans aura) qui ont passé une IRM de contrôle à 9 ans.

Elle a consisté à analyser le transfert d'aimantation sur l'ensemble de la substance blanche, puis dans les régions de substance blanche apparemment saine sur l'IRM initiale et s'étant transformées en anomalie visible macroscopiquement à 9 ans. Les deux principaux résultats étaient que les migraineux ne présentaient pas d'anomalie diffuse de la substance blanche et que seules les régions devenant anormales 9 ans plus tard présentaient une diminution de leur transfert d'aimantation, suggérant un phénomène progressif dans l'apparition de ces anomalies (235). Les anomalies de la substance blanche dans la migraine semblent donc éparses, mais pas diffuses, ce qui ne permet pas leur quantification à une échelle microscopique.

A notre connaissance, dans la migraine, aucune autre étude que celle présentée dans cette thèse n'a recherché de corrélation entre anomalies de la substance blanche et autorégulation cérébrale. Dans d'autres populations, les études publiées ont apporté des résultats contradictoires : Brickman et al ont montré dans une population de sujets âgés d'environ 80 ans, qu'une moindre autorégulation était corrélée positivement au volume d'anomalies de la substance blanche, tandis que Liu et al ont montré que le volume de ces anomalies était corrélé à une meilleure autorégulation cérébrale du réseau vertébro-basilaire (236,237).

Dans la migraine, Cheng et al ont montré que le volume des anomalies de substance blanches était corrélé à une augmentation de la pression artérielle systolique, à une augmentation d'indices de rigidité aortique et une diminution des résistances intracrâniennes à l'écoulement sanguin (238). Hoogeveen et al ont identifié une corrélation entre les anomalies de substance blanche et une diminution du shear-stress évalué en IRM de contraste de phase. Le shear stress endothélial correspond à la force tangente exercée par la viscosité du flux sanguin sur les cellules endothéliales. Un shear stress endothélial suffisant est nécessaire pour maintenir l'homéostasie endothéliale (libération d'agent anti-thrombotique et anti-inflammatoire) alors qu'une diminution du shear stress est délétère pour l'endothélium (diminution du taux de NO et augmentation de l'endothéline 1) (239).

D'autres phénomènes non tenus en compte dans ces travaux participent à la constitution d'anomalies de la substance blanche comme la neuro-inflammation, due à la

libération de peptides pro-inflammatoires et d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique pendant les crises de migraine, ou l'hypoperfusion lors de la propagation d'ondes de dépression corticale envahissante (240).

Les forces de l'étude étaient :

- L'évaluation de l'intégrité de l'ensemble de la substance blanche par plusieurs méthodes (TBSS et voxelwise au sein de ROI antérieure et postérieure).
- Disposer d'un groupe contrôle comparable pour les facteurs de risque vasculaire.
- Disposer de mesures de l'autorégulation cérébrale pour tester des corrélations avec les variables du DTI.

Les limites de l'étude étaient :

- L'effectif de la population d'étude relativement faible.
- Un âge peut être insuffisant pour mettre en évidence une différence d'anomalies de la substance blanche et d'infarctus silencieux.

7.5 CONCLUSION

L'analyse du DTI de la substance blanche ne semble pas être un marqueur du risque vasculaire dans la migraine avec aura probablement en raison du caractère éparse et non diffus des anomalies de la substance blanche, ce qui ne permet pas leur quantification par cette méthode.

8 CONNECTIVITE DE L'INSULA ET CONTRÔLE DU RYTHME CARDIAQUE DANS LA MIGRAINE AVEC AURA

8.1 OBJECTIFS

La migraine avec aura est associée à un risque accru de fibrillation atriale. La fibrillation atriale peut être favorisée par un déséquilibre de la balance sympatho-vagale. Les lésions de l'insula, qui est impliqué dans le réseau central du SNA, sont connues pour pouvoir déclencher une fibrillation atriale. Or, l'insula est activée au cours des crises de migraine. Cela nous a conduits à faire l'hypothèse qu'une connectivité anormale de l'insula dans la migraine avec aura peut soutenir le risque accru de fibrillation atriale. Cette étude était exploratoire.

L'objectif principal était de chercher des modifications de connectivité de l'insula dans la migraine avec aura.

Nos objectifs secondaires étaient de chercher des corrélations entre d'éventuels réseaux de connectivité anormaux d'une part, et les variables cliniques de la migraine et du système nerveux autonome cardiovasculaire d'autre part.

8.2 METHODES

8.2.1 Population

Après vérifications des séquences BOLD, nous avons dû exclure a posteriori 7 sujets de notre population de départ, deux migraineux avec aura et cinq non migraineux, en raison de séquences incomplètes ou de séquences contenant trop d'artefacts.

Nous avons ajouté un groupe de sujets migraineux épisodiques sans aura afin de déterminer si un éventuel résultat était spécifique de la migraine avec aura ou non. Ce

groupe était issu de l'étude Hypothamig menée par le Docteur Fleur Lerebours pendant son Master 2 de recherche et dont les résultats ont été publiés dans la revue *Cephalalgia* (241). L'étude Hypothamig menée entre 2014 et 2015 consistait à comparer la connectivité de l'hypothalamus entre des sujets migraineux épisodiques et migraineux chroniques. Cette étude a inclus 25 migraineux chroniques dont 4 étaient migraineux avec aura, et 22 migraineux épisodiques dont 10 étaient migraineux avec aura. Nous avons ajouté à notre étude le groupe de 12 migraineux épisodique sans aura de l'étude Hypothamig. Ces derniers sujets n'avaient pas eu d'évaluation du système nerveux autonome cardiovasculaire. En revanche, le protocole d'IRM fonctionnelle de repos était strictement le même.

L'étude a donc comparé 21 migraineux avec aura à 18 sujets non migraineux. Les résultats obtenus étaient comparés à un groupe de 12 migraineux sans aura.

8.2.2 Analyse des images BOLD

Les étapes de pré-traitement détaillées dans la section 5.4.5 ont été réalisées avec le logiciel Conn v.20.b développé sous Matlab. Les images ont été réalignées temporellement et spatialement, coregistrées aux images anatomiques T1, normalisées dans un repère du MNI, lissées avec un kernel de 8 mm et filtrées.

8.2.2.1 *Analyse seed-to voxel*

L'insula est impliquée dans le contrôle du SNA cardiovasculaire, mais la latéralisation insulaire de la réponse cardiaque reste débattue. Les stimulations insulaires induisent aussi fréquemment une tachycardie qu'une bradycardie à droite et gauche (179). De plus, l'insula ne présente pas les mêmes réseaux de connectivité entre sa partie antérieure et postérieure (183). Ces raisons nous ont conduits à explorer l'insula bilatéralement, dans ses régions antérieures, postérieures, dorsales, moyennes et ventrales.

Nous avons défini 12 régions d'intérêt ou Region Of Interest (ROI) dont nous avons déduit les localisations à partir de l'étude de Cauda et al (183). Six ROI étaient placées à droite et à gauche. Trois antérieurement et trois postérieurement, réparties selon un gradient

cranio-caudal en ROI dorsales, moyennes et ventrales (figure 61). La localisation dans le repère du MNI de ces ROI est présentée dans le tableau 62. Le rayon des ROI était de 5 mm.

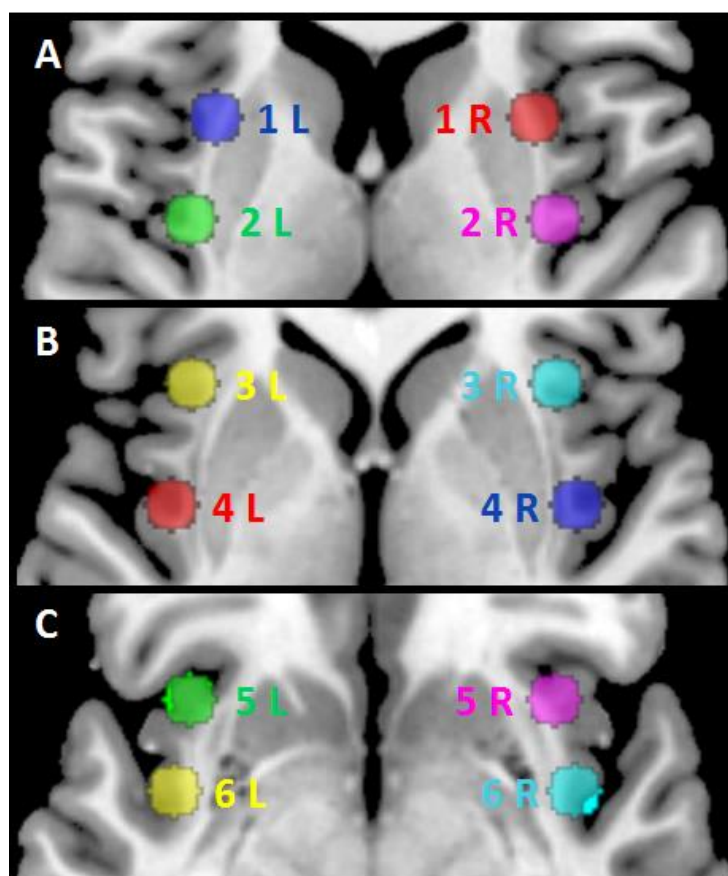


Figure 61 : Régions d'intérêt (ROI) numérotées et 1 à 6 et placées dans l'insula dorsale (A), moyenne (B) et ventrale (C). R = right. L = Left.

	Droite ROI (x, y, z)	Gauche ROI (x, y, z)
Insula dorsale antérieure	ROI 1 R (31, 12, 8)	ROI 1 L (-31, 12, 8)
Insula dorsale postérieure	ROI 2 R (36, -9, 7)	ROI 2 L (-36, -9, 7)
Insula moyenne antérieure	ROI 3 R (36, 19, 1)	ROI 3 L (-36, 19, 1)
Insula moyenne postérieure	ROI 4 R (40, -5, 0)	ROI 4 L (-40, -5, 0)
Insula ventrale antérieure	ROI 5 R (36, 16, -8)	ROI 5 L (-36, 16, -8)
Insula ventrale postérieure	ROI 6 R (40, -2, -8)	ROI 6 L (-40, -2, -8)

Figure 62 : Coordonnées MNI des ROI insulaires. ROI = Region Of Interest. R = right. L = Left.

Nous avons effectué une analyse seed to voxel à partir de chacune de ces ROI insulaires, considérées comme des « seed » vers les voxels du cerveau entier. Une série temporelle moyenne a été obtenue à partir des ROI. Dans l'analyse de premier niveau, des cartes de corrélation étaient générées pour chaque sujet, avec une estimation du coefficient de corrélation de Pearson entre les séries temporelles des ROI et celles des voxels du cerveau entier. Dans l'analyse de second niveau, les cartes de connectivité étaient comparées entre migraineux avec aura et non migraineux en utilisant un test t bilatéral. Les cartes statistiques étaient seuillées à $p < 0,001$ et seuls les groupes de plus de 10 voxels étaient retenus. Les différences de connectivité étaient considérées comme significative à $p < 0,05$ corrigées pour les comparaisons multiples selon la méthode Family Wise Error (FWE). Les résultats étaient présentés avec le logiciel Conn et mricron.

8.2.2.2 Analyse ROI-to-ROI

Dans l'analyse ROI to ROI, les séries temporelles du signal BOLD étaient extraites des deux ROI et corrélées avec un test de Pearson. Les coefficients de corrélation étaient transformés en score Z par une transformation de Fisher puis comparés entre les deux groupes avec un test t bilatéral.

Les ROI étaient sélectionnées à partir des résultats de l'analyse Seed to Voxel.

8.2.3 Statistiques

Les variables qualitatives et continues étaient présentées sous forme de pourcentages et de médianes avec leur intervalle interquartile. Les variables qualitatives étaient comparées à l'aide du test du χ^2 et les variables continues à l'aide du test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Les corrélations entre les données cliniques et la force de la connectivité, représentée par un score Z, étaient évaluées à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson. Les analyses statistiques étaient réalisées avec le logiciel R (v.4.0.0). Tous les tests étaient considérés comme significatifs pour $p < 0,05$.

8.3 RESULTATS

8.3.1 Population

Les caractéristiques des participants sont présentées dans le tableau 11. Les trois groupes étaient comparables pour le sexe, l'âge et l'indice de masse corporelle. La fréquence des crises de migraine était significativement plus élevée dans la migraine sans aura que dans la migraine avec aura, respectivement : 40 (7) vs 15 (17) $p = 0.005$. La durée d'évolution de la migraine était comparable.

	Migraineux avec aura (n= 21)	Migraineux sans aura (n = 12)	Témoins (n=18)
Femmes (%)	17 (81)	9 (75)	13 (72.2)
Âge, médiane (EI), ans	39 (12)	42 (18.75)	39 (9.50)
IMC, médiane (EI) kg/m ²	22.8 (6.1)	20.85 (8.1)	27.7 (7.2)
Durée d'évolution de la migraine, médiane (EI), ans	25 (13.0)	21 (10.5)	-
Fréquence annuelle des crises	15 (17)	40 (7)	-

Tableau 11 : Caractéristiques de la population d'étude. IMC = indice de masse corporelle. EI = écart interquartile.

8.3.2 Analyse seed-to-voxel

La première analyse a consisté à comparer les réseaux de connectivités de chaque ROI entre migraineux avec aura et non migraineux. La ROI 1 R, située dans l'insula dorsale antérieure droite, présentait une connectivité fonctionnelle accrue vers une région (cluster) englobant le vermis 6 (31% du volume du cluster), le gyrus lingual gauche (21%), le gyrus lingual droit (18%), l'hémisphère cérébelleux 6 droit (18%) et l'hémisphère cérébelleux 6 gauche (12%). La taille du cluster était de 257 voxels et était situé d'après les coordonnées MNI (x, y, z) = (06, -72, -12), figure 63. Ce résultat était très significatif : $T = 6,24$, $p\text{-FDR} < 0,001$.

La ROI 1 L, située dans l'insula dorsale antérieure gauche, présentait une connectivité fonctionnelle accrue dans la migraine avec aura, avec un cluster englobant le cerebellum

crus 1 gauche (20 %), le vermis 7 (18 %), le cerebellum crus 2 gauche (17 %), le vermis 6 (13 %), l'hémisphère cérébelleux 6 gauche (11 %), le gyrus lingual gauche (10 %), le cerebellum crus 1 droit (5 %), l'hémisphère cérébelleux 6 droit (2 %). La taille du cluster était de 218 voxels, et était situé d'après les coordonnées MNI (x, y, z) = (-02, -78, -18), figure 63. Ce résultat était très significatif : $T = 5,02$, $p\text{-FDR} < 0,001$.

Aucune différence significative n'a été trouvée entre migraineux avec aura et les non migraineux pour les autres ROI insulaires.

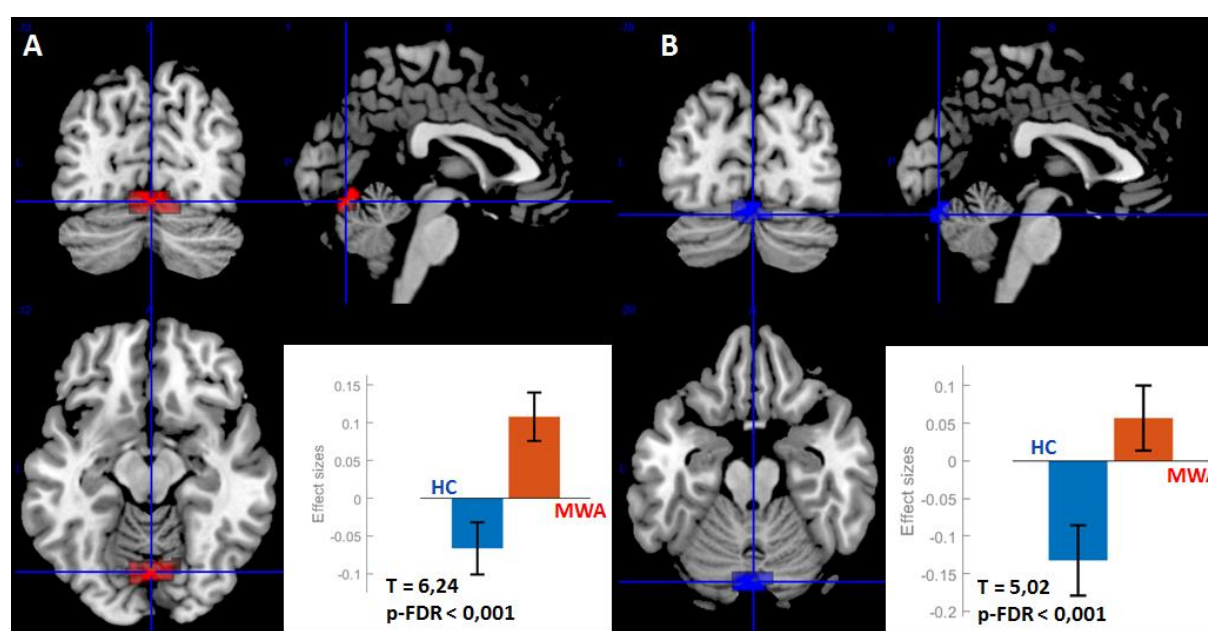


Figure 63 : Connectivité entre les ROI 1, dorsales antérieures de l'insula, à droite (A) et à gauche (B) avec un cluster cérébelleux dans la migraine avec aura. HC = healthy controls, non migraineux. MWA = migraine with aura.

Les deux ROI 1 R et 1 L présentaient donc une connectivité fonctionnelle augmentée avec une région postérieure englobant essentiellement la partie supérieure du vermis cérébelleux. Nous avons cherché la zone de recouvrement des deux clusters avec le logiciel MRICron. La segmentation anatomique a été réalisée avec la boîte à outils SUIIT (242). La zone de recouvrement des clusters connectés aux ROI insulaires dorsales antérieures correspondait au vermis VI gauche (Figure 64).

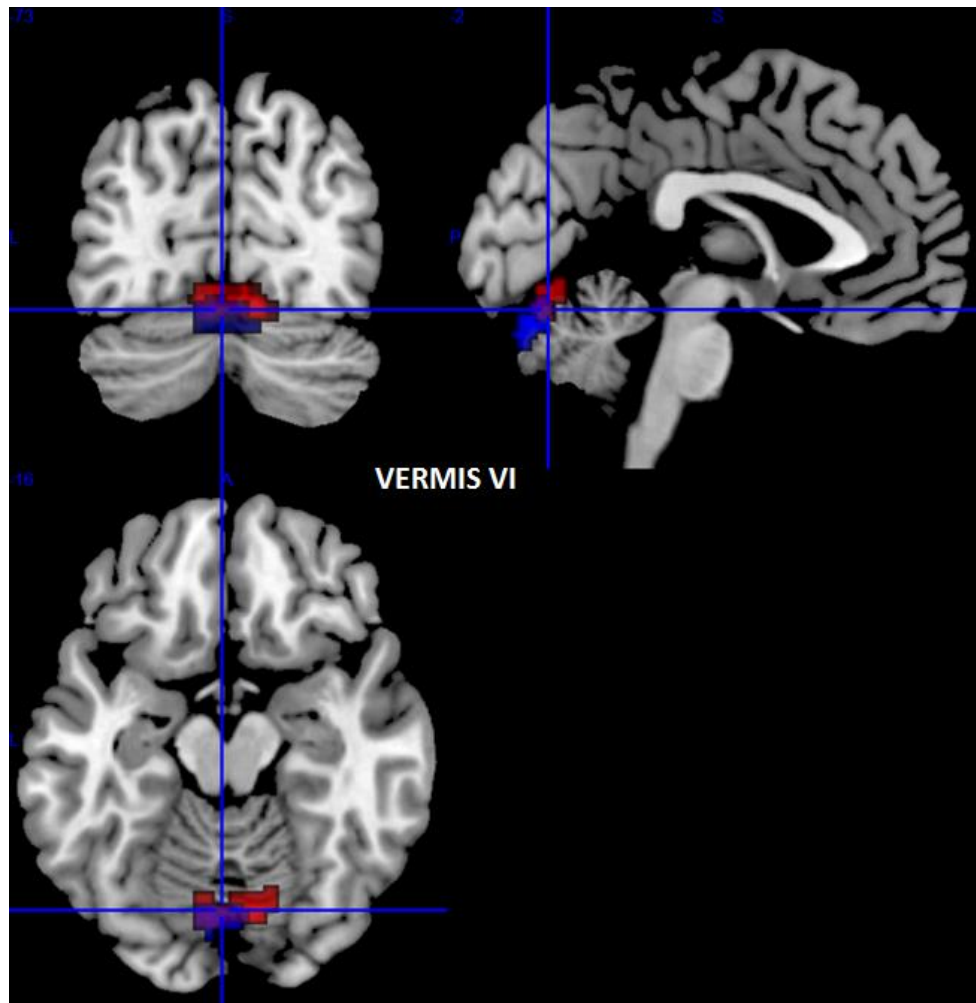


Figure 64 : La zone de recouvrement (violet) des aires fortement connectées avec les ROI insulaires dorsales antérieures correspond au vermis VI.

8.3.3 Analyse ROI-to-ROI

La région fortement connectée avec l'insula dorsale antérieure dans la migraine avec aura semble correspondre au vermis VI selon les données de l'analyse seed-to-voxel. Cependant, les clusters incluaient des voxels appartenant au cortex lingual droit et gauche. Ces derniers pouvant être impliqués dans l'aura migraineuse, nous avons cherché à vérifier la zone fortement connectée à l'insula dorsale antérieure par une analyse ROI to ROI.

8.3.3.1 Confirmation de la connectivité entre le vermis 6 et l'insula antérieure et supérieure.

L'analyse ROI to ROI a consisté à tester la connectivité entre la ROI 1 R et ROI 1 L d'une part, et le cortex lingual droit, le cortex lingual gauche et le vermis 6 d'autre part. Les ROI du

cortex lingual droit, du cortex lingual gauche et du vermis 6 étaient extraites de l'atlas du MNI (figure 65).

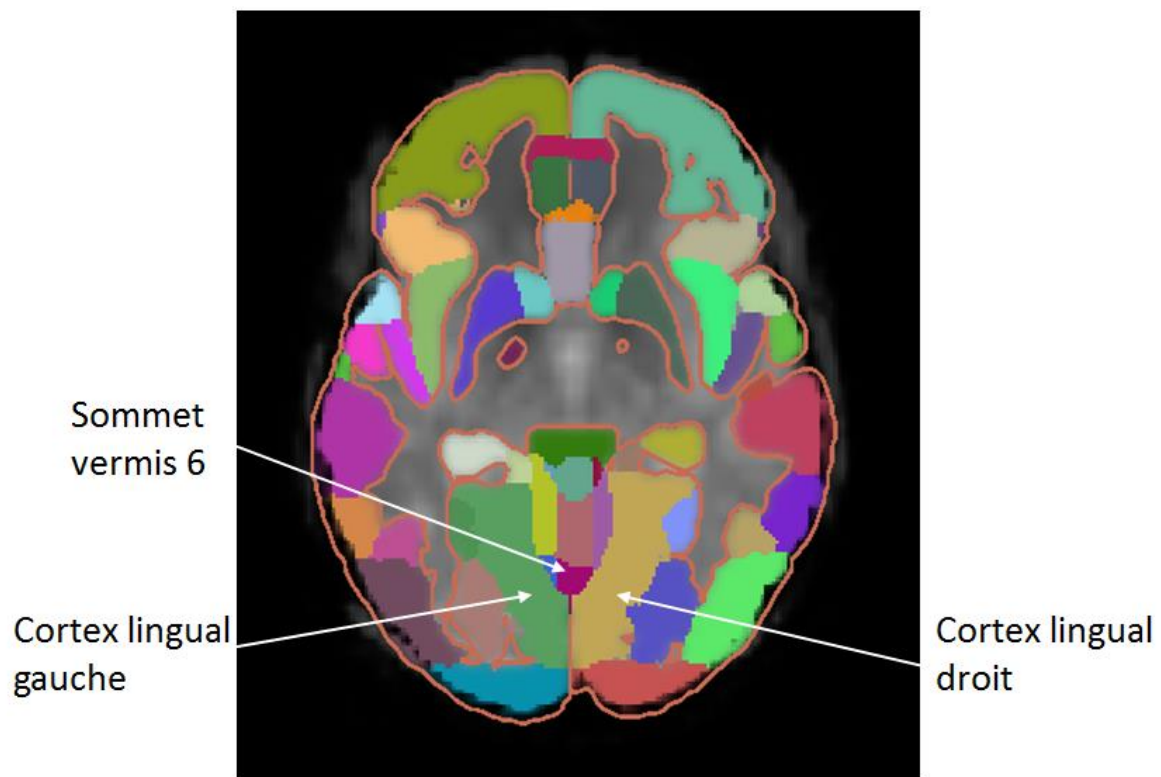


Figure 65 : Atlas du MNI avec les ROI correspondant au vermis VI, au cortex lingual droit et gauche.

Aucune connectivité n'a été trouvée entre le cortex lingual droit d'une part et la ROI 1R et la ROI 1 L d'autre part. Aucune connectivité n'a été trouvée entre le cortex lingual gauche d'une part et la ROI 1R et la ROI 1 L d'autre part. En revanche, nous avons confirmé la forte connectivité entre l'insula dorsale antérieure droite et gauche avec le vermis VI : $T(48) = 3,27$; $p\text{-FDR} = 0,002$ (figure 66).

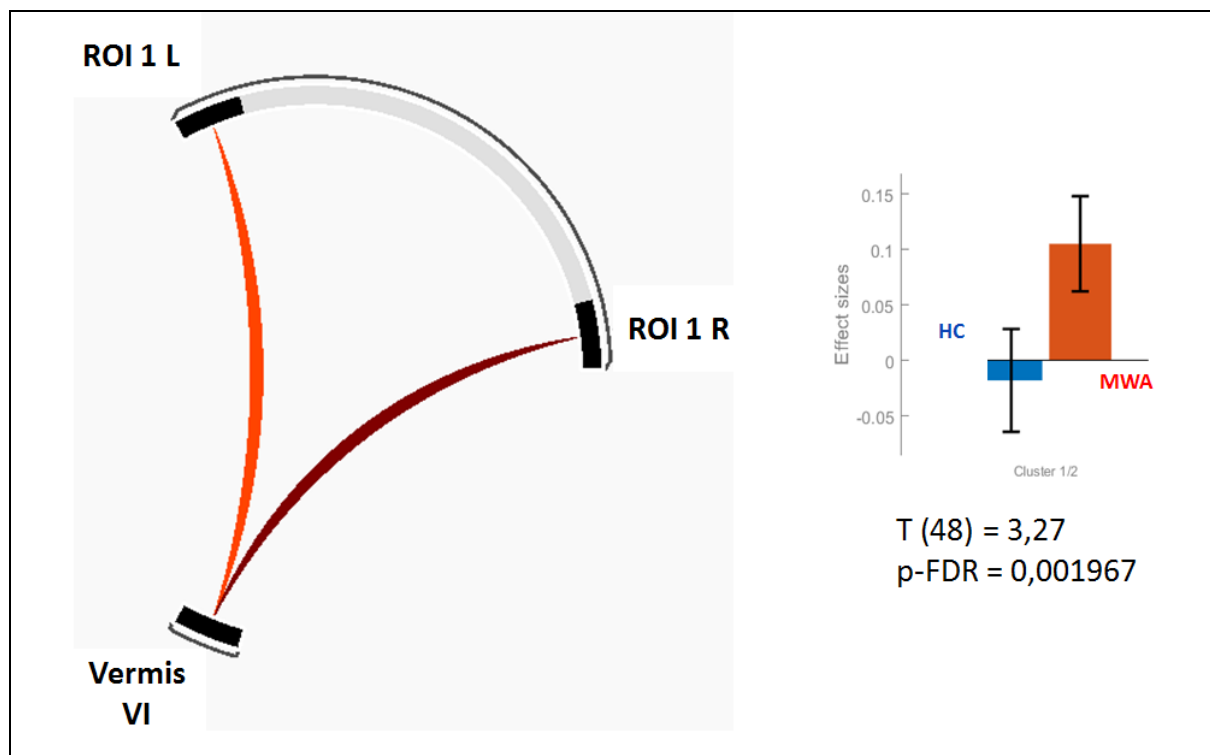


Figure 66 : Connectivité ROI to ROI entre le vermis VI d'une part et ROI 1 R et ROI 1 L d'autre part.
 HC = healthy controls, non migraineux. MWA = migraine with aura.

8.3.3.2 Comparaison avec la migraine sans aura

Afin de savoir si cette forte connectivité entre l'insula dorsale antérieure et le vermis VI était spécifique de la migraine avec aura, nous avons réalisé une seconde analyse ROI to ROI du vermis VI vers les ROI 1 R et ROI 1 L chez 12 migraineux sans aura, comparés aux 21 migraineux avec aura et aux 18 non migraineux.

En comparant les migraineux avec aura aux migraineux sans aura, nous avons trouvé une connectivité accrue entre le vermis VI et l'insula dorsale antérieure droite $T(48) = 2,96$; $p\text{-FDR} = 0,005$. Il n'y avait pas de connectivité augmentée entre le vermis VI et l'insula dorsale antérieure gauche (figure 67).

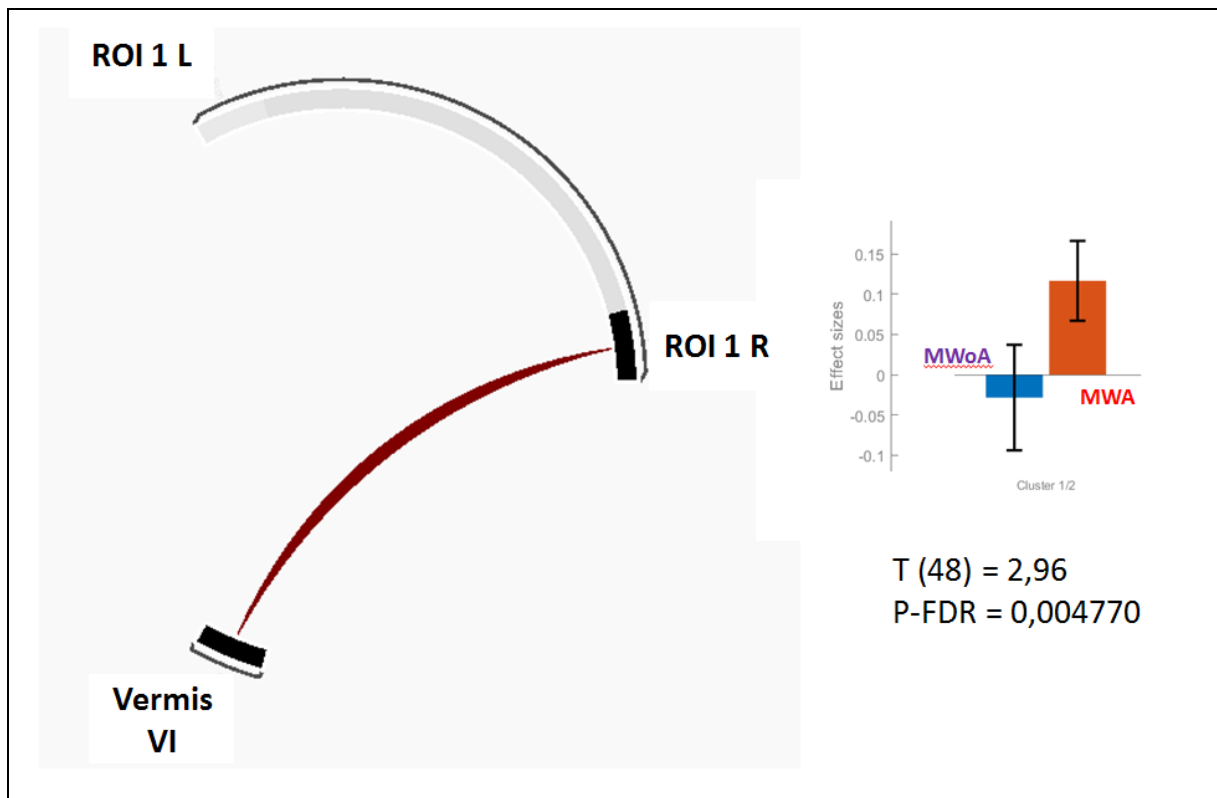


Figure 67 : Connectivité ROI to ROI entre le vermis VI et la ROI 1 R augmentée dans la migraine avec aura en comparaison aux migraineux sans aura. MWoA = migraine without aura. MWA = migraine with aura.

En comparant les migraineux sans aura aux non migraineux, nous n'avons trouvé aucune différence de connectivité du vermis VI aux ROI de l'insula dorsale antérieure.

8.3.4 Corrélation avec les variables cliniques du SNA cardiovasculaire et de la migraine.

Dans le but de comprendre la connectivité que nous avons trouvée sous-tend le risque de FA dans la migraine avec aura ou bien si elle est liée à la physiopathologie de la migraine, nous avons corrélé les indices de connectivité (Z score) avec les variables du rythme cardiaque et les variables cliniques de la migraine.

8.3.4.1 *Corrélations avec les variables du SNA cardiovasculaire.*

Nous avons corrélé les indices de connectivité du vermis VI avec l'insula dorsale antérieure droite et gauche d'une part avec la sensibilité du baroréflexe, la variabilité de la fréquence cardiaque en HF et LF, le rapport LF/HF et HF/T d'autre part. Nous n'avons trouvé aucune corrélation positive (tableau 12). Après correction pour les comparaisons multiples par la méthode de Holm, tous les $p > 0,99$.

	Connectivité ROI 1 R – vermis VI	Connectivité ROI 1 L – vermis VI
BRS	$\rho = 0,10$; $p = 0,67$	$\rho = 0,03$; $p = 0,88$
HRV LF	$\rho = -0,24$; $p = 0,29$	$\rho = -0,14$; $p = 0,55$
HRV HF	$\rho = 0,16$; $p = 0,49$	$\rho = -0,15$; $p = 0,53$
LF/HF	$\rho = 0,10$; $p = 0,66$	$\rho = 0,19$; $p = 0,41$
HF/T	$\rho = 0,10$; $p = 0,66$	$\rho = -0,17$; $p = 0,46$

Tableau 12 : Corrélations entre la connectivité du vermis VI d'une part, avec l'insula dorsale antérieure droite et gauche d'autre part. BRS : sensibilité du baroréflexe, HRV = variabilité de la fréquence cardiaque, LF = low frequency, HF = high frequency.

8.3.4.2 *Corrélations avec les variables de la migraine.*

Nous avons corrélé les indices de connectivité du vermis VI avec l'insula dorsale antérieure droite et gauche d'une part et la fréquence des migraine, l'ancienneté de la migraine et le délai par rapport à la dernière crise d'autre part. Aucune corrélation avec les variables cliniques de la migraine n'a été trouvée (tableau 13). Après correction pour les comparaisons multiples par la méthode de Holm, tous les $p > 0,99$.

	Connectivité ROI 1 R – vermis VI	Connectivité ROI 1 L – vermis VI
Ancienneté de la migraine	$\rho = 0,21$; $p = 0,36$	$\rho = 0,09$; $p = 0,34$
Fréquence des crises	$\rho = -0,40$; $p = 0,08$	$\rho = -0,24$; $p = 0,30$
Délai par rapport à la dernière crise	$\rho = 0,34$; $p = 0,13$	$\rho = 0,22$; $p = 0,69$

Tableau 13 : Corrélations de la connectivité entre l'insula dorsale antérieure droite et gauche avec le vermis VI d'une part, et les variables cliniques de la migraine d'autre part.

8.4 DISCUSSION

Cette analyse exploratoire était destinée à émettre des hypothèses sur le risque de fibrillation auriculaire dans la migraine avec aura. Notre recherche s'était concentrée sur l'insula car les stimulations ou les lésions de cette zone corticale sont connues pour induire une fibrillation auriculaire et que l'insula est une structure centrale du contrôle du système nerveux autonome. Nous avons constaté une très forte augmentation de la connectivité de l'insula antéro-supérieure droite et gauche avec le vermis cérébelleux VI. Ce résultat ne semblait pas être la conséquence d'un aléa statistique car il a persisté après correction pour les comparaisons multiples (analyse seed-to-voxel) et a été trouvé de manière bilatérale.

Le cervelet est une structure connue pour être impliquée dans la régulation du SNA cardiovasculaire. Deux revues sur les études de neuro-imagerie fonctionnelle chez l'homme ont confirmé que le cervelet est activé lors de tâches mettant à l'épreuve le SNA cardiovasculaire par diverses manœuvres modifiant la pression sanguine, telles que la respiration profonde, la manœuvre de Valsalva, l'application d'une pression négative dans les membres inférieurs, le froid, la contraction isométrique de la main (243,244). L'olivus et le nodulus sont impliqués dans la régulation cardiovasculaire en réponse aux changements de posture du corps (245). Les noyaux fastigiaux et dentelés sont activés pendant la manœuvre de Valsalva (246).

Le vermis VI fait partie des structures participant au contrôle parasympathique comme le montre la méta-analyse de Beissner et al (247). Une étude en TEP de Critchley et al a montré l'activation de la partie supérieure du vermis cérébelleux pendant un exercice isométrique de contraction de la main et des tâches de calcul mental (figure 68) (248).

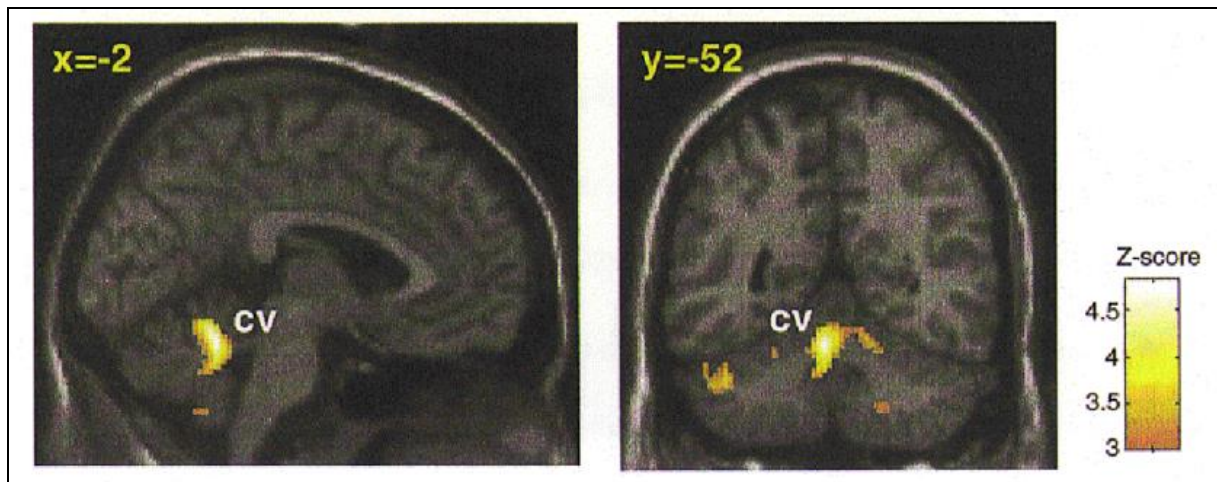


Figure 68 : Activation du vermis cérébelleux pendant des tâches d'activation orthosypathique (248).

L'action commune jouée par le cervelet et l'insula dans la régulation du SNA cardiovasculaire est soutenue par deux études d'activation et une étude de connectivité pendant des tâches de stimulation du SNA. Dans l'étude en TEP de Critchley et al, les tâches d'activation induisaient une variation de la pression artérielle moyenne (PAM) et de la fréquence cardiaque, et étaient comparées à des tâches contrôles n'induisant pas de stress. Les auteurs ont montré que la stimulation autonome induisait une augmentation du débit sanguin cérébral régional (DSC) du vermis cerébelleux, du tronc cérébral dans la région des noyaux réticulaires et du cortex cingulaire antérieur droit. L'augmentation du DSC dans le vermis cérébelleux, du cortex cingulaire antérieur droit et de l'insula droite covariaient positivement avec la PAM. Le DSC du pont, du cervelet et de l'insula droite covariaient avec la fréquence cardiaque (248). Baker et al, dans une étude IRM fonctionnelle, ont montré que l'application d'une pression négative des membres inférieurs induisait une activation de l'insula bilatérale. Lors de la phase de récupération, le cervelet dans sa partie vermienne supérieure et l'insula bilatérale étaient activés (figure 69) (249). Dans une autre analyse, Baker et al ont comparé la connectivité du cervelet avec les régions corticales et sous-corticales connues pour être impliquées dans le réseau central du SNA entre 15 patients souffrant d'hypotension orthostatique neurogène et 15 témoins sains. La connectivité

fonctionnelle du cervelet était évaluée au repos, pendant la pression négative des membres inférieurs et la manœuvre de Valsalva. Ils ont trouvé, chez les contrôles, une plus forte connectivité du cervelet postérieur (lobule 9) avec l'insula antérieure bilatérale, le cortex cingulaire antérieur, le putamen bilatéral et le thalamus bilatéral. De plus, la connectivité intracérébelleuse de plusieurs régions, dont le vermis 6, était plus forte chez les témoins sains (250).

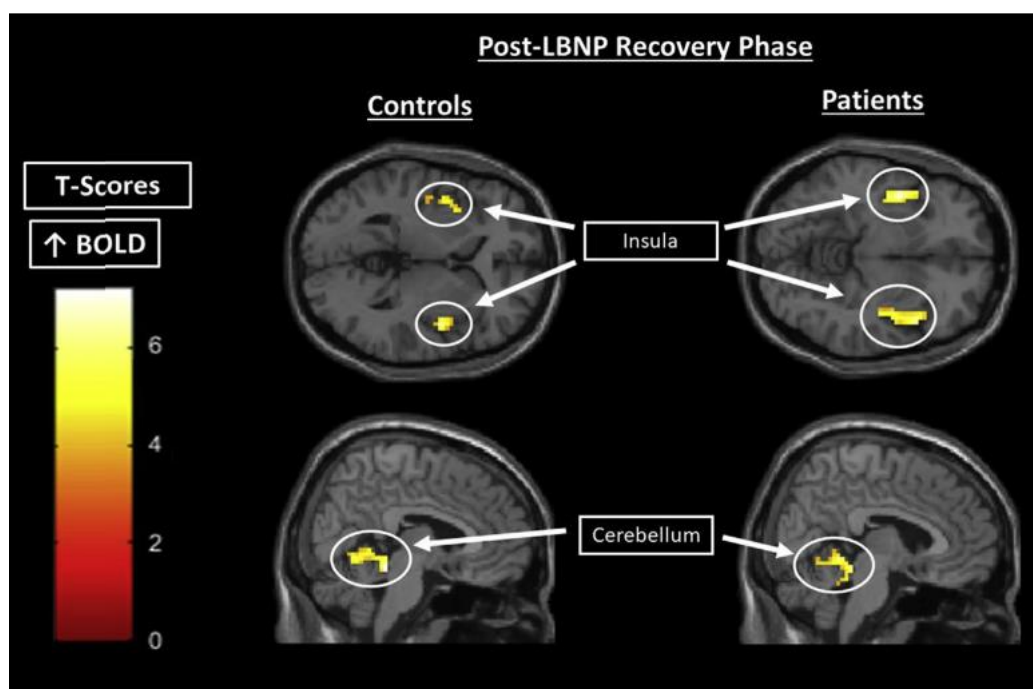


Figure 69 : Activation de l'insula et du vermis cérébelleux supérieur pendant la phase de récupération après l'applisatoin d'une pression négative aux membres inférieurs (249).

A partir de ces données et de nos résultats, nous avons émis l'hypothèse que la connectivité accrue entre le vermis VI et l'insula dorsale antérieure puisse être le marqueur d'un déséquilibre de la balance végétative et le substrat du risque accru de fibrillation atriale dans la migraine avec aura. Afin d'étayer cette hypothèse, nous avons cherché une corrélation entre cette connectivité et la variabilité de la fréquence cardiaque, ce qui s'est avéré négatif. Toutefois, cela n'exclut pas une implication de cette connectivité dans la balance végétative car la mesure de variabilité de la fréquence cardiaque n'était pas concomittante de l'IRM et que l'enregistrement était fait au repos, sans test mettant en jeu le SNA.

Alternativement, nous pouvons faire l'hypothèse que cette connectivité accrue est un marqueur de la migraine elle-même, indépendamment du SNA. En effet, chez l'animal comme chez l'homme, le cervelet est impliqué dans la transmission de la douleur (251). Lors d'une stimulation trigéminal nociceptive (gaz d'ammoniaque dans la narine gauche) chez des volontaires sains, Mehnert et al ont montré une activation de plusieurs régions cérébelleuses (lobule 6, 8a, Crus I et vermis 8a). Ces aires cérébelleuses étaient fonctionnellement connectées au pont rostral, à la substance grise périaqueducale, au thalamus, et aux aires corticales impliquées dans le réseau de la douleur (figure 70). Le vermis 8a était fonctionnellement connecté à l'insula gauche (252). En utilisant la même stimulation, Mehnert et al ont comparé des patients migraineux à des non-migraineux : 20 migraineux étaient en période inter-ictale, 3 en période pré-ictale, 17 en période de crise, 14 en période post-ictale. Ils ont trouvé une activation accrue de la substance grise périaqueducale et du cervelet gauche Crus I dans la migraine. Le vermis VI faisait partie d'un cluster plus large dont le signal était co-modulé avec le cycle de la migraine (figure 71). (253). Nous n'avons trouvé aucune corrélation entre la connectivité de l'insula avec le vermis VI d'une part et les caractéristiques cliniques de la migraine d'autre part. De plus, cette connectivité n'était pas trouvée dans la migraine sans aura. Ces données ne permettaient pas d'affirmer que la connectivité augmentée que nous avons trouvée fût un marqueur de la migraine.

Figure 70 : Activation et connectivité des aires cérébelleuses durant des stimulations nociceptives trigéminées (252). Thal=Thalamus, PAG=substance grise périaqueducale, N Ruber=Noyau rouge, N Cun=Noyau cunéiforme, RP=Pont rostral, I-IV=aires cérébelleuses I-IV, Ver=Vermis, sTN=Noyau spinal du trijumeau.

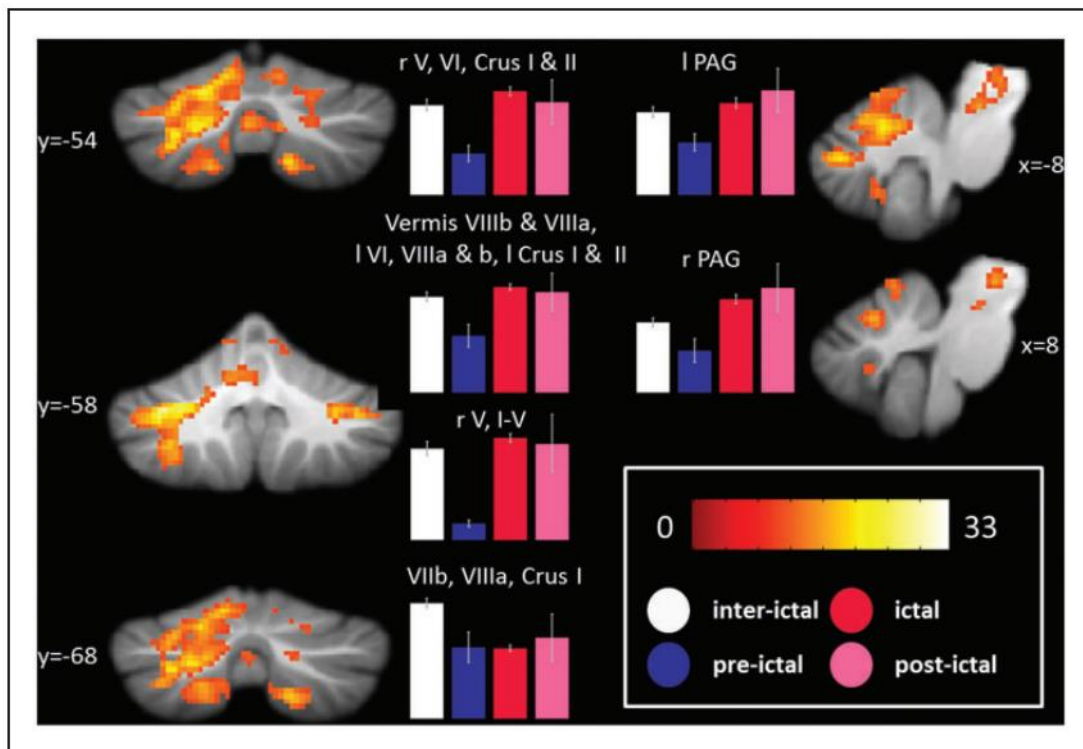


Figure 71 : Régions cérébelleuses et du tronc cérébral présentant une comodulation entre la réponse BOLD à une stimulation nociceptive trigéménée et le cycle de la migraine.

En comparaison aux migraineux sans aura, les migraineux avec aura présentaient une connectivité significativement augmentée entre le vermis VI et l'insula dorsale antérieure droite, mais pas entre le vermis VI et l'insula dorsale antérieure gauche. Les migraineux sans aura ne différaient pas des sujets contrôle. L'interprétation de ces résultats est délicate car l'effectif du groupe migraineux sans aura était plus faible. Toutefois cela montrait une tendance selon laquelle les migraineux sans aura seraient comparables aux non migraineux et que la connectivité accrue entre le vermis VI et l'insula dorsale antérieure serait spécifique de la migraine avec aura. L'absence de résultat significatif avec l'insula dorsale antérieure gauche pourrait être expliquée par le faible effectif dans le groupe non migraineux car cette connectivité était moins forte à gauche qu'à droite chez les migraineux avec aura.

Les forces de l'étude étaient :

- L'exploration méthodique de l'insula dans son ensemble ce qui permettait de tenir compte de la spécialisation des différentes sous-régions insulaires. Ceci n'avait jamais été réalisé dans la migraine.

- De disposer d'un groupe de sujets migraineux sans aura en plus du groupe non migraineux, pour comparaison.
- La très forte significativité du résultat de connectivité entre l'insula dorsale antérieure et le vermis VI, après correction pour les comparaisons multiples, en seed-to-voxel.
- La vérification de l'absence d'implication du cortex lingual, adjacent au vermis VI, dans cette connectivité.
- De disposer d'une analyse du SNA cardiovasculaire appréhendé par la mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la sensibilité du baroréflexe.

Les limites de l'étude étaient :

- Le nombre relativement faible de sujets (21 migraineux avec aura, 12 migraineux sans aura, 18 non migraineux) avec la nécessité d'exclure 5 sujets de notre étude initiale en raison de séquences de mauvaise qualité.
- La prise en compte a posteriori du groupe non migraineux, à partir d'une étude antérieure.
- La fréquence des crises de migraine plus fréquente dans le groupe de sujets migraineux sans aura.
- La collecte des variables du SNA cardiovasculaire non concomittente de l'IRM fonctionnelle.
- L'absence de test mettant en jeu le SNA pendant l'IRM fonctionnelle.

8.5 CONCLUSION

Cette recherche a permis mettre en évidence une connectivité significativement augmentée de l'insula dorsale antérieure avec le vermis VI dans la migraine avec aura. Ces deux structures sont impliquées dans la régulation du SNA cardiovasculaire. Des études ultérieures paraissent justifier pour confirmer la spécificité de cette connectivité dans la migraine avec aura et explorer son lien avec le SNA et la fibrillation atriale.

9 CONCLUSION

Dans ce travail de thèse, nous avons cherché à mettre en évidence des biomarqueurs du risque d'AVC dans la migraine avec aura en étudiant deux hypothèses peu explorées : celle d'un trouble de l'autorégulation cérébrale et celle de l'augmentation du risque de fibrillation atriale.

Nous avons mis en évidence une corrélation négative entre l'indice Mx et l'ancienneté de la migraine, suggérant un défaut d'autorégulation cérébrale au début de la migraine avec aura. L'altération de l'autorégulation cérébrale au début de la maladie mériterait d'être confirmé par des travaux complémentaires. Notre travail est le premier à avoir analysé l'intensité de neuromélanine du locus coeruleus dans la migraine. L'absence de différence de signal ne permet pas de le retenir comme un biomarqueur de la migraine. La faible corrélation avec l'autorégulation cérébrale ne permet pas de le retenir comme un marqueur du risque vasculaire cérébral.

Peu d'études avaient analysé la microstructure cérébrale par le tenseur de diffusion dans la migraine avec aura sur l'ensemble de la substance blanche. Nous n'avons pas mis en évidence de différence microstructurale, probablement car les lésions de la substance blanches ne sont pas diffuses. Aussi, la recherche de corrélations entre les performances d'autorégulation cérébrale et l'atteinte microvasculaire cérébrale devrait faire appel à d'autre méthode d'évaluation de la substance blanche.

Enfin, nous avons montré une très forte corrélation entre l'insula dorsale antérieure bilatérale et le vermis VI. Ces deux structures jouent un rôle dans le contrôle central du système nerveux autonome. Bien qu'aucune corrélation avec les paramètres cardiovasculaires du SNA n'ait été trouvée dans ce travail, des recherches ultérieures seraient justifier afin de comprendre les conséquences de cette connectivité différente et son rôle éventuel dans le risque de fibrillation atriale dans la migraine avec aura.

10 BIBLIOGRAPHIE

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl*. 2016 Oct 8;388(10053):1545–602.
2. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):954–76.
3. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine — Current Understanding and Treatment. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):257–70.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1–211.
5. Sacco S, Ricci S, Carolei A. Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management. *Cephalalgia Int J Headache*. 2012 Jul;32(10):785–95.
6. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 4 [cited 2021 Mar 10]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMr1915327>
7. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Oct;12(10):570–84.
8. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. 1995 Jul;1(7):658–60.
9. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*. 2001 Mar 31;357(9261):1016–7.
10. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Friston KJ, Ward NS, Frackowiak RSJ, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol*. 2005 Aug;62(8):1270–5.
11. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*. 2007 Dec;47(10):1418–26.
12. Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal Nociceptive Transmission in Migraineurs Predicts Migraine Attacks. *J Neurosci*. 2011 Feb 9;31(6):1937–43.
13. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain J Neurol*. 2016 Jul;139(Pt 7):1987–93.
14. PATTERNS OF CEREBRAL INTEGRATION INDICATED BY THE SCOTOMAS OF MIGRAINE | Archives of Neurology & Psychiatry | The JAMA Network [Internet].

[cited 2017 Aug 5]. Available from:
<http://jamanetwork.com/journals/archneurpsyc/article-abstract/648953>

15. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Apr 10;98(8):4687–92.
16. Chen S-P, Ayata C. Spreading Depression in Primary and Secondary Headache Disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2016 May 23;20(7):44.
17. Dreier JP, Reiffurth C. The stroke-migraine depolarization continuum. *Neuron*. 2015 May 20;86(4):902–22.
18. Eikermann-Haerter K, Lee JH, Yuzawa I, Liu CH, Zhou Z, Shin HK, et al. Migraine mutations increase stroke vulnerability by facilitating ischemic depolarizations. *Circulation*. 2012 Jan 17;125(2):335–45.
19. Sutherland HG, Griffiths LR. Genetics of Migraine: Insights into the Molecular Basis of Migraine Disorders. *Headache*. 2017 Apr;57(4):537–69.
20. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2016 Aug;48(8):856–66.
21. Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. *Neurol Clin*. 1997 Feb;15(1):27–42.
22. Ayata C. Cortical spreading depression triggers migraine attack: pro. *Headache*. 2010 Apr;50(4):725–30.
23. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bermpohl D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004 May;113(10):1447–55.
24. Hougaard A, Amin FM, Christensen CE, Younis S, Wolfram F, Cramer SP, et al. Increased brainstem perfusion, but no blood-brain barrier disruption, during attacks of migraine with aura. *Brain J Neurol*. 2017 Jun 1;140(6):1633–42.
25. Ayata C, Lauritzen M. Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature. *Physiol Rev*. 2015 Jul;95(3):953–93.
26. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol*. 1981 Apr;9(4):344–52.
27. Lauritzen M, Skyhøj Olsen T, Lassen NA, Paulson OB. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann Neurol*. 1983 Jun;13(6):633–41.
28. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol*. 1990 Dec;28(6):791–8.

29. Bednarczyk EM, Remler B, Weikart C, Nelson AD, Reed RC. Global cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism in patients with migraine headache. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1736–40.
30. Andersson JL, Muhr C, Lilja A, Valind S, Lundberg PO, Långström B. Regional cerebral blood flow and oxygen metabolism during migraine with and without aura. *Cephalalgia Int J Headache*. 1997 Aug;17(5):570–9.
31. Floery D, Vosko MR, Fellner FA, Fellner C, Ginthoer C, Gruber F, et al. Acute-onset migrainous aura mimicking acute stroke: MR perfusion imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Sep;33(8):1546–52.
32. (ihs) HCC of the IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul 1;33(9):629–808.
33. Laurell K, Lundström E. Migrainous infarction: aspects on risk factors and therapy. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Jun;16(3):255–60.
34. Shin HK, Dunn AK, Jones PB, Boas DA, Moskowitz MA, Ayata C. Vasoconstrictive Neurovascular Coupling during Focal Ischemic Depolarizations. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006 Aug 1;26(8):1018–30.
35. Eikermann-Haerter K, Lee JH, Yalcin N, Yu ES, Daneshmand A, Wei Y, et al. Migraine prophylaxis, ischemic depolarizations, and stroke outcomes in mice. *Stroke*. 2015 Jan;46(1):229–36.
36. Mawet J, Eikermann-Haerter K, Park K-Y, Helenius J, Daneshmand A, Pearlman L, et al. Sensitivity to acute cerebral ischemic injury in migraineurs: A retrospective case-control study. *Neurology*. 2015 Dec 1;85(22):1945–9.
37. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005 Jan 8;330(7482):63.
38. 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.
39. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine Headache and Ischemic Stroke Risk: An Updated Meta-analysis. *Am J Med*. 2010 Jul;123(7):612–24.
40. Kurth T, Chabriat H, Boussier M-G. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol*. 2012 Jan;11(1):92–100.
41. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open*. 2018 27;8(3):e020498.
42. Monteith TS, Gardener H, Rundek T, Elkind MSV, Sacco RL. Migraine and risk of stroke in older adults: Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2015 Aug 25;85(8):715–21.

43. Norton J, Portet F, Gabelle A, Debette S, Ritchie K, Touchon J, et al. Are migraine and non-migrainous headache risk factors for stroke in the elderly? Findings from a 12-year cohort follow-up. *Eur J Neurol*. 2016 Sep 1;23(9):1463–70.
44. Peng K-P, Chen Y-T, Fuh J-L, Tang C-H, Wang S-J. Migraine and incidence of ischemic stroke: A nationwide population-based study. *Cephalalgia*. 2016 Apr 26;0333102416642602.
45. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HSJ, Verschuren WMM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):614–20.
46. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009 May 26;72(21):1864–71.
47. Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Associations between lipid levels and migraine: cross-sectional analysis in the epidemiology of vascular ageing study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2011 Oct;31(14):1459–65.
48. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2008 Aug 7;337:a636.
49. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, et al. Probable Migraine With Visual Aura and Risk of Ischemic Stroke The Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke*. 2007 Sep 1;38(9):2438–45.
50. Li L, Schulz UG, Kuker W, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Age-specific association of migraine with cryptogenic TIA and stroke: Population-based study. *Neurology*. 2015 Oct 27;85(17):1444–51.
51. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener H-C, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2006 Jul 19;296(3):283–91.
52. Donaghy M, Chang CL, Poulter N. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec 1;73(6):747–50.
53. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Buring JE. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology*. 2009 Aug 25;73(8):581–8.
54. Androulakis XM, Sen S, Kodumuri N, Zhang T, Grego J, Rosamond W, et al. Migraine Age of Onset and Association With Ischemic Stroke in Late Life: 20 Years Follow-Up in ARIC. *Headache*. 2019 Apr;59(4):556–66.
55. Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horváth-Puhó E, Henderson VW, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ*. 2018 Jan 31;360:k96.
56. Kurth T, Diener H-C, Buring JE. Migraine and cardiovascular disease in women and the role of aspirin: subgroup analyses in the Women’s Health Study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2011 Jul;31(10):1106–15.

57. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Tiseo C, Degan D, Pistoia F, et al. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Neurol*. 2015 Jun;22(6):1001–11.
58. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Bubes V, Logroscino G, Diener H-C, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in men. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 23;167(8):795–801.
59. Kurth T, Kase CS, Schürks M, Tzourio C, Buring JE. Migraine and risk of haemorrhagic stroke in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2010 Aug 24;341:c3659.
60. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Carolei A. Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2013 Nov;44(11):3032–8.
61. Gaist D, González-Pérez A, Ashina M, Rodríguez LAG. Migraine and risk of hemorrhagic stroke: a study based on data from general practice. *J Headache Pain*. 2014;15(1):74.
62. Gudmundsson LS, Scher AI, Aspelund T, Eliasson JH, Johannsson M, Thorgeirsson G, et al. Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. *BMJ [Internet]*. 2010 [cited 2015 May 25];341. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2927696/>
63. Schürks M, Rist PM, Shapiro RE, Kurth T. Migraine and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cephalalgia Int J Headache*. 2011 Sep;31(12):1301–14.
64. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013 Oct 1;81(14):1260–8.
65. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PAM, Bakkers JTN, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004 Jan 28;291(4):427–34.
66. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2010 Feb;30(2):129–36.
67. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JME, et al. Structural brain changes in migraine. *JAMA*. 2012 Nov 14;308(18):1889–97.
68. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, Buchem MA van. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain*. 2005 Sep 1;128(9):2068–77.
69. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA*. 2009 juin;301(24):2563–70.
70. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu Y-C, Chabriat H, Mazoyer B, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *BMJ*. 2011 Jan 18;342:c7357.

71. Calviere L, Tall P, Massabau P, Bonneville F, Larrue V. Migraine with aura and silent brain infarcts lack of mediation of patent foramen ovale. *Eur J Neurol*. 2013 décembre;20(12):1560–5.
72. Li H, Yu Y. Association between ischemic stroke and migraine in elderly Chinese: a case-control study. *BMC Geriatr*. 2013 Nov 19;13:126.
73. Abanoz Y, Gülen Abanoz Y, Gündüz A, Uludüz D, İnce B, Yavuz B, et al. Migraine as a risk factor for young patients with ischemic stroke: a case-control study. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2017 Apr;38(4):611–7.
74. MacClellan Leah R., Giles Wayne, Cole John, Wozniak Marcella, Stern Barney, Mitchell Braxton D., et al. Probable Migraine With Visual Aura and Risk of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2007 Sep 1;38(9):2438–45.
75. Pezzini Alessandro, Grassi Mario, Lodigiani Corrado, Patella Rosalba, Gandolfo Carlo, Casoni Federica, et al. Predictors of Migraine Subtypes in Young Adults With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2011 Jan 1;42(1):17–21.
76. Androulakis XM, Kodumuri N, Giamberardino LD, Rosamond WD, Gottesman RF, Yim E, et al. Ischemic stroke subtypes and migraine with visual aura in the ARIC study. *Neurology*. 2016 Dec 13;87(24):2527–32.
77. van Os HJA, Mulder IA, Broersen A, Algra A, van der Schaaf IC, Kappelle LJ, et al. Migraine and Cerebrovascular Atherosclerosis in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017;48(7):1973–5.
78. Wen K-X, Ikram MA, Franco OH, Vernooij M, MaassenVanDenBrink A, Bos D, et al. Association of migraine with calcification in major vessel beds: The Rotterdam Study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2019 Jul;39(8):1041–8.
79. Schwaiger J, Kiechl S, Stockner H, Knoflach M, Werner P, Rungger G, et al. Burden of atherosclerosis and risk of venous thromboembolism in patients with migraine. *Neurology*. 2008 Sep 16;71(12):937–43.
80. Magalhães JE, Barros IML de, Pedrosa RP, Sampaio Rocha-Filho PA. Migraine and Markers of Carotid Atherosclerosis in Middle-Aged Women: A Cross-Sectional Study. *Headache*. 2019;59(1):77–85.
81. Winsvold BS, Nelson CP, Malik R, Gormley P, Anttila V, Heiden JV, et al. Genetic analysis for a shared biological basis between migraine and coronary artery disease. *Neurol Genet [Internet]*. 2015 Jun 1 [cited 2020 Apr 15];1(1). Available from: <https://ng.neurology.org/content/1/1/e10>
82. Winsvold BS, Bettella F, Witoelar A, Anttila V, Gormley P, Kurth T, et al. Shared genetic risk between migraine and coronary artery disease: A genome-wide analysis of common variants. *PLOS ONE*. 2017 Sep 28;12(9):e0185663.
83. Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation*. 2003 Jan 7;107(1):5–9.

84. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001 Dec 13;345(24):1740–6.
85. Rayhill M, Burch R. PFO and Migraine: Is There a Role for Closure? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Mar;17(3):20.
86. Schwedt TJ, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine--bringing closure to the subject. *Headache*. 2006 Apr;46(4):663–71.
87. Takagi H, Umemoto T, ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of case-control studies of the association of migraine and patent foramen ovale. *J Cardiol*. 2016 Jun;67(6):493–503.
88. Tariq N, Tepper SJ, Kriegler JS. Patent Foramen Ovale and Migraine: Closing the Debate--A Review. *Headache*. 2016 Mar;56(3):462–78.
89. Kahya Eren N, Bülbül NG, Yakar Tülüce S, Nazlı C, Beckmann Y. To Be or Not to Be Patent: The Relationship Between Migraine and Patent Foramen Ovale. *Headache*. 2015 Aug;55(7):934–42.
90. Domitrz I, Styczynski G, Wilczko J, Marczewska MM, Domitrz W, Kaminska A. An association between migraines and heart anomalies-true or false? A heart ultrasound study using cTTE in migraine patients and control participants. *Pain Med Malden Mass*. 2014 Dec;15(12):2156–60.
91. Snijder RJR, Luermans JGLM, de Heij AH, Thijs V, Schonewille WJ, Van De Bruaene A, et al. Patent Foramen Ovale With Atrial Septal Aneurysm Is Strongly Associated With Migraine With Aura: A Large Observational Study. *J Am Heart Assoc*. 2016 Dec 1;5(12).
92. West BH, Nouredin N, Mamzhi Y, Low CG, Coluzzi AC, Shih EJ, et al. The Frequency of Patent Foramen Ovale and Migraine in Patients with Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2018 May;49(5):1123–8.
93. Gollion C, Gazagnes J, Fabry V, Barbieux-Guillot M, Lerebours F, Larrue V. Atrial fibrillation and migraine with aura in young adults with ischemic stroke. *Cephalalgia Int J Headache*. 2020 Nov 17;333102420970880.
94. Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, Stein T, Eikermann-Haerter K, Liu C, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann Neurol*. 2010 Feb;67(2):221–9.
95. Caputi L, Usai S, Carrierio MR, Grazzi L, D'Amico D, Falcone C, et al. Microembolic air load during contrast-transcranial Doppler: a trigger for migraine with aura? *Headache*. 2010 Sep;50(8):1320–7.
96. Martinez-Majander N, Artto V, Ylikotila P, von Sarnowski B, Waje-Andreassen U, Yesilot N, et al. Association between Migraine and Cryptogenic Ischemic Stroke in Young Adults. *Ann Neurol*. 2021 Feb;89(2):242–53.

97. Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horváth-Puhó E, Henderson VW, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ*. 2018 31;360:k96.
98. Sen S, Androulakis XM, Duda V, Alonso A, Chen LY, Soliman EZ, et al. Migraine with visual aura is a risk factor for incident atrial fibrillation: A cohort study. *Neurology*. 2018 Dec 11;91(24):e2202–10.
99. Rist PM, Diener H-C, Kurth T, Schürks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia Int J Headache*. 2011 Jun;31(8):886–96.
100. Metso TM, Tatlisumak T, Debetto S, Dallongeville J, Engelter ST, Lyrer PA, et al. Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients. *Neurology*. 2012 Apr 17;78(16):1221–8.
101. De Giuli V, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Zedde M, Gandolfo C, et al. Association Between Migraine and Cervical Artery Dissection: The Italian Project on Stroke in Young Adults. *JAMA Neurol*. 2017 May 1;74(5):512–8.
102. Hamed SA, Hamed EA, Ezz Eldin AM, Mahmoud NM. Vascular risk factors, endothelial function, and carotid thickness in patients with migraine: relationship to atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2010 Mar;19(2):92–103.
103. Vanmolkot FH, Van Bortel LM, de Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology*. 2007 May 8;68(19):1563–70.
104. Liman TG, Neeb L, Rosinski J, Wellwood I, Reuter U, Doehner W, et al. Peripheral endothelial function and arterial stiffness in women with migraine with aura: a case-control study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2012 Apr;32(6):459–66.
105. Sabri MR, Dehghan B, Yaghini O, Nasiri J, Mansourian M, Khalifehsoltani S. Endothelial dysfunction state in migraine headache and neutrally mediated syncope in children and young adults. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2015 Aug;20(8):771–6.
106. Larsen JS, Skaug E-A, Wisløff U, Ellingsen Ø, Stovner LJ, Linde M, et al. Migraine and endothelial function: The HUNT3 Study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2016 Dec;36(14):1341–9.
107. Stam AH, Weller CM, Janssens ACJ, Aulchenko YS, Oostra BA, Frants RR, et al. Migraine is not associated with enhanced atherosclerosis. *Cephalalgia Int J Headache*. 2013 Mar;33(4):228–35.
108. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):999–1007.
109. Lee S-T, Chu K, Jung K-H, Kim D-H, Kim E-H, Choe VN, et al. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology*. 2008 Apr 22;70(17):1510–7.

110. Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and Migraine. *Headache*. 2017 Feb 9;
111. Kazemi H, Rahgozar M, Speckmann E-J, Gorji A. Effect of cannabinoid receptor activation on spreading depression. *Iran J Basic Med Sci*. 2012 Jul;15(4):926–36.
112. Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, Goadsby PJ. Endocannabinoids in the Brainstem Modulate Dural Trigemino-vascular Nociceptive Traffic via CB1 and “Triptan” Receptors: Implications in Migraine. *J Neurosci*. 2013 Sep 11;33(37):14869–77.
113. Signorello MG, Giacobbe E, Passalacqua M, Leoncini G. The anandamide effect on NO/cGMP pathway in human platelets. *J Cell Biochem*. 2011 Mar;112(3):924–32.
114. Rossi C, Pini LA, Cupini ML, Calabresi P, Sarchielli P. Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Jan 1;64(1):1–8.
115. Cupini LM, Costa C, Sarchielli P, Bari M, Battista N, Eusebi P, et al. Degradation of endocannabinoids in chronic migraine and medication overuse headache. *Neurobiol Dis*. 2008 May;30(2):186–9.
116. Srikiatkachorn A, Govitrapong P, Limthavon C. Up-regulation of 5-HT₂ serotonin receptor: a possible mechanism of transformed migraine. *Headache*. 1994 Jan;34(1):8–11.
117. Cesar JM, García-Avello A, Vecino AM, Sastre JL, Alvarez-Cermeño JC. Increased levels of plasma von Willebrand factor in migraine crisis. *Acta Neurol Scand*. 1995 May;91(5):412–3.
118. Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyna JM, Khuder SA. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke*. 2009 Sep;40(9):2977–82.
119. Martínez-Sánchez P, Martínez-Martínez M, Fuentes B, Cuesta MV, Cuéllar-Gamboa L, Idrovo-Freire L, et al. Migraine and hypercoagulable states in ischemic stroke. *Cephalalgia Int J Headache*. 2011 Dec;31(16):1609–17.
120. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Gandolfo C, Casoni F, et al. Predictors of migraine subtypes in young adults with ischemic stroke: the Italian project on stroke in young adults. *Stroke*. 2011 Jan;42(1):17–21.
121. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Meta-analysis of factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphism in migraine. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2015 Jan;26(1):7–12.
122. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward. *Cephalalgia Int J Headache*. 2008 Aug;28(8):877–86.
123. Villalón CM, Centurión D, Valdivia LF, De Vries P, Saxena PR. An introduction to migraine: from ancient treatment to functional pharmacology and antimigraine therapy. *Proc West Pharmacol Soc*. 2002;45:199–210.

124. Thorlund K, Mills EJ, Wu P, Ramos E, Chatterjee A, Druyts E, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia Int J Headache*. 2014 Apr;34(4):258–67.
125. Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R, Poluzzi E. Triptans and serious adverse vascular events: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. *Cephalalgia Int J Headache*. 2014 Jan;34(1):5–13.
126. Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe vascular events in migraine patients. *Headache*. 2004 Aug;44(7):642–51.
127. Roberto G, Raschi E, Piccinni C, Conti V, Vignatelli L, D'Alessandro R, et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia Int J Headache*. 2015 Feb;35(2):118–31.
128. Martin VT, Goldstein JA. Evaluating the safety and tolerability profile of acute treatments for migraine. *Am J Med*. 2005 Mar;118 Suppl 1:36S-44S.
129. Wabnitz A, Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature. *Cephalalgia Int J Headache*. 2015 Feb;35(2):132–9.
130. Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain*. 2012 Apr;13(3):177–89.
131. Tepper NK, Whiteman MK, Zapata LB, Marchbanks PA, Curtis KM. Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: a systematic review. *Contraception [Internet]*. 2016 May 3 [cited 2016 May 12];0(0). Available from: <http://www.contraceptionjournal.org/article/S0010782416300518/abstract>
132. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Bergandi F, et al. Treating migraine with contraceptives. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2017 May;38(Suppl 1):85–9.
133. Calhoun AH. Hormonal Contraceptives and Migraine With Aura-Is There Still a Risk? *Headache*. 2017 Feb;57(2):184–93.
134. Roach REJ, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 27;(8):CD011054.
135. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*. 2013 Jan;87(1):93–100.
136. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, Curtis KM, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):489.e1-489.e7.
137. Heiss W-D, Graf R. Therapeutic Window in Ischaemic Stroke. *CNS Drugs*. 1997 Dec 1;8(6):474–91.

138. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2004 mai;5(5):347–60.
139. Cipolla MJ. The Cerebral Circulation [Internet]. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009 [cited 2017 Aug 18]. (Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53081/>
140. Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2006 Jan;100(1):328–35.
141. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol.* 2006 Mar 1;100(3):1059–64.
142. Cauli B, Tong X-K, Rancillac A, Serluca N, Lambolez B, Rossier J, et al. Cortical GABA interneurons in neurovascular coupling: relays for subcortical vasoactive pathways. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2004 Oct 13;24(41):8940–9.
143. Willie CK, Macleod DB, Shaw AD, Smith KJ, Tzeng YC, Eves ND, et al. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol.* 2012 Jul 15;590(14):3261–75.
144. Sato K, Sadamoto T, Hirasawa A, Oue A, Subudhi AW, Miyazawa T, et al. Differential blood flow responses to CO₂ in human internal and external carotid and vertebral arteries. *J Physiol.* 2012 Jul 15;590(14):3277–90.
145. Willie CK, Tzeng Y-C, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol.* 2014 Mar 1;592(5):841–59.
146. BM A. Coupling of changes in cerebral blood flow with neural activity: what must initially dip must come back up. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Aug 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Coupling+of+changes+in+cerebral+blood+flow+with+neural+activity%3A+what+must+initially+dip+must+come+back+up>
147. Daffertshofer M, Hennerici M. Cerebrovascular regulation and vasoneuronal coupling. *J Clin Ultrasound JCU.* 1995 Feb;23(2):125–38.
148. Zhang R, Zuckerman JH, Giller CA, Levine BD. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Am J Physiol.* 1998 Jan;274(1 Pt 2):H233-241.
149. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke J Cereb Circ.* 1989 Jan;20(1):45–52.
150. Peterson EC, Wang Z, Britz G. Regulation of Cerebral Blood Flow. *Int J Vasc Med.* 2011 Jul 25;2011:e823525.
151. Claassen JA, Abeelen ASM den, Simpson DM, Panerai RB, (CARNet) on behalf of the international CARN. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: A white paper from the International Cerebral Autoregulation Research Network. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 Apr 1;36(4):665–80.

152. Xiong L, Liu X, Shang T, Smielewski P, Donnelly J, Guo Z-N, et al. Impaired cerebral autoregulation: measurement and application to stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jun;88(6):520–31.
153. Lang EW, Mehdorn HM, Dorsch NWC, Czosnyka M. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation: a validation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 May;72(5):583–6.
154. Hamner JW, Tan CO. Relative contributions of sympathetic, cholinergic, and myogenic mechanisms to cerebral autoregulation. *Stroke J Cereb Circ*. 2014 Jun;45(6):1771–7.
155. Reinhard M, Schork J, Allignol A, Weiller C, Kaube H. Cerebellar and cerebral autoregulation in migraine. *Stroke J Cereb Circ*. 2012 Apr;43(4):987–93.
156. Reinhard M, Wehrle-Wieland E, Roth M, Niesen WD, Timmer J, Weiller C, et al. Preserved dynamic cerebral autoregulation in the middle cerebral artery among persons with migraine. *Exp Brain Res*. 2007 Jul;180(3):517–23.
157. Müller M, Marziniak M. The linear behavior of the system middle cerebral artery flow velocity and blood pressure in patients with migraine: lack of autonomic control? *Stroke J Cereb Circ*. 2005 Sep;36(9):1886–90.
158. Lance JW, Lambert GA, Goadsby PJ, Duckworth JW. Brainstem influences on the cephalic circulation: experimental data from cat and monkey of relevance to the mechanism of migraine. *Headache*. 1983 Nov;23(6):258–65.
159. Goadsby PJ, Lambert GA, Lance JW. Differential effects on the internal and external carotid circulation of the monkey evoked by locus coeruleus stimulation. *Brain Res*. 1982 Oct 14;249(2):247–54.
160. Goadsby PJ, Duckworth JW. Low frequency stimulation of the locus coeruleus reduces regional cerebral blood flow in the spinalized cat. *Brain Res*. 1989 Jan 2;476(1):71–7.
161. Moulton EA, Becerra L, Johnson A, Burstein R, Borsook D. Altered Hypothalamic Functional Connectivity with Autonomic Circuits and the Locus Coeruleus in Migraine. *PLOS ONE*. 2014 avr;9(4):e95508.
162. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke J Cereb Circ*. 2006 Jul;37(7):1765–70.
163. Sen S, Androulakis XM, Duda V, Alonso A, Chen LY, Soliman EZ, et al. Migraine with visual aura is a risk factor for incident atrial fibrillation: A cohort study. *Neurology*. 2018 Dec 11;91(24):e2202–10.
164. Schulte LH, Peng K-P. Current understanding of premonitory networks in migraine: A window to attack generation. *Cephalalgia Int J Headache*. 2019 Nov;39(13):1720–7.
165. Miglis MG. Migraine and Autonomic Dysfunction: Which Is the Horse and Which Is the Jockey? *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Feb 23;22(3):19.

166. Koenig J, Williams DP, Kemp AH, Thayer JF. Vagally mediated heart rate variability in headache patients--a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia Int J Headache*. 2016 Mar;36(3):265–78.
167. Chen P-S, Chen LS, Fishbein MC, Lin S-F, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014 Apr 25;114(9):1500–15.
168. Oppenheimer S, Cechetto D. The Insular Cortex and the Regulation of Cardiac Function. *Compr Physiol*. 2016 Mar 15;6(2):1081–133.
169. Blumhardt LD, Smith PE, Owen L. Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. *Lancet Lond Engl*. 1986 May 10;1(8489):1051–6.
170. Garcia M, D’Giano C, Estellés S, Leiguarda R, Rabinowicz A. Ictal tachycardia: its discriminating potential between temporal and extratemporal seizure foci. *Seizure*. 2001 Sep;10(6):415–9.
171. van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jan;87(1):69–74.
172. Goldstein DS. The electrocardiogram in stroke: relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. *Stroke*. 1979 Jun;10(3):253–9.
173. Vingerhoets F, Bogousslavsky J, Regli F, Van Melle G. Atrial fibrillation after acute stroke. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):26–30.
174. González Toledo ME, Klein FR, Riccio PM, Cassará FP, Muñoz Giacomelli F, Racosta JM, et al. Atrial fibrillation detected after acute ischemic stroke: evidence supporting the neurogenic hypothesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2013 Nov;22(8):e486-491.
175. Prats-Sánchez L, Guisado-Alonso D, Painous C, Fayos F, Pascual-Goñi E, Delgado-Mederos R, et al. Insular damage, new-onset atrial fibrillation and outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2018 Mar;25(3):491–6.
176. Vassilopoulou S, Korompoki E, Tountopoulou A, Mitsikostas DD, Manios E, Georgiopoulos G, et al. Lateralization of Insular Ischemic Stroke is Not Associated With Any Stroke Clinical Outcomes: The Athens Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2020 Feb;29(2):104529.
177. Sykora M, Diedler J, Rupp A, Turcani P, Steiner T. Impaired baroreceptor reflex sensitivity in acute stroke is associated with insular involvement, but not with carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2009 Mar;40(3):737–42.
178. Tokgözoğlu SL, Batur MK, Topçuoglu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke*. 1999 Jul;30(7):1307–11.
179. Chouchou F, Mauguière F, Vallayer O, Catenoix H, Isnard J, Montavont A, et al. How the insula speaks to the heart: Cardiac responses to insular stimulation in humans. *Hum Brain Mapp*. 2019 Jun 15;40(9):2611–22.

180. Beissner F, Meissner K, Bär K-J, Napadow V. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2013 Jun 19;33(25):10503–11.
181. Ruiz Vargas E, Sörös P, Shoemaker JK, Hachinski V. Human cerebral circuitry related to cardiac control: A neuroimaging meta-analysis. *Ann Neurol*. 2016 May;79(5):709–16.
182. Valenza G, Sclocco R, Duggento A, Passamonti L, Napadow V, Barbieri R, et al. The central autonomic network at rest: Uncovering functional MRI correlates of time-varying autonomic outflow. *NeuroImage*. 2019 Aug 15;197:383–90.
183. Cauda F, D’Agata F, Sacco K, Duca S, Geminiani G, Vercelli A. Functional connectivity of the insula in the resting brain. *NeuroImage*. 2011 Mar 1;55(1):8–23.
184. Stankewitz A, May A. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology*. 2011 Aug 2;77(5):476–82.
185. Coppola G, Di Renzo A, Tinelli E, Di Lorenzo C, Scapeccia M, Parisi V, et al. Resting state connectivity between default mode network and insula encodes acute migraine headache. *Cephalalgia Int J Headache*. 2018 Apr;38(5):846–54.
186. Stankewitz A, Schulz E, May A. Neuronal correlates of impaired habituation in response to repeated trigemino-nociceptive but not to olfactory input in migraineurs: an fMRI study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2013 Mar;33(4):256–65.
187. Mathur VA, Moayed M, Keaser ML, Khan SA, Hubbard CS, Goyal M, et al. High Frequency Migraine Is Associated with Lower Acute Pain Sensitivity and Abnormal Insula Activity Related to Migraine Pain Intensity, Attack Frequency, and Pain Catastrophizing. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:489.
188. Xue T, Yuan K, Zhao L, Yu D, Zhao L, Dong T, et al. Intrinsic brain network abnormalities in migraines without aura revealed in resting-state fMRI. *PloS One*. 2012;7(12):e52927.
189. Lee J, Lin RL, Garcia RG, Kim J, Kim H, Loggia ML, et al. Reduced insula habituation associated with amplification of trigeminal brainstem input in migraine. *Cephalalgia Int J Headache*. 2017 Oct;37(11):1026–38.
190. Maleki N, Becerra L, Brawn J, Bigal M, Burstein R, Borsook D. Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine. *Cephalalgia Int J Headache*. 2012 Jun;32(8):607–20.
191. Schwedt TJ, Schlaggar BL, Mar S, Nolan T, Coalson RS, Nardos B, et al. Atypical resting-state functional connectivity of affective pain regions in chronic migraine. *Headache*. 2013 May;53(5):737–51.
192. Albrecht DS, Mainero C, Ichijo E, Ward N, Granziera C, Zürcher NR, et al. Imaging of neuroinflammation in migraine with aura: A [11C]PBR28 PET/MRI study. *Neurology*. 2019 Apr 23;92(17):e2038–50.

193. Borsook D, Veggeberg R, Erpelding N, Borra R, Linnman C, Burstein R, et al. The Insula: A 'Hub of Activity' in Migraine. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry*. 2016 Dec;22(6):632–52.
194. Fernandez B. Techniques adaptatives pour l'imagerie par résonance magnétique des organes en mouvement [Internet] [These de doctorat]. Nancy 1; 2010 [cited 2021 Sep 22]. Available from: <http://www.theses.fr/2010NAN10100>
195. Wakamatsu K, Tabuchi K, Ojika M, Zucca FA, Zecca L, Ito S. Norepinephrine and its metabolites are involved in the synthesis of neuromelanin derived from the locus coeruleus. *J Neurochem*. 2015 Nov;135(4):768–76.
196. Zecca L, Zucca FA, Wilms H, Sulzer D. Neuromelanin of the substantia nigra: a neuronal black hole with protective and toxic characteristics. *Trends Neurosci*. 2003 Nov 1;26(11):578–80.
197. Sulzer D, Cassidy C, Horga G, Kang UJ, Fahn S, Casella L, et al. Neuromelanin detection by magnetic resonance imaging (MRI) and its promise as a biomarker for Parkinson's disease. *NPJ Park Dis*. 2018 Apr 10;4:11.
198. Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, Takahashi J, Otsuka K, Tsuchiya K, et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2006 Jul 31;17(11):1215–8.
199. Betts MJ, Kirilina E, Otaduy MCG, Ivanov D, Acosta-Cabronero J, Callaghan MF, et al. Locus coeruleus imaging as a biomarker for noradrenergic dysfunction in neurodegenerative diseases. *Brain J Neurol*. 2019 Sep 1;142(9):2558–71.
200. Priovoulos N, Jacobs HIL, Ivanov D, Uludağ K, Verhey FRJ, Poser BA. High-resolution in vivo imaging of human locus coeruleus by magnetization transfer MRI at 3T and 7T. *NeuroImage*. 2018 Mar;168:427–36.
201. Watanabe T, Tan Z, Wang X, Martinez-Hernandez A, Frahm J. Magnetic resonance imaging of noradrenergic neurons. *Brain Struct Funct*. 2019 May;224(4):1609–25.
202. Keren NI, Lozar CT, Harris KC, Morgan PS, Eckert MA. In vivo mapping of the human locus coeruleus. *NeuroImage*. 2009;47:1261–7.
203. Keren NI, Taheri S, Vazey EM, Morgan PS, Granholm A-CE, Aston-Jones GS, et al. Histologic validation of locus coeruleus MRI contrast in post-mortem tissue. *NeuroImage*. 2015 Jun;113:235–45.
204. Shibata E. Age-related changes in locus ceruleus on neuromelanin magnetic resonance imaging at 3 Tesla. *Magn. Reson. Med Sci MRMS J Jpn Soc Magn Reson Med*. 2006;5:197–200.
205. Galgani A, Lombardo F, Della Latta D, Martini N, Bonuccelli U, Fornai F, et al. Locus Coeruleus Magnetic Resonance Imaging in Neurological Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(1):2.
206. Mather M. Higher locus coeruleus MRI contrast is associated with lower parasympathetic influence over heart rate variability. *NeuroImage*. 2017;150:329–35.

207. Sommerauer M, Fedorova TD, Hansen AK, Knudsen K, Otto M, Jeppesen J, et al. Evaluation of the noradrenergic system in Parkinson's disease: an 11C-MeNER PET and neuromelanin MRI study. *Brain J Neurol.* 2018 Feb 1;141(2):496–504.
208. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time Dependent Field Gradient. :6.
209. Mauconduit F. Imagerie cérébrale par résonance magnétique du tenseur de diffusion : de la modélisation à l'imagerie 3D haute résolution. Applications et 'fibre tracking' dans un modèle de schizophrénie chez la souris [Internet] [These de doctorat]. Grenoble; 2011 [cited 2021 Sep 23]. Available from: <http://www.theses.fr/2011GRENS040>
210. Clarisse P. Tractographie cérébrale par IRM de tenseur de diffusion : influence des paramètres d'acquisition et de la méthode de tractographie sur la reproductibilité et la plausibilité anatomique des résultats dans la perspective d'une application en routine clinique [Internet] [These de doctorat]. Toulouse 3; 2008 [cited 2021 Sep 22]. Available from: <http://www.theses.fr/2008TOU30071>
211. Rocca MA, Colombo B, Inglese M, Codella M, Comi G, Filippi M. A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of brain tissue from patients with migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Apr;74(4):501–3.
212. DaSilva AFM, Granziera C, Tuch DS, Snyder J, Vincent M, Hadjikhani N. Interictal alterations of the trigeminal somatosensory pathway and periaqueductal gray matter in migraine. *Neuroreport.* 2007 Mar 5;18(4):301–5.
213. Yu D, Yuan K, Qin W, Zhao L, Dong M, Liu P, et al. Axonal loss of white matter in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. *Cephalalgia Int J Headache.* 2013 Jan;33(1):34–42.
214. Yu D, Yuan K, Zhao L, Dong M, Liu P, Yang X, et al. White matter integrity affected by depressive symptoms in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. *NMR Biomed.* 2013 Sep;26(9):1103–12.
215. Planchuelo-Gómez Á, García-Azorín D, Guerrero ÁL, Aja-Fernández S, Rodríguez M, de Luis-García R. White matter changes in chronic and episodic migraine: a diffusion tensor imaging study. *J Headache Pain.* 2020 Jan 2;21(1):1.
216. Coppola G, Di Renzo A, Tinelli E, Petolicchio B, Di Lorenzo C, Parisi V, et al. Patients with chronic migraine without history of medication overuse are characterized by a peculiar white matter fiber bundle profile. *J Headache Pain.* 2020 Jul 18;21(1):92.
217. Neeb L, Bastian K, Villringer K, Gits HC, Israel H, Reuter U, et al. No microstructural white matter alterations in chronic and episodic migraineurs: a case-control diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Headache.* 2015 Feb;55(2):241–51.
218. Kattum Husøy A, Eikenes L, Håberg AK, Hagen K, Stovner LJ. Diffusion tensor imaging in middle-aged headache sufferers in the general population: a cross-sectional population-based imaging study in the Nord-Trøndelag health study (HUNT-MRI). *J Headache Pain.* 2019 Jul 10;20(1):78.

219. Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, Kruit MC, Schoonman GG, Ferrari MD, et al. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache*. 2008 Jul;48(7):1044–55.
220. Szabó N, Faragó P, Király A, Veréb D, Csete G, Tóth E, et al. Evidence for Plastic Processes in Migraine with Aura: A Diffusion Weighted MRI Study. *Front Neuroanat*. 2017;11:138.
221. Cole DM, Smith SM, Beckmann CF. Advances and Pitfalls in the Analysis and Interpretation of Resting-State fMRI Data. *Front Syst Neurosci*. 2010 Apr 6;4:8.
222. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon DK, Pickard JD. Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke J Cereb Circ*. 1996 Oct;27(10):1829–34.
223. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke J Cereb Circ*. 1992 May;23(5):668–73.
224. Nasr N, Czosnyka M, Pavy-Le Traon A, Custaud M-A, Liu X, Varsos GV, et al. Baroreflex and cerebral autoregulation are inversely correlated. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2014;78(10):2460–7.
225. Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A, et al. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension*. 1988 Aug;12(2):214–22.
226. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996 Mar;17(3):354–81.
227. Marsac J. [Heart rate variability: a cardiometabolic risk marker with public health implications]. *Bull Acad Natl Med*. 2013 Jan;197(1):175–86.
228. Borsook D, Burstein R. The enigma of the dorsolateral pons as a migraine generator. *Cephalalgia Int J Headache*. 2012 Aug;32(11):803–12.
229. Mather M, Joo Yoo H, Clewett DV, Lee T-H, Greening SG, Ponzio A, et al. Higher locus coeruleus MRI contrast is associated with lower parasympathetic influence over heart rate variability. *NeuroImage*. 2017 Apr 15;150:329–35.
230. Ehrminger M, Latimier A, Pyatigorskaya N, Garcia-Lorenzo D, Leu-Semenescu S, Vidailhet M, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain*. 2016 Feb 26;aww006.
231. Bianciardi M, Toschi N, Edlow BL, Eichner C, Setsompop K, Polimeni JR, et al. Toward an In Vivo Neuroimaging Template of Human Brainstem Nuclei of the Ascending Arousal, Autonomic, and Motor Systems. *Brain Connect*. 2015 Dec;5(10):597–607.

232. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*. 2006 Jul 15;31(4):1487–505.
233. Xie H, Zhang Q, Huo K, Liu R, Jian Z-J, Bian Y-T, et al. Association of white matter hyperintensities with migraine features and prognosis. *BMC Neurol*. 2018 Jul 2;18(1):93.
234. Petrušić I, Daković M, Kačar K, Mičić O, Zidverc-Trajković J. Migraine with aura and white matter tract changes. *Acta Neurol Belg*. 2018 Sep;118(3):485–91.
235. Arkink EB, Palm-Meinders IH, Koppen H, Milles J, van Lew B, Launer LJ, et al. Microstructural white matter changes preceding white matter hyperintensities in migraine. *Neurology*. 2019 Aug 13;93(7):e688–94.
236. Brickman AM, Guzman VA, Gonzalez-Castellon M, Razlighi Q, Gu Y, Narkhede A, et al. Cerebral autoregulation, beta amyloid, and white matter hyperintensities are interrelated. *Neurosci Lett*. 2015 Apr 10;592:54–8.
237. Liu J, Tseng BY, Khan MA, Tarumi T, Hill C, Mirshams N, et al. Individual variability of cerebral autoregulation, posterior cerebral circulation and white matter hyperintensity. *J Physiol*. 2016 Jun 1;594(11):3141–55.
238. Cheng C-Y, Cheng H-M, Chen S-P, Chung C-P, Lin Y-Y, Hu H-H, et al. White matter hyperintensities in migraine: Clinical significance and central pulsatile hemodynamic correlates. *Cephalalgia Int J Headache*. 2018 Jun;38(7):1225–36.
239. Hoogeveen ES, Arkink EB, van der Grond J, van Buchem MA, Ferrari MD, Terwindt GM, et al. MRI evaluation of the relationship between carotid artery endothelial shear stress and brain white matter lesions in migraine. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2020 May;40(5):1040–7.
240. Eikermann-Haerter K, Huang SY. White Matter Lesions in Migraine. *Am J Pathol*. 2021 Feb 24;S0002-9440(21)00073-0.
241. Lerebours F, Boulanouar K, Barège M, Denuelle M, Bonneville F, Payoux P, et al. Functional connectivity of hypothalamus in chronic migraine with medication overuse. *Cephalalgia Int J Headache*. 2019 Jun;39(7):892–9.
242. Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J, Cussans E, Ramnani N. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *NeuroImage*. 2009 May 15;46(1):39–46.
243. Kimmerly DS. A review of human neuroimaging investigations involved with central autonomic regulation of baroreflex-mediated cardiovascular control. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2017 Nov;207:10–21.
244. Macey PM, Ogren JA, Kumar R, Harper RM. Functional Imaging of Autonomic Regulation: Methods and Key Findings. *Front Neurosci*. 2015;9:513.
245. Nisimaru N, Okahara K, Yanai S. Cerebellar control of the cardiovascular responses during postural changes in conscious rabbits. *Neurosci Res*. 1998 Nov;32(3):267–71.

246. Henderson LA, Macey PM, Macey KE, Frysinger RC, Woo MA, Harper RK, et al. Brain responses associated with the Valsalva maneuver revealed by functional magnetic resonance imaging. *J Neurophysiol.* 2002 Dec;88(6):3477–86.
247. Beissner F, Meissner K, Bär K-J, Napadow V. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J Neurosci J Soc Neurosci.* 2013 Jun;19;33(25):10503–11.
248. Critchley HD, Corfield DR, Chandler MP, Mathias CJ, Dolan RJ. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *J Physiol.* 2000 Feb 15;523 Pt 1:259–70.
249. Baker J, Paturel JR, Kimpinski K. Cerebellar impairment during an orthostatic challenge in patients with neurogenic orthostatic hypotension. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2019 Jan;130(1):189–95.
250. Baker J, Kimpinski K. Evidence of Impaired Cerebellar Connectivity at Rest and During Autonomic Maneuvers in Patients with Autonomic Failure. *Cerebellum Lond Engl.* 2020 Feb;19(1):30–9.
251. Moulton EA, Schmahmann JD, Becerra L, Borsook D. The cerebellum and pain: passive integrator or active participator? *Brain Res Rev.* 2010 Oct 5;65(1):14–27.
252. Mehnert J, Schulte L, Timmann D, May A. Activity and connectivity of the cerebellum in trigeminal nociception. *NeuroImage.* 2017 Apr 15;150:112–8.
253. Mehnert J, May A. Functional and structural alterations in the migraine cerebellum. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2019 Apr;39(4):730–9.

11 ANNEXES

Cerebral autoregulation in migraine with aura: A case control study

Cephalalgia

0(0) 1–6

© International Headache Society 2018

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0333102418806861

journals.sagepub.com/home/cep



Cédric Gollion¹, Nathalie Nasr¹, Nelly Fabre¹, Michèle Barège¹,
Marc Kermorgant², Laurent Marquine³ and Vincent Larrue¹

Abstract

Background: Migraine with aura is independently associated with increased risk of ischemic stroke, especially in younger subjects. This association might be related to an impairment of cerebral autoregulation, which normally maintains cerebral blood flow independent of arterial blood pressure variations.

Methods: Patients aged 30–55, fulfilling ICHD-3 beta criteria for migraine with aura, were prospectively enrolled and compared with gender- and age-matched healthy controls without a history of migraine. Patients and controls with a history of stroke or any disease potentially impairing cerebral autoregulation were excluded. We assessed cerebral autoregulation with two different methods: Transfer function analysis, and the correlation coefficient index Mx. The transfer function phase and gain reflect responses of cerebral blood flow velocities to relatively fast fluctuations of arterial blood pressure, whereas Mx also reflects responses to slower arterial blood pressure fluctuations.

Results: A total of 22 migraine with aura patients (median age [IQR]: 39.5 [12.5] years) and 22 controls (39 [9.75] years) were included. Transfer function parameters and Mx were not different between patients and controls. However, Mx was inversely correlated with age in patients ($\rho = -0.567$, $p = 0.006$) and not in controls ($\rho = -0.084$, $p = 0.509$). Mx was also inversely correlated with migraine with aura duration ($\rho = -0.617$, $p = 0.002$), suggesting improvement of cerebral autoregulation efficiency with disease duration.

Conclusions: Cerebral autoregulation did not differ between patients and controls aged 30–55. However, cerebral autoregulation efficiency was strongly correlated with migraine with aura duration. Further studies in younger patients are needed to determine whether cerebral autoregulation is impaired early in the course of disease.

Trial Registration: NCT02708797.

Keywords

Cerebral autoregulation, migraine with aura, stroke risk, transcranial Doppler

Date received: 11 June 2018; revised: 22 August 2018; accepted: 16 September 2018

Introduction

Migraine with aura (MA) is associated with increased risk of ischemic stroke, especially in women and under the age of 45 (1,2). The risk is more pronounced in smokers and in women currently using oral contraceptives. The mechanisms that might account for this association have been of considerable interest. They include, but are not limited to, cerebral hypoperfusion during cortical spreading depression, hypercoagulability, endothelial dysfunction, higher prevalence of patent foramen ovale and interatrial septal aneurysm, and higher incidence of cervical artery dissection (1,3–5). Impairment of cerebral autoregulation (CA) is another possible mechanism that might render MA patients more vulnerable to cerebral ischemia. CA has been the subject of only a few

studies in MA patients, with variable findings that may possibly be explained by differences in age of studied populations and in methods used to assess CA (6–8).

¹Department of Neurology, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France

²UMR Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale 1048, Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Toulouse, France

³Clinical Investigation Centre, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France

Corresponding author:

Cédric Gollion, Département de neurologie, Hôpital Pierre Paul Riquet, Place du Dr Baylac, 31059 Toulouse Cedex 9, France.

Email: gollion.c@chu-toulouse.fr

In the present study, we compared CA in MA patients with healthy volunteers. CA was assessed from spontaneous oscillations of arterial blood pressure (ABP) and cerebral blood flow velocities both in time and frequency domains. Furthermore, we explored the relationship of CA efficiency with age and duration of MA.

Methods

Population

MA patients aged 30–55 were prospectively recruited at the headache outpatient clinic of a university hospital from May 2016 to June 2017. Healthy volunteers without history of migraine, and matched with patients for age and sex, were recruited among the population of the same geographical area. MA, or the absence of migraine history, was confirmed by a trained neurologist using the ICHD III criteria (9).

Patients and controls were free from any previous cardiac or neurological disease (except MA in patients). Patients and controls with any condition potentially disturbing CA (e.g. uncontrolled hypertension, diabetes, sleep apnea syndrome, carotid stenosis) or taking any treatment interacting with cerebral autoregulation (e.g. calcium inhibitors) were not included. MA patients treated with beta blockers were included after a washout period of 72 hours. MA patients had to be free of headache and triptan consumption for at least 8 days before inclusion. All participants were asked to avoid coffee, tea and tobacco during the 24 hours before CA assessment.

Data collected in MA patients included age at migraine onset and aura onset, frequency of migraine attacks in the past 12 months, type of aura (visual, sensory, aphasic or other), duration of aura, and frequency of aura among all migraine attacks.

All patients and controls underwent a carotid and transcranial color-coded ultrasonography examination before CA assessment (IU 22, Philips). Patients without sufficient acoustic temporal bone window or with carotid stenosis of more than 50% were excluded.

Assessment of cerebral autoregulation (CA)

CA was assessed using transcranial Doppler (TCD, Looki 2 TC, Atys Medical) in the supine position, in a temperature-controlled, quiet room, at least one hour after the last meal.

Flow velocity (FV) of the right middle cerebral artery was continuously monitored for 30 minutes at a depth of 50–55 mm, using a 2 MHz probe maintained with a headframe.

Continuous monitoring of arterial blood pressure (ABP) was achieved using a finger plethysmograph

(Nexfin, BNEYE). FV and ABP signals were synchronized.

The end-tidal carbon dioxide concentration was measured with a Capnostream 20 (Oribon Medical).

We assessed CA from spontaneous oscillations in FV and ABP using two methods: The mean flow index (Mx), and transfer function analysis (TFA).

Mx is a time-domain evaluation of CA, based on a measure of correlation between mean ABP (MABP) and mean FV (MFV) signals. With efficient CA, Mx will tend to be close to 0, whereas impaired CA will manifest as an increase of Mx toward $Mx=1$. An Mx value of 0.3 has been proposed as a threshold for disturbed autoregulation (10,11).

Assessment of CA in the frequency domain with TFA is based on the assumption that CA can be modeled as a linear high-pass filter, allowing rapid changes in ABP to be transmitted to FV, but dampening lower-frequency changes. Three parameters are used to evaluate CA: Coherence, gain and phase. The coherence reflects the degree of linear correlation between the ABP and FV signals. If the coherence is low, there is a degree of non-linearity in the relationship between ABP and FV, and the estimations of gain and phase are not reliable (12). The gain reflects the quantity of ABP variation transmitted to FV. A low gain suggests an efficient CA, whereas impaired CA results in a high gain. The phase measures the delay between the ABP and FV signals. Intact CA is associated with a positive phase shift between FV and ABP. Impaired CA results in a reduced phase shift.

Mx was evaluated using the ICM+ software (University of Cambridge, UK). MAP and MFV values were averaged at 10-second intervals. A Pearson's correlation coefficient was computed using 30 consecutive 10-second intervals. Mx was obtained by averaging the results for each recording session. Sx and Dx were similarly extracted from the systolic and diastolic values of FV and ABP, respectively (13).

TFA was performed using the Notocord software (Notocord Systems, France) (14,15) over a period of 10 minutes with six consecutive 100-second data segments. A Hann window was used to correct the spectral leakage. A Fourier transform was carried out on six successive windows with Welch's analysis. We assessed CA using the coherence, gain and phase between MFV and MABP signals in the very low frequency (VLF, 0.02 Hz to 0.07 Hz), low frequency (LF, 0.07 to 0.2 Hz), and high frequency (HF, 0.2 to 0.5 Hz) bandwidths. We considered that a coherence <0.29 reflected an insufficient linear correlation of the signals to allow assessment of CA (16).

Assessment of cerebrovascular reactivity

Cerebrovascular reactivity was evaluated with a voluntary breath holding test of 30 seconds. Apnea was performed after a normal inspiration and was not preceded by hyperventilation or accompanied by a Valsalva maneuver. The quality of apnea was controlled by a sensor of carbon dioxide pressure in the exhaled air at the end of apnea (Capnostream device, Covidien – Medtronic). The cerebrovascular reactivity was calculated as the increase in percentage of basal FV using the value of FV immediately after rebreathing.

Statistical analysis

Given the paucity of previous data on CA in migraine, the present study was exploratory. Statistics were carried out with the R software 3.2.5 using non-parametric tests. Results were expressed as median with interquartile ranges (IQR) or percentages. Continuous variables were compared with the Wilcoxon test and qualitative variables with Fisher's exact test. Correlations were tested using the Spearman rank correlation coefficient. Differences and correlations were considered as statistically significant when $p < 0.05$.

Ethics

The study was approved by the local institutional Ethics Committee (Comité de protection des personnes Sud-Ouest I). All participants gave written informed consent.

The study was registered on Clinicaltrials.gov (number of registration: NCT02708797).

Results

Population

Forty-six subjects were included (23 in each group). A man in the MA group and a woman in the control group were secondarily excluded because of an insufficient temporal bone acoustic window. The median age (IQR) was 39.5 years (12.5) in the MA group, and 39 years (9.75) in the control group. A total of 18 (81.8%) patients and 17 (77.3%) controls were women. Other characteristics of patients/controls are listed in Table 1.

The main characteristics of migraine are presented in Table 2. The aura was visual in all patients, sensory in nine, and aphasic in eight.

Six patients with migraine had preventive treatment: Beta blockers for two, interrupted for 4 days (propranolol) and 6 days (metoprolol) before inclusion; oxetorone, topiramate, sodium valproate and the valpromide-aspirin combination for the remaining four subjects.

Table 1. Characteristics of patients and controls.

	Patients (n = 22)	Controls (n = 22)
Age, years	39.5 (12.5)	39 (9.75)
Women	18 (81.8%)	17 (77.3%)
BMI, kg/m ²	22.47 (6.38)	25.21 (7.66)
Hypertension	0 (0%)	1 (4.5%)
Diabetes	0 (0%)	0 (0%)
Hypercholesterolemia	0 (0%)	0 (0%)
Tobacco use	8 (36.4%)	3 (13.6%)
MABP, mmHg	84.17 (12.42)	88.67 (12.50)
HR, /mn	72 (10.75)	67.5 (9.25)
EtCO ₂ , mmHg	36.5 (3)	37.5 (2.75)
MFV, cm/s	66.0 (13.5)	58.0 (17.9)

IQR: interquartile range; BMI: body mass index; EtCO₂: end-tidal carbon dioxide; HR: heart rate; MABP: mean arterial blood pressure; MFV: mean flow velocity. Values in parentheses are IQR or percentages.

Table 2. Characteristics of migraine.

Characteristics of migraine (n = 22)	Median (IQR)	Min	Max
Age at first migraine attack, years	15 (7.5)	4	31
Duration of migraine, years	24 (13)	5	37
Age at first MA attack, years	16 (14)	4	40
Duration of disease since the first aura, years	21 (16.5)	1	37
Annual frequency of migraine attacks	13.5 (17)	2	80
Percentage of MA attacks	100 (50)	10	100
Duration of aura, min	45 (38.7)	15	145
Time since last migraine attack, days	18.5 (30.7)	8	198

Cerebral autoregulation

Results of the CA assessment are summarized in Table 3. Mx, Sx, and Dx indices were measured over 1229 (39.0) seconds and 1262 (93.5) seconds in patients and controls, respectively. No significant difference in CA was found between patients and controls using Mx ($p = 0.58$), Dx ($p = 0.94$), or Sx ($p = 0.48$).

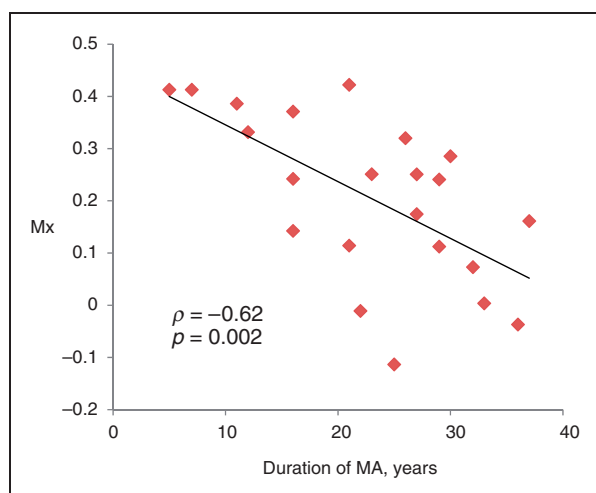
The TFA method did not show any difference in ABP power, FV power, coherence, gain, and phase between patients and controls in any frequency bandwidth.

Cerebrovascular reactivity

The breath holding test showed similar cerebrovascular reactivity in patients and in controls: 37.1 % (0.21) and 36.3% (0.13), respectively ($p = 0.57$).

Table 3. CA in MA patients and controls. Values are medians (IQR).

	Patients (n = 22)	Controls (n = 22)	p-value
Mx	0.24 (0.22)	0.26 (0.13)	0.58
Sx	0.07 (0.21)	0.1 (0.25)	0.48
Dx	0.27 (0.20)	0.27 (0.18)	0.94
VLF			
MABP power, mmHg ²	4.58 (6.67)	6.00 (6.55)	0.62
MFV power, cm ² .s ⁻²	4.54 (2.43)	6.36 (6.83)	0.43
Coherence	0.36 (0.20)	0.41 (0.16)	0.34
Gain, cm/s/mmHg	0.70 (0.44)	0.77 (0.49)	0.30
Phase, rad	0.92 (0.88)	0.95 (0.68)	0.77
FLF			
MABP power, mmHg ²	2.97 (2.64)	3.07 (1.07)	0.86
MFV power, cm ² .s ⁻²	2.20 (1.78)	2.09 (1.62)	0.54
Coherence	0.74 (0.17)	0.65 (0.16)	0.10
Gain, cm/s/mmHg	0.94 (0.29)	1.00 (0.40)	0.51
Phase, rad	0.81 (0.31)	0.88 (0.43)	0.20
HLF			
MABP power, mmHg ²	0.56 (0.63)	0.39 (0.34)	0.18
MFV power, cm ² .s ⁻²	0.54 (0.52)	0.35 (0.45)	0.31
Coherence	0.59 (0.29)	0.62 (0.22)	0.94
Gain, cm/s/mmHg	0.72 (0.29)	0.72 (0.34)	0.45
Phase, rad	0.81 (0.20)	0.85 (0.24)	0.85

**Figure 1.** Correlation of Mx with duration of MA.

Correlation of CA with age and migraine duration. A negative correlation was found between Mx and age in MA patients ($\rho = -0.567$, $p = 0.006$), but not in controls ($\rho = -0.084$, $p = 0.509$). There was also a strong negative correlation between Mx and the duration of MA ($\rho = -0.617$, $p = 0.002$) (Figure 1). A similar correlation was found with Dx ($\rho = -0.491$, $p = 0.020$) but not with

Sx ($\rho = -0.053$, $p = 0.814$). Those correlations were not found with TFA.

The frequency of migraine attacks, and time since the last attack, were not correlated with CA (data not shown).

Discussion

This study did not show any difference between MA patients and healthy volunteers for CA efficiency both in time and frequency domains. We found, however, a correlation between the duration of MA and CA efficiency in the time domain.

Only a few previous case-control studies have analyzed CA in migraine with variable findings. In a study assessing CA in the frequency domain in 33 healthy controls (mean age \pm SD: 36 ± 13 years) and in 22 patients with migraine (mean age: 39 ± 7 years), including 12 MA patients, large differences were found between patients and controls. The usual phase lead of cerebral blood flow velocity (CBFV) over ABP was absent in patients, indicating lack of CA; but, surprisingly, the gain between CBFV and ABP was reduced to almost zero in patients, suggesting efficient CA. These discrepant results may possibly be explained by some methodological reasons, because the spectral power density of ABP and CBFV were much higher in patients compared with controls (6). In another study assessing CA in time and frequency domains in middle-aged subjects, no differences were found between 19 migraineurs (mean age: 54 ± 16 years) and 75 non-migraineurs (mean age: 59 ± 13.1 years) (7). A subsequent study by the same group in younger subjects (mean age: 28.7 ± 7.2 years), including 17 MA patients, 17 patients with migraine without aura and 35 healthy volunteers, showed that MA was associated with less efficient CA in the time domain (Dx), but not in the frequency domain (8). CA of patients with migraine without aura was not different from controls. We could not confirm a less efficient CA in MA patients either in the time or frequency domain. However, we found a strong correlation between age and CA efficiency in MA patients and not in controls. There was also a highly significant correlation between MA duration and CA efficiency among patients. These correlations were found with CA assessed in the time but not in the frequency domain. It should be noted that the 22 MA patients from the present study (mean age: 39.5 ± 12.5 years) were 10 years older than those included in the previous study demonstrating less efficient CA in MA patients.

Taken together, these findings suggest a transient impairment of CA in MA with less efficient CA early in the course of disease or in younger patients, subsequently improving in older patients. We acknowledge that this hypothesis has to be confirmed by further studies in

young subjects. It is, however, consistent with the observation that the risk of stroke associated with MA is greater in younger subjects (1) and during the short term after diagnosis of MA than the long term (17,18), as well as with the lack of additional silent brain infarcts among MA patients from the CAMERA study reevaluated 9 years after baseline MRI (19).

Interestingly, the previously reported reduced efficiency of CA in young MA patients and the correlation of CA with MA duration in the present study were noted only in the time domain and not in the frequency domain. It is likely that time-domain and frequency-domain methods reflect different aspects of CA. In particular, Mx and Dx describe slower components of CA than those assessed with TFA. In the present study, the frequency of slower waves analyzed by TFA was 0.02 Hz, corresponding with a period of 50 s, while Mx analyzed correlation of signals over 300 s. Previous work in the setting of traumatic brain injury showed that such differences were clinically relevant as MX, but not TFA, correlated with the patients' outcome (20).

The strengths of this study are its prospective design, with the inclusion of MA patients and healthy volunteers matched for age and gender, and the use of two different validated methods for CA assessment. Patients were evaluated away from any headache period, making changes related to migraine attack unlikely. Its main limitations are the small sample size, although the number of included MA patients was greater than in previous similar studies, and the lack of inclusion of patients younger than 30. Although the medications possibly interfering with CA were interrupted several days before assessment, we cannot exclude a residual effect of beta blockers in two MA patients treated with these drugs.

Conclusion

CA did not differ between MA patients and controls aged 30–55. However, CA efficiency was strongly correlated with MA duration. Further studies in younger subjects are needed to determine whether CA is impaired early in the course of disease.

Clinical implications

- This study showed no difference in CA between MA patients aged 30–55 and healthy controls.
- There was, however, a strong correlation between CA efficiency and MA duration.
- Further clinical research is warranted in younger MA patients to determine whether CA is impaired early in the course of disease.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Kurth T, Chabriat H and Boussier M-G. Migraine and stroke: A complex association with clinical implications. *Lancet Neurol* 2012; 11: 92–100.
2. Hu X, Zhou Y, Zhao H, et al. Migraine and the risk of stroke: An updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Neurol Sci* 2017; 38: 33–40.
3. Snijder RJR, Luermans JGLM, de Heij AH, et al. Patent foramen ovale with atrial septal aneurysm is strongly associated with migraine with aura: A large observational study. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: 1–7.
4. Rist PM, Diener H-C, Kurth T, et al. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2011; 31: 886–896.
5. Tietjen GE and Collins SA. Hypercoagulability and migraine. *Headache* 2018; 58: 173–183.
6. Müller M and Marziniak M. The linear behavior of the system middle cerebral artery flow velocity and blood pressure in patients with migraine: Lack of autonomic control? *Stroke* 2005; 36: 1886–1890.
7. Reinhard M, Wehrle-Wieland E, Roth M, et al. Preserved dynamic cerebral autoregulation in the middle cerebral artery among persons with migraine. *Exp Brain Res* 2007; 180: 517–523.
8. Reinhard M, Schork J, Allignol A, et al. Cerebellar and cerebral autoregulation in migraine. *Stroke* 2012; 43: 987–993.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
10. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, et al. Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke* 1996; 27: 1829–1834.
11. Lang EW, Mehdorn HM, Dorsch NWC, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation: A validation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 583–586.
12. Zhang R, Zuckerman JH, Giller CA, et al. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Am J Physiol* 1998; 274: H233–H241.

13. Reinhard M, Roth M, Müller T, et al. Cerebral autoregulation in carotid artery occlusive disease assessed from spontaneous blood pressure fluctuations by the correlation coefficient index. *Stroke* 2003; 34: 2138–2144.
14. Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, et al. The different effects of midazolam and propofol sedation on dynamic cerebral autoregulation. *Anesth Analg* 2010; 111: 1279–1284.
15. Kermorgant M, Leca F, Nasr N, et al. Impacts of simulated weightlessness by dry immersion on optic nerve sheath diameter and cerebral autoregulation. *Front Physiol*, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2017.00780/full> (2017, accessed 21 March 2018)).
16. Claassen JA, den Abeelen ASM, Simpson DM, et al. (CARNet); on behalf of the international CARN. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: A white paper from the International Cerebral Autoregulation Research Network. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36: 665–680.
17. Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018; 360: k96.
18. MacClellan LR, Giles W, Cole J, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: The stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007; 38: 2438–2445.
19. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, et al. Structural brain changes in migraine. *JAMA* 2012; 308: 1889–1897.
20. Liu X, Czosnyka M, Donnelly J, et al. Comparison of frequency and time domain methods of assessment of cerebral autoregulation in traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35: 248–256.

Research Submissions

Neuromelanin Locus Coeruleus MRI Contrast in Migraine With Aura

Cédric Gollion, MD; Germain Arribarat, PhD; Jean-Bernard Ruidavets, MD, PhD; Nelly Fabre, MD; Michèle Barège, MD; Fabrice Bonneville, MD, PhD; Vincent Larrue[#], MD, PhD; Patrice Peran[#], PhD

Introduction.—The locus coeruleus (LC) is one of the brainstem nuclei that may be activated during migraine attack. As LC contains neuromelanin, a by-product of norepinephrine synthesis, it can be delineated in vivo using neuromelanin sensitive magnetic resonance imaging (MRI). The neuromelanin content in LC has been suggested to reflect previous LC activation. We investigated LC MRI contrast in patients with migraine with aura (MWA) and its correlation with migraine features.

Methods.—This matched cohort study compared 23 MWA patients aged 30-55 and without comorbidity, to 23 sex- and age-matched healthy controls. The study was conducted in a University Hospital. LC contrast was measured with T1 neuromelanin-sensitive-weighted 3T MRI. Voxels were manually selected by 2 independent researchers and comparison was made twice using intersection and union of the voxels selected by the 2 observers.

Results.—No difference was found in neuromelanin LC contrast between MWA patients and controls with both the INTER method (0.224 ± 0.042 vs 0.228 ± 0.048 ; difference: 0.0001 (95%CI: -0.032 to 0.026), $P = .799$) and UNION method (0.218 ± 0.043 vs 0.222 ± 0.047 ; difference: -0.0012 (95%CI: -0.031 to 0.026), $P = .775$). Global LC volume was also similar between the 2 groups with INTER method (15.087 ± 3.965 vs 13.739 ± 3.583 ; difference: 2 (95%CI: -1 to 4), $P = .233$) and UNION method (17.522 ± 4.440 vs 16.087 ± 4.274 ; difference: 1 (95%CI: -2 to 4), $P = .270$). Moreover, no correlations were found between neuromelanin LC contrast and migraine features (duration of migraine and frequency of attacks).

Conclusion.—These negative findings do not support the use of neuromelanin LC contrast as a biomarker of MA.

Key words: migraine with aura, coeruleus, neuromelanin, magnetic resonance imaging

(Headache 2020;0:1-9)

INTRODUCTION

Neuroimaging studies with PET or fMRI during migraine attack have shown an area of activation in the dorsal rostral brainstem.¹⁻⁴ Moreover, a study using voxel-based morphometry in patients with migraine with aura (MA) showed increased gray matter density in the dorso-lateral pons suggesting permanent

structural changes.⁵ However, the dorsolateral pons encompasses several gray matter nuclei, and the limited resolution of neuroimaging approaches precludes any precise identification of activated/modified structures.⁶

The locus coeruleus (LC) is one of the brainstem nuclei of the dorsolateral upper pontine region that could be involved in the migraine pathophysiology.⁷

From the Department of Neurology, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France (C. Gollion, N. Fabre, M. Barège, and V. Larrue); ToNIC, Toulouse NeuroImaging Center, University of Toulouse, Inserm, UPS, Toulouse, France (C. Gollion, G. Arribarat, F. Bonneville, and P. Peran); UMR1027, INSERM, Université Paul Sabatier Toulouse III, Toulouse, France (J.-B. Ruidavets); Department of Neuroradiology, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France (F. Bonneville).

Address all correspondence to C. Gollion, Département de neurologie, Hôpital Pierre Paul Riquet, Place du Dr Baylac, 31059 Toulouse Cedex 9, France, email: gollion.c@chu-toulouse.fr

Accepted for publication December 26, 2019.

The LC is the principal site of norepinephrine synthesis in the brain and highly contributes to the adrenergic regulation of brain. The LC has connections with widespread areas of the brain and spinal cord.⁸ It plays a role in several functions that can be disrupted during migraine attack.⁷ The LC has an anti-nociceptive function mediated by innervation of the sensory trigeminal nucleus and of sensory neurons in the dorsal horn of the spinal cord. It also plays a role in arousal, focused attention, sleep behavior, and autonomic activity.⁹

In addition, when stimulated in animal studies, LC produces cerebral vasoconstriction and a reduction in cerebral blood flow.¹⁰ These effects are mediated by noradrenergic projections to the cerebral cortex terminating in close apposition to small intra-parenchymal arterioles and capillaries.¹¹ The reduction in the cerebral blood flow is maximal in the occipital cortex, an area where blood flow changes occurring during migraine aura begin.^{12,13}

LC neurons contain neuromelanin, a pigmented polymer produced during norepinephrine oxidation.¹⁴ LC is invisible on conventional MRI. However, LC can be revealed using a neuromelanin sensitive MRI sequence as bright white spots in the upper pontine tegmentum. The elevated contrast of LC relative to surrounding tissue on MRI corresponds well to neuromelanin location and norepinephrine neurons in histological analysis.¹⁵ It is still debated whether the hyperintensity is induced by the neuromelanin itself or the intracellular water proton density in LC.^{16,17} The signal intensity of LC in healthy subjects varies with age. It gradually increases up to 60 years and gradually decreases in the elderly.¹⁸ It is thus speculated that neuromelanin accumulation in LC or the intracellular volume of LC, as measured by MRI, may reflect previous LC activity in young- and middle-aged subjects. In contrast, the decrease of LC signal intensity beyond 60 years of age is interpreted as a result of neuronal loss.

The primary objective of the present study was to compare the neuromelanin LC contrast in young MWA patients with healthy controls. We postulated that repeated activation of LC in MWA patients would result in an accumulation of neuromelanin and an increased

LC contrast. A secondary objective was to explore the correlations between neuromelanin LC contrast and clinical features of MA.

MATERIALS AND METHODS

Population.—In this matched cohort study, MWA patients aged 30-55 were prospectively recruited at the headache outpatient clinic of the University Hospital of Toulouse from May 2016 to June 2017. Healthy volunteers without history of migraine and matched with patients for age (± 3 years) and sex, were recruited among the population of the same geographical area. MWA or the absence of migraine history was confirmed by a trained neurologist using the ICHD III criteria.¹⁹ Patients and controls were free from any previous neurological disease (except MWA in patients) and their clinical examination was normal. Age above 30 years was supposed to ensure enough contrast on MRI and sufficient migraine duration to expect any difference between the 2 groups. Age before 55 years was chosen to prevent any difference linked to neurodegenerative disease. As the study was exploratory, no statistical power calculation was conducted prior to the study. The sample size was based on a previous study reporting a difference in the dorsal pons gray matter density in MWA patients.⁵

Patients were examined using a 3T MR imager (Philips Achieva 3T 32-channel). All MRI were interpreted by a senior neuroradiologist. Patients were excluded in case of abnormal MRI examination except non-confluent deep white matter T2 hypersignals.

MWA patients had to be free of headache for at least 8 days before inclusion. Data collected in MWA patients included age at migraine onset and aura onset, frequency of migraine attacks in the past 12 months, type of aura (visual, sensory, aphasic, or other), duration of aura, frequency of aura among all migraine attacks, and preventive treatment.

Magnetic Resonance Imaging (MRI).—*Acquisition.*—All participants underwent the same MRI protocol (Philips Achieva 3T 32-channel) including whole brain T1-weighted images (echo time/repetition time = 3.7/8.1 ms, flip angle 8°, voxel size

Conflict of Interest: None

[#]These authors contributed equally to this work.

$1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, field of view $240 \times 240 \times 170 \text{ mm}^3$), whole brain T2-weighted images (echo time/repetition time = 363/2500 ms, voxel size $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, field of view $240 \times 240 \times 170 \text{ mm}^3$), FLAIR sequences (echo time/repetition time = 337/8000 ms, inversion time = 2400 ms, voxel size $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, field of view $240 \times 240 \times 170 \text{ mm}^3$), and neuromelanin-sensitive-weighted using T1-weighted spin echo sequences following parameters used in a previous study of Keren et al: echo time/repetition time = 14/600 ms, voxel size $0.4 \times 0.4 \times 3 \text{ mm}^3$, field of view $230 \times 201.25 \times 30 \text{ mm}^3$, NSA 9. The acquisition volume was placed on a mid-sagittal slice of a survey scan. No gap separated the ten 3 mm-thick axial sections.¹⁵

Post-Processing.—Two researchers independently delineated the right and left LC of each participant after a training period and without knowledge of patient/control identification. The voxels corresponding to LC were selected on the neuromelanin-sensitive-weighted images using MRICron software. The axial slice where LC had the highest intensity was identified, usually from 6 to 9 mm above the inferior colliculus.¹⁵ The highest connected voxels were visually selected and hand-drawn on the same slice and adjacent slices without predetermined limitation of the voxel number. An example of segmentation is presented in Figure 1. The volume of LC was defined by the total volume of selected voxels. The intensity of LC was defined as the mean intensity of selected voxels.

We controlled the signal noise with a spheric reference Volume of interest (VOI) in the right and left pons (Fig. 1). The size of this VOI was 1123 voxels. We used the following formula to calculate the right, left, and average LC contrast-to-noise ratio: $(LC_{\text{intensity}} - PONS_{\text{intensity}})/PONS_{\text{intensity}}$ ¹⁸

LC contrast and volume were computed in each patient/control with 2 methods, using the voxels on which both observers agreed (intersection method “INTER”), or the sum of voxels selected by each observer (union method “UNION”).

Statistical Analysis.—Qualitative and continuous variables are presented as percentages and arithmetic means or medians with their corresponding standard deviation or interquartile range. The Chi-squared test was used to compare the distribution of qualitative variables between groups defined by MWA or control

status and the Fisher exact test when necessary. Contrast and volume are interval variables compared between group using an independent *t*-test and summarized using mean \pm SD. Differences between groups were also estimated using the nonparametric Hodges–Lehman estimator and 95% confidence intervals. The null hypothesis was that there was no difference in LC contrast between MWA patients and controls. To assess reliability and interobserver agreement of MRI analysis, intra-class correlation coefficients (ICC) calculation was performed. ICC values were classified by using the following criteria: poor: 0-0.39; fair: 0.40-0.59; good: 0.60-0.74; and excellent: 0.75-1.0. Correlations were evaluated with the Spearman correlation coefficient. Statistical analyses were carried out using the statistical SAS software package (SAS 9.4 Institute, Cary, NC). All tests were bilateral and considered significant at the .05 level. Presented results are from primary analysis of data.

Ethics.—The study was approved by the local institutional Ethics Committee (Comité de protection des personnes Sud-Ouest I). All participants gave written informed consent. Trial Registration: NCT02708797.

RESULTS

Forty-six subjects were included (23 in each group). The median age (IQR) was 40 years¹² in the MWA group, and 41 years (10.5) in the control group. A total of 36 (78.3%) patients and controls were women. The 2 groups were similar for body mass index, blood pressure, and tobacco use. No patient/control had history of diabetes or hypercholesterolemia (Table 1). There was no missing data.

The main characteristics of MWA are presented in Table 2. The aura was visual in all patients, sensory in 9, and aphasic in 9. Six patients with MWA had a preventive treatment: beta-blockers for 2 of them, oxetorone, topiramate, sodium valproate, and the valpromide-aspirin combination for the remaining 4 subjects.

Locus Coeruleus.—Intra-class correlation coefficients (ICCs), used as measures of inter-rater agreement, were 0.986 [0.975-0.992] for right LC contrast and 0.988 [0.977-0.993] for left LC contrast. ICC between volumes of these VOI were 0.864 [0.757-0.924] for right LC and 0.894 [0.816-0.939] for left LC.

Mean LC contrast was similar between MWA and healthy controls (HC) with both the INTER method

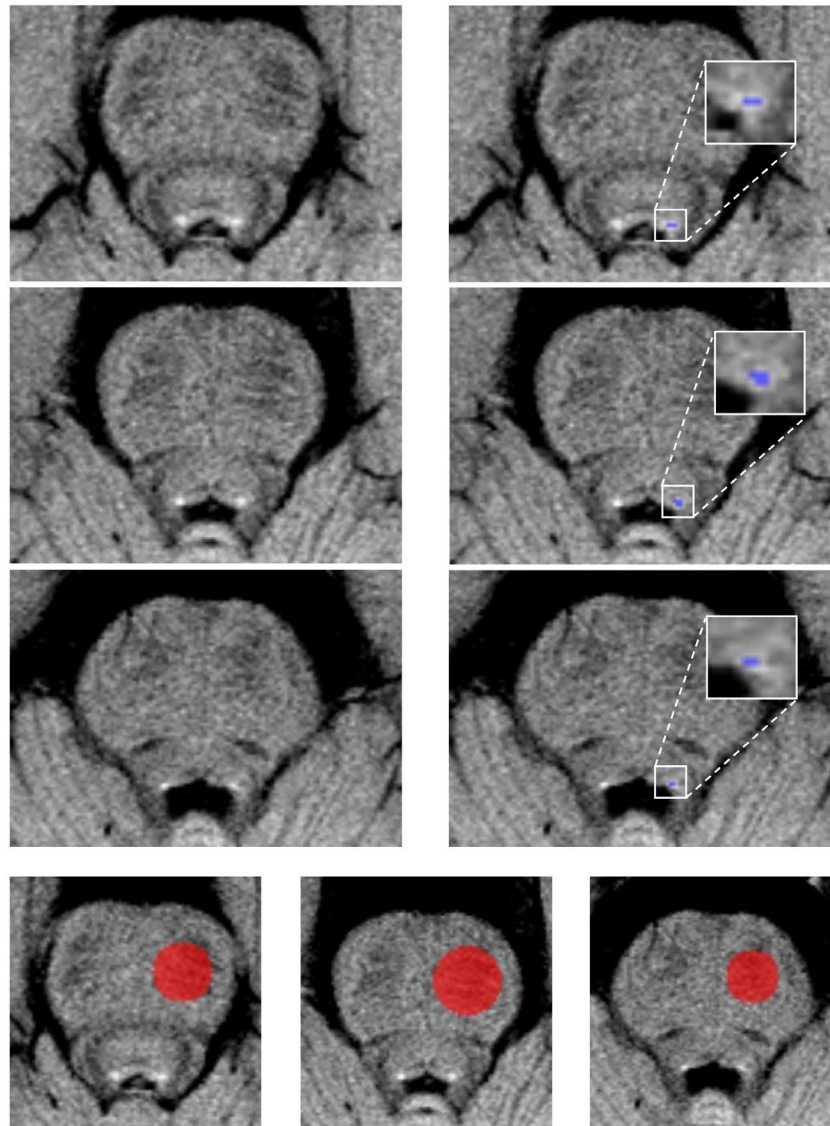


Fig. 1.—Example of right locus coeruleus (LC) voxel selection (blue). Reference Volume of interest (VOI) in right pons (red).

(0.224 ± 0.042 vs 0.228 ± 0.048 ; difference: 0.0001 (95%CI: -0.032 to 0.026), $P = .799$) and UNION method (0.218 ± 0.043 vs 0.222 ± 0.047 ; difference: -0.0012 (95%CI: -0.031 to 0.026), $P = .775$). No difference of LC contrast was found when considering only right or left LC.

Global LC volume was also similar between the 2 groups with INTER method (15.087 ± 3.965 vs 13.739 ± 3.583 ; difference: 2 (95%CI: -1 to 4), $P = .233$) and UNION method (17.522 ± 4.440 vs 16.087 ± 4.274 ; difference: 1 (95%CI: -2 to 4), $P = .270$). No difference

of LC volume was found when considering only right or left LC (Table 3 and Fig. 2).

Correlation Between Clinical Features of MWA and Neuromelanin LC Contrast.—We explored the correlations between mean LC contrast (INTER and UNION methods) and several markers of migraine activity including duration of migraine, frequency of migraine attack in the last 12 months, and the product of duration of migraine and attack frequency.

Mean LC contrast was correlated neither to duration of migraine (INTER: $\rho = -0.138$, $P = .531$;

Table 1.—Characteristics of Patients and Controls

	Patients (n = 23)	Controls (n = 23)
Age, median (IQR), years	40 (12.0)	41 (10.5)
Women (%)	18 (78.3)	18 (78.3)
BMI, median (IQR), kg/m ²	22.8 (6.2)	22.6 (7.6)
Hypertension (%)	0 (0)	1 (4.3)
Diabetes (%)	0 (0)	0 (0)
Hypercholesterolemia (%)	0 (0)	0 (0)
Tobacco use (%)	8 (34.8)	4 (17.4)

IQR = interquartile range.

Table 2.—Characteristics of MA

Characteristics of MWA (n = 23)	Median (IQR)	Min	Max
Age at first migraine attack, years	15 (7)	4	31
Duration of migraine, years	25 (13.5)	5	37
Age at first MWA attack, years	15 (14.5)	4	40
Duration of disease since the first aura, years	21 (17.5)	1	37
Annual frequency of migraine attacks	12 (16)	2	80
Percentage of MWA attacks	100 (50)	10	100
Duration of aura, minutes	45 (37.5)	15	145
Time since last migraine attack, days	19 (28.5)	8	198

UNION: $\rho = -0.170$, $P = .437$) nor frequency of migraine attack (INTER: $\rho = 0.076$, $P = .730$; UNION: $\rho = 0.064$; $P = .771$) and the product of duration of migraine and attack frequency (INTER: $\rho = -0.069$, $P = .754$; UNION: $\rho = -0.089$; $P = .685$).

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study comparing neuromelanin LC contrast between MWA patients and healthy controls. This study showed no differences in neuromelanin LC contrast and volume between patients and controls, and no correlations between neuromelanin LC contrast and migraine features.

Prior studies using neuromelanin sensitive MRI have shown that LC signal intensity increases during adulthood and diminishes in the elderly.¹⁸ These changes have been suggested to reflect increasing neuromelanin

content in LC due to continuous production of noradrenaline during adulthood and clearance of released intracellular neuromelanin with age-related neurodegeneration.⁹ It is thus possible that LC signal intensity might reflect the habitual LC activation in young adults. Consistent with this hypothesis, greater LC signal intensity was associated with reduced high frequency heart rate variability, a measure reflecting parasympathetic influences on heart rate, in healthy adults.²⁰ We thus postulated that repeated LC activation during MWA attack in young adults would result in heightened LC signal intensity compared to healthy controls. We could not confirm this hypothesis as MWA was not associated with increased LC contrast and LC contrast was not correlated with migraine activity. These negative findings do not exclude a role for LC in migraine. Indeed, it is possible that activation of LC during migraine attack may be associated with increased production of noradrenaline but not necessarily of neuromelanin if the amount of produced noradrenaline does not exceed the capacity of synaptic inclusion.²¹ However, the present study suggests that LC contrast cannot be used as a biomarker of MWA activity.

Our findings may seem at variance with a previous study using voxel-based morphometry and showing increased density of pontine gray matter in MWA patients which, according to the Talairach daemon, corresponded to the peri-aqueductal gray and the lateropontine region.⁵ This apparent discrepancy may be explained by the relative inaccuracy of the voxel-based morphometry compared to neuromelanin sensitive MRI, as the lateropontine region contains, beside LC, other nuclei which could play a role in migraine pathophysiology.⁶

The exact origin of signal on the so-called “T1 neuromelanin sensitive” MRI is still debated. One hypothesis is that the signal is linked to a water proton T1-shortening induced by iron-neuromelanin complexes.¹⁶ A recent study by Watanabe et al has provided another insight into the understanding of LC signal. High LC signal may be induced by abundant, intracellular water protons interacting with neuromelanin and other paramagnetic ions not associated with neuromelanin.¹⁷ However, histological studies in humans have consistently demonstrated a close correlation between neuromelanin concentration and T1 neuromelanin-sensitive

Table 3.—Comparison of LC Between the Two Groups

		Case (n = 23)	Controls (n = 23)	P	Hodges-Lehmann Estimation Case-Control (95%CI)
Right LC contrast	INTER	0.242 (0.044)	0.252 (0.065)	.561	0.0006 (−0.025 to 0.031)
	UNION	0.235 (0.044)	0.245 (0.063)	.540	0.0027 (−0.029 to 0.029)
Left LC contrast	INTER	0.206 (0.046)	0.204 (0.045)	.873	0.0028 (−0.028 to 0.033)
	UNION	0.201 (0.047)	0.199 (0.045)	.909	0.0013 (−0.027 to 0.031)
Mean LC contrast	INTER	0.224 (0.042)	0.228 (0.048)	.799	0.0001 (−0.032 to 0.026)
	UNION	0.218 (0.043)	0.222 (0.047)	.775	−0.0012 (−0.031 to 0.026)
Right LC volume	INTER	8.043 (2.495)	6.826 (1.749)	.063	1 (0 to 2)
	UNION	9.391 (2.996)	8.174 (2.229)	.126	1 (−1 to 2)
Left LC volume	INTER	7.043 (2.345)	6.913 (2.485)	.856	0 (−1 to 2)
	UNION	8.130 (2.685)	7.913 (2.827)	.790	0 (−1 to 2)
Global LC volume	INTER	15.087 (3.965)	13.739 (3.583)	.233	2 (−1 to 4)
	UNION	17.522 (4.440)	16.087 (4.274)	.270	1 (−2 to 4)

Values are means (SD). Mean LC contrast: arithmetic mean of right and left LC contrast. Global LC volume: sum of right and left LC volume.

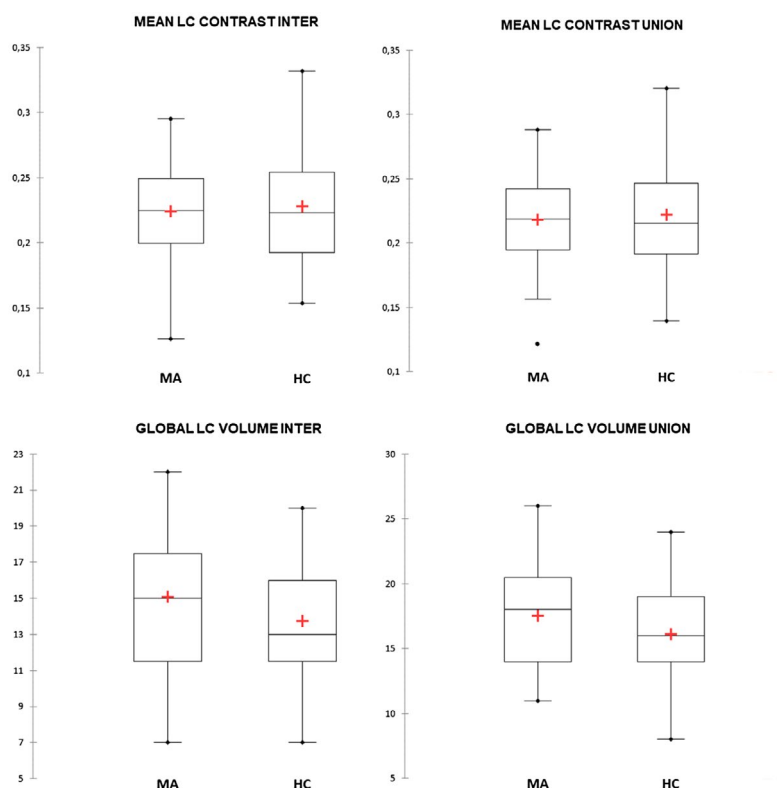


Fig. 2.—Comparison of mean locus coeruleus (LC) contrast and volume between migraine with aura (MA) and healthy controls (HC) with INTER and UNION method.

MRI intensity in substantia nigra and in LC.^{15,22,23} Furthermore, in substantia nigra, neuromelanin MRI hyperintensity was correlated to dopaminergic neurons activity as measured by PET.²³

The segmentation of LC was challenging, as LC is a very small brainstem nucleus, close to the fourth ventricle and surrounded by partial volume artifacts on MRI. This nucleus has a rostro-caudal extent of

approximately 16 mm but its evaluation by MRI is performed on axial slice.^{15,24} LC signal intensity has individual variance depending on age with higher LC signal in the most caudal sections in older subjects but in the most rostral sections in younger ones. Moreover LC signal variance increases in the most caudal slices.¹⁵

Several methods have been used to measure LC automatically or manually. Some authors segmented LC only on axial slice, where LC appeared to be the brightest, 7 mm below the inferior colliculus, with a round cursor of 1 mm² or a cross 3 voxel-wide and high to cover the 1-2 mm distribution of LC neurons.^{18,20,25,26} However, taking into account the anatomical rostro-caudal extent of LC with variance in intensity along z-axis dependent on age, we preferred to analyze LC intensity on several slices so as to evaluate LC in 3D. Other authors drew bounding boxes around LC and delimited it automatically by extracting the 10 brightest connected voxels.^{27,28} This method allowed 3D evaluation of LC but fixed a number of voxels. We preferred not to limit the number of voxels. All voxels considered to belong to LC where delineated by 2 independent, trained observers and without knowledge of patient/control identification. Anisotropic voxels helped us to maximize the signal-to-noise ratio in this relatively young population but increased also partial volume effects. To make sure that our results were reliable, we tested LC intensity from intersection and union of the voxels selected by the 2 observers. ICC were excellent, and our results were reproducible.

A limitation of our study was a relatively small number of included subjects. Examination with 3T MRI was also a limitation since 7T MRI has an improved resolution to analyze brainstem nuclei.²⁹ We did not assess anxiety and depression in included patients/controls, which may be a limitation. Indeed, a previous study showed a weak correlation of LC contrast with anxiety and depression in healthy subjects, which, however, was no longer significant after adjustment in multivariate analysis.²⁰ Another study reported a reduced LC signal in depression.³⁰ We did not study the patients during a migraine attack and cannot thus exclude that the LC signal could be different during an attack.

Strengths of the present study are its prospective design, the inclusion of MWA patients without comorbidities and matched for age with healthy controls, the segmentation by 2 independent researchers and the assessment of neuromelanin LC contrast by 2 methods to ensure the reliability of our results.

CONCLUSION

This study showed no difference in neuromelanin LC contrast between MWA patients and healthy controls. The neuromelanin LC contrast was neither correlated to duration of migraine nor frequency of attacks, suggesting that this variable cannot be used as a biomarker of previous MWA activity.

STATEMENT OF AUTHORSHIP

Category 1

(a) Conception and Design

Cédric Gollion, Jean-Bernard Ruidavets, Patrice Peran, Vincent Larrue

(b) Acquisition of Data

Cédric Gollion, Nelly Fabre, Michèle Barège

(c) Analysis and Interpretation of Data

Cédric Gollion, Germain Arribarat, Jean-Bernard Ruidavets, Fabrice Bonneville, Vincent Larrue, Patrice Peran

Category 2

(a) Drafting the Manuscript

Cédric Gollion

(b) Revising It for Intellectual Content

Vincent Larrue, Patrice Peran

Category 3

(a) Final Approval of the Completed Manuscript

Vincent Larrue

REFERENCES

1. Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. 1995;1:658-660.
2. Bahra A, Matharu M, Buchel C, Frackowiak R, Goadsby P. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*. 2001;357:1016-1017.

3. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol*. 2005;62:1270-1275.
4. Stankewitz A, May A. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology*. 2011;77:476-482.
5. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: A 3-T MRI study. *Stroke*. 2006;37:1765-1770.
6. Borsook D, Burstein R. The enigma of the dorso-lateral pons as a migraine generator. *Cephalalgia*. 2012;32:803-812.
7. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97:553-622.
8. Samuels ER, Szabadi E. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: Its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: Principles of functional organisation. *Curr Neuroparmacol*. 2008;6:235-253.
9. Betts MJ, Kirilina E, Otaduy MCG, et al. Locus coeruleus imaging as a biomarker for noradrenergic dysfunction in neurodegenerative diseases. *Brain J Neurol*. 2019;142:2558.
10. Lance JW, Lambert GA, Goadsby PJ, Duckworth JW. Brainstem influences on the cephalic circulation: Experimental data from cat and monkey of relevance to the mechanism of migraine. *Headache*. 1983;23:258-265.
11. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol*. 2006;100:1059-1064.
12. Goadsby PJ, Duckworth JW. Low frequency stimulation of the locus coeruleus reduces regional cerebral blood flow in the spinalized cat. *Brain Res*. 1989;476:71-77.
13. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol*. 1990;28:791-798.
14. Wakamatsu K, Tabuchi K, Ojika M, Zucca FA, Zecca L, Ito S. Norepinephrine and its metabolites are involved in the synthesis of neuromelanin derived from the locus coeruleus. *J Neurochem*. 2015;135:768-776.
15. Keren NI, Lozar CT, Harris KC, Morgan PS, Eckert MA. In vivo mapping of the human locus coeruleus. *NeuroImage*. 2009;47:1261-1267.
16. Trujillo P, Summers PE, Ferrari E, et al. Contrast mechanisms associated with neuromelanin-MRI. *Magn Reson Med*. 2017;78:1790-1800.
17. Watanabe T, Tan Z, Wang X, Martinez-Hernandez A, Frahm J. Magnetic resonance imaging of noradrenergic neurons. *Brain Struct Funct*. 2019;224:1609-1625.
18. Shibata E, Sasaki M, Tohyama K, et al. Age-related changes in locus ceruleus on neuromelanin magnetic resonance imaging at 3 Tesla. *Magn Reson Med Sci*. 2006;5:197-200.
19. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia Int J Headache*. 2013;33:629-808.
20. Mather M, Joo Yoo H, Clewett DV, et al. Higher locus coeruleus MRI contrast is associated with lower parasympathetic influence over heart rate variability. *NeuroImage*. 2017;15:329-335.
21. Zecca L, Zucca FA, Wilms H, Sulzer D. Neuromelanin of the substantia nigra: A neuronal black hole with protective and toxic characteristics. *Trends Neurosci*. 2003;26:578-580.
22. Keren NI, Taheri S, Vazey EM, et al. Histologic validation of locus coeruleus MRI contrast in post-mortem tissue. *NeuroImage*. 2015;113:235-245.
23. Cassidy CM, Zucca FA, Girgis RR, et al. Neuromelanin-sensitive MRI as a noninvasive proxy measure of dopamine function in the human brain. *Proc Natl Acad Sci*. 2019;116:5108-5117.
24. German DC, Walker BS, Manaye K, Smith WK, Woodward DJ, North AJ. The human locus coeruleus: Computer reconstruction of cellular distribution. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1988;8:1776-1788.
25. Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2006;17:1215-1218.
26. Clewett DV, Lee T-H, Greening S, Ponzio A, Margalit E, Mather M. Neuromelanin marks the spot: Identifying a locus coeruleus biomarker of cognitive reserve in healthy aging. *Neurobiol Aging*. 2016;37:117-126.
27. García-Lorenzo D, Longo-Dos Santos C, Ewencyk C, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. *Brain*. 2013;136:2120-2129.
28. Ehrminger M, Latimier A, Pyatigorskaya N, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain*. 2016;139:1180-1188.

29. Bianciardi M, Toschi N, Edlow BL, et al. Toward an in vivo neuroimaging template of human brainstem nuclei of the ascending arousal, autonomic, and motor systems. *Brain Connect.* 2015;5:597-607.
30. Shibata E, Sasaki M, Tohyama K, Otsuka K, Sakai A. Reduced signal of locus ceruleus in depression in quantitative neuromelanin magnetic resonance imaging. *Neuroreport.* 2007;18:415-418.