



HAL
open science

Étude échographique des noyaux gris centraux mésencéphaliques dans la migraine chronique

Laura Boccara Girard-Stein

► **To cite this version:**

Laura Boccara Girard-Stein. Étude échographique des noyaux gris centraux mésencéphaliques dans la migraine chronique. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01168636

HAL Id: dumas-01168636

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01168636v1>

Submitted on 26 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE**

Année 2014

THÈSE D'EXERCICE DE LA MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2014 à 19h par

Laura BOCCARA GIRARD-STEIN
Née le 30 novembre 1986 à Sarcelles

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Médecine

**ÉTUDE ÉCHOGRAPHIQUE DES NOYAUX GRIS
CENTRAUX MESENCEPHALIQUES DANS LA
MIGRAINE CHRONIQUE**

Jury de thèse

Président du jury

Monsieur le Professeur Pierre THOMAS

Asseseurs

Monsieur le Professeur Claude DESNUELLE

Monsieur le Professeur Denys FONTAINE

Monsieur le Docteur Michel LANTERI-MINET

Monsieur le Docteur Charles RAFFAELLI

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Éric BOZZOLO

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er novembre 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Assesseurs	M. BOILEAU Pascal M. HÉBUTERNE Xavier M. LEVRAUT Jacques
Conservateur de la bibliothèque	M. SCALABRE Grégory
Chef des services administratifs	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel	M. LE FICHOUX Yves
M. BLAIVE Bruno	M. LOUBIERE Robert
M. BOQUET Patrice	M. MARIANI Roger
M. BOURGEON André	M. MASSEYEFF René
M. BOUTTÉ Patrick	M. MATTEI Mathieu
M. BRUNETON Jean-Noël	M. MOUIEL Jean
Mme BUSSIERE Françoise	Mme MYQUEL Martine
M. CHATEL Marcel	M. OLLIER Amédée
M. COUSSEMENT Alain	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DAR COURT Guy	M. SCHNEIDER Maurice
M. DELMONT Jean	M. TOUBOL Jacques
M. DEMARD François	M. TRAN Dinh Khiem
M. DOLISI Claude	M. ZIEGLER Gérard
M. FREYCHET Pierre	
M. GÉRARD Jean-Pierre	
M. GILLET Jean-Yves	
M. GRELLIER Patrick	
M. HARTER Michel	
M. INGLES AKIS Jean-André	
M. LALANNE Claude-Michel	
M. LAMBERT Jean-Claude	
M. LAPALUS Philippe	
M. LAZDUNSKI Michel	
M. LEFEBVRE Jean-Claude	
M. LE BAS Pierre	

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
-	QUATREHOMME Gérard	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)

M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
l.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

M. VENISSAC Nicolas Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

SAUTRON Jean-Baptiste Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mlle PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
M. MAKRIS Démosthènes	Pneumologie
M. PITTET Jean-François	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
1. GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale
1. PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pierre THOMAS,

Qui me fait l'honneur de présider mon jury.
Merci pour votre aide et vos précieux conseils tout au long de mon internat.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Claude DESNUELLE,

Pour avoir accepté d'être membre de mon jury.
Merci pour votre investissement dans la formation des internes de neurologie.

A Monsieur le Professeur Denys FONTAINE,

Je suis très heureuse de vous compter parmi les membres de mon jury.
Merci pour votre aide et votre collaboration neurochirurgicale tout au long de mon internat.

A Monsieur le Docteur Michel LANTERI-MINET,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.
Merci pour votre aide très précieuse dans la réalisation de ce projet, j'ai été honorée de travailler
avec vous.
Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Charles RAFFAELLI,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury.
Sans vous, cette thèse n'aurait pas été réalisable. Merci pour l'aide matérielle et logistique apportée
et surtout pour votre soutien au projet.

A Monsieur le Docteur Eric BOZZOLO,

Pour avoir relevé le défi de diriger cette thèse.
Tu as été l'instigateur de ce projet et je te remercie pour le soutien inconditionnel et l'aide que tu
m'as apportés tout au long du parcours.

À mes très chers parents,

Merci pour votre soutien, votre aide, votre écoute et votre amour tout au long de ces longues études, tout au long de ma vie. Sans vous, je ne serai rien aujourd'hui.

À mon amour de mari,

Pour ta patience, ton écoute, ton soutien, ton aide durant tout mon internat. J'ai pu réaliser mon rêve, aller au bout de ma vocation en partie grâce à toi. Merci.

À ma petite fille chérie,

Tu es l'amour de ma vie, merci pour la lumière que tu apportes chaque jour dans ma vie.

À mes frère et soeurs (y compris toi Betty!)

Merci pour votre soutien et votre amour tout au long de mon parcours. Tout ceci aurait été beaucoup plus difficile sans votre aide. Je vous aime.

À mes petits neveux et nièces,

Qui sont une source de joie infinie.

À ma belle-mère,

Pour ton soutien et ton écoute dans les bons comme dans les mauvais moments, et la fierté que tu as à parler de ta « bru ».

Aux Docteurs Borg, Mahagne, Lebrun-Frenay, Suissa, Lachaud, Cohen, Giordana, Bourg, Launay, Rabary, Bernardin, Piquet, Alchaar, Delpont,

Merci pour tout. Pour vos compétences, votre écoute, votre soutien, vos remarques parfois négatives mais toujours constructives. Je garderai en mémoire chacun d'entre vous pour chacune des pierres que vous avez apportées à l'édifice de ma formation.

Merci tout particulièrement à **Laurent Suissa** pour son aide précieuse apportée à cette thèse.

À toute la famille de la neurologie Pasteur,

Geneviève L, Geneviève C, Hafida, Karine, Amélie, Christiane, Francesca, Marie, Kheira, Valou, Nadine, Joakim, Isa, Sylvia, Patricia, Laure, Géraldine, Marie-Christine, Titi, Alexandra, Gilles, Valérie, Marie Reine et j'en oublie sûrement...

J'ai grandi en tant qu'interne à vos côtés grâce à votre soutien, votre aide, votre expérience. J'ai passé des moments inoubliables grâce à vous, malgré les longues heures de travail...

À toute la famille de la neurologie St Roch,

Mélanie, Aurore, Jessica, Julie, Etienne, Véronique, Anaïs, Dounia, Céline, Odile, Abou, JP,
Raymond, Virginie, Iriss etc etc...
Après toutes les journées et les nuits passées ensemble, je garde un souvenir mémorable de vous.
Vous avez souvent été mes guides lorsque j'étais perdue et votre soutien m'a permis de tenir le
rythme.

À toute l'équipe du centre anti douleur de Cimiez,

Emilie, Véronique, Mimi, Katia, Coco, Pascaline, Brigitte, Céline, Evelyne, Cathy
Merci pour tous ces moments agréables passés à vos côtés, et pour tout ce que vous m'avez appris.

À toute l'équipe des Urgences de Saint Roch,

J'ai passé beaucoup, beaucoup de temps à vos côtés, mais j'en ai appris tout autant...

À toute l'équipe du PSRP de Sainte Marie,

Vous m'avez accueillie à bras ouverts dans l'univers de la psychiatrie, merci pour avoir ajouté à ma
formation un tout autre angle de la neurologie.

A tous les grands chefs de médecine rencontrés durant mon externat,

Je me suis passionnée pour la médecine à vos côtés. Merci tout particulièrement au Professeur
Delattre grâce à qui j'ai trouvé ma vocation dans la neurologie.

À mes anciens co-internes maintenant devenus grands

Saskia, Muriel, Jérôme, Sophie. Vous avez été des modèles pour moi. Les moments difficiles de
mon internat ont été moins pénibles grâce à vous.

À mes co-internes,

Je souhaite une bonne route à ma petite Claire H qui fera bientôt partie des grands. Merci à Claire
M, Caro et Élise, vous avez égayé et rendu plus agréable mon internat.

A mes co-externes de la Pitié Salpêtrière,
J'ai passé des moments inoubliables avec vous tous.

A Noémie, mon amie, pour ton soutien durant toutes ces années d'externat.

Aux patients et aux témoins de cette étude,

Rien n'aurait été réalisable sans vous.

SOMMAIRE

RESUME

INTRODUCTION

1. Migraine épisodique et chronique
2. Physiopathologie de la chronicisation de la migraine
3. Échographie cérébrale et dépôts ferriques
4. Objectif principal de notre étude

MATERIELS ET METHODES

1. Schéma de l'étude
2. Sélection des patients
3. Définitions des échelles d'évaluation utilisées
4. Consultation de neuro-algologie
5. Évaluation échographique
6. Méthodes statistiques utilisées

RESULTATS

1. Étude de la population
2. Comparaison des fréquences d'hyperéchogénicité des noyaux gris centraux dans les trois groupes
3. Analyse multivariée des facteurs associés au statut de migraine chronique

DISCUSSION

1. Rappel des résultats et représentativité de notre étude
2. Dépôts ferriques et atteinte neuronale
3. Migraine chronique: complication de la migraine épisodique ou forme clinique propre de la pathologie migraineuse ?
4. Limites de l'étude

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations

Serment d'Hippocrate

RESUME

Contexte. Les mécanismes de la migraine chronique restent incomplètement élucidés. Des études IRM ont évoqué le rôle de dépôts ferriques au niveau des noyaux gris profonds mis en jeu dans les systèmes nociceptifs. L'échographie a prouvé son utilité pour mettre en évidence ces dépôts, visualisés sous forme d'hyperéchogénités.

Matériels et méthodes. Il s'agit d'une étude longitudinale monocentrique, les patients migraineux ont été recrutés au centre de traitement et d'évaluation de la douleur au CHU de Nice. Les témoins ont été recrutés parmi le personnel hospitalier. Ils ont tous bénéficié d'une échographie transcranienne bidimensionnelle. L'objectif primaire était de mesurer l'association entre hyperéchogénités des noyaux gris mésencéphaliques et statut migraineux des patients.

Résultats. De décembre 2013 à juin 2014, 30 sujets migraineux chroniques, 30 sujets migraineux épisodiques et 30 témoins ont été recrutés et appariés sur le sexe et l'âge. Les hyperéchogénités du LN+/-NR étaient significativement plus fréquentes chez les migraineux chroniques comparés aux migraineux épisodiques ($p=0.002$) et aux témoins ($p=0.019$). Il n'y avait pas de différence significative entre migraineux épisodiques et témoins ($p=0.674$). La présence d'hyperéchogénités était un facteur indépendant associé au statut de migraine chronique.

Conclusion. Nos résultats semblent corroborer ceux des études IRM. Ces dépôts ferriques pourraient être impliqués dans la chronicisation de la migraine et représenter un facteur de vulnérabilité. D'autres études sont nécessaires, et permettraient in fine la mise en place d'outils paracliniques fiables prédictifs de la chronicisation de la migraine.

Mots clés : Migraine chronique, Echographie bidimensionnelle, Dépôts ferriques, Hyperéchogénité, Noyaux gris centraux, Mésencéphale

INTRODUCTION

1. Migraine épisodique et chronique

La migraine est une céphalée primaire récurrente et invalidante qui peut s'accompagner ou non de symptômes neurologiques connus sous le nom d'aura. Les critères diagnostiques de la migraine avec et sans aura sont définis par la classification internationale des céphalées ICHD-III beta (*International Committee of Headache Disorders*, 2013 ; **cf Annexe 1**).

Dans sa forme épisodique, il s'agit d'un problème majeur de santé publique touchant environ entre 10 à 12% de la population des 18 – 65 ans. Cette prévalence est variable en fonction de l'origine géographique, de la race et du sexe (prédominance féminine à partir de la puberté). Le pic de prévalence concerne la tranche des 30 – 50 ans, c'est-à-dire, la population la plus active, ce qui explique l'impact économique majeur. L'incidence de la migraine est, elle, évaluée à 8.4/1000 habitants/an.

La migraine peut également se présenter sous une forme chronique. Elle se traduit alors cliniquement par une céphalée chronique quotidienne (CCQ) définie par la survenue d'une céphalée plus de 15 jours par mois depuis plus de 3 mois. La migraine chronique a été individualisée pour la première fois en 2004 dans la seconde édition de la classification internationale des céphalées et ses critères diagnostiques ont été plusieurs fois modifiés avant d'aboutir aux critères qui ont été proposés dans la dernière édition de cette classification (ICHD-III beta ; *International committee of headache*, 2013 ; **cf Annexe 1**)

L'incidence de la migraine chronique n'est pas connue, mais une étude en population générale nord-américaine a démontré que 2,5 % des sujets souffrant de migraine épisodique développent une CCQ en une année (Natoli JL *et al*, 2010).

La prévalence de la migraine chronique n'est, de même, pas connue précisément. Une analyse de la littérature publiée en 2010 montrait des chiffres de prévalence globale compris entre 1,4 et 2,2 % (Natoli JL *et al*, 2010). En France, 1,7 % des adultes présenteraient une migraine chronique sans abus médicamenteux et 0,8 % une migraine chronique associée à un abus médicamenteux (Lanteri-Minet *et al*, 2005; Lanteri-Minet *et al*, 2005).

Les études épidémiologiques consacrées au retentissement individuel de la migraine chronique ont été réalisées dans les suites de celles consacrées aux CCQ et elles ont toutes confirmé un retentissement fonctionnel et émotionnel ainsi qu'une altération de la qualité de vie associés à la migraine chronique significativement supérieurs à ceux associés à la migraine épisodique (Lanteri-Minet M *et al*, 2011). Les études épidémiologiques consacrées au retentissement sociétal de la migraine chronique ont également confirmé un impact économique significativement plus important de la migraine chronique par rapport à la migraine épisodique (Lanteri-Minet M *et al*, 2011). Récemment une évaluation de l'impact économique de la migraine chronique dans cinq pays européens dont la France a montré que les coûts directs annuels pour un migraineux chronique sont 2 à 4 fois supérieurs à ceux induits par un migraineux épisodique (Bloudek LM *et al*, 2012). La perte de productivité induite par la migraine chronique est également supérieure à celle de la migraine épisodique (Wang SJ *et al*, 2013).

L'approche épidémiologique a cherché à identifier des facteurs de chronicisation de la migraine. Plusieurs facteurs modifiables ont ainsi été mis en évidence : l'un des principaux est l'abus médicamenteux, sans que tous les patients souffrant de migraine chronique aient expérimenté un tel abus (Bahra *et al*, 2003). D'autres facteurs modifiables ont été impliqués dans cette transformation dont le plus fort prédicteur est la fréquence des crises céphalalgiques (Fanciullaci *et al*, 2005). Il a également été décrit que l'augmentation de l'index de masse corporelle (IMC), la surconsommation de caféine, le ronflement nocturne, les troubles anxieux ou de l'humeur, et les événements biographiques stressants étaient des facteurs de risque de la migraine chronique (Lipton *et al*, 2005).

Des facteurs non modifiables ont également été décrits comme le niveau socio-économique bas et le sexe féminin (Lipton *et al*, 2005).

2. Physiopathologie de la chronicisation de la migraine

Selon Bigal *et al*, on peut définir la progression de la migraine de plusieurs façons:

- cliniquement par une augmentation de la fréquence des crises qui conduit à un état de CCQ,
 - fonctionnellement par des modifications au niveau des centres nocicepteurs notamment au niveau de la substance grise péri-aqueducale et par des mécanismes de sensibilisation centrale
 - anatomiquement, par des lésions de la substance blanche encéphalique (sus et sous-tentorielle), des dépôts ferriques au niveau des centres nocicepteurs et des lésions d'origine vasculaire.
- (Bigal *et al*, 2007)

2. a. Implication des structures mésencéphaliques

Le mésencéphale est une région du tronc cérébral, située entre la protubérance en bas et le diencéphale en haut. Il comprend, de l'avant vers l'arrière : le pied, *pes pedunculi* ou *crus cerebri* (droite et gauche), le *tegmentum mesencephali* et le *tectum mesencephali*. Le *crus cerebri* renferme des faisceaux cortico-pontiques, cortico-nucléaires et cortico-spinaux (faisceau pyramidal), et se trouve séparé en arrière du *tegmentum* par la *substantia nigra*. Celle-ci est divisée en *pars reticulata* ventrale contenant des petits neurones gabaergiques se projetant sur le *colliculus supérieur* et en *pars compacta* dorsale, contenant de grands neurones dopaminergiques se projetant sur les ganglions de la base. Le *tegmentum* contient l'aqueduc de Sylvius qui relie les troisième et quatrième ventricules, entouré de la substance grise périaqueducale (PAG) qui contient des agrégats de neurones produisant de la sérotonine, de l'enképhaline, de l'endorphine, ou d'autres neuropeptides, jouant un rôle majeur dans le traitement des informations nociceptives, l'aire tegmentale ventrale les noyaux rouges parvo- et magno-cellulaires, intervenant dans les systèmes de

rétro-contrôle positif et négatif de la motricité, les noyaux cunéiformes et subcunéiformes de la formation réticulée, le raphé médian mésencéphalique, les noyaux oculomoteurs des 3^e et 4^e paires crâniennes, les noyaux du tractus optiques accessoires, l'aire prétectale, ainsi que les faisceaux lemniscal latéral et médian, spino-thalamique, tegmental central et longitudinal supérieur, habénulo-interpédonculaire, et le pédoncule cérébelleux supérieur. (Nieuwenhuys, 2008) (cf **Fig. 1**).

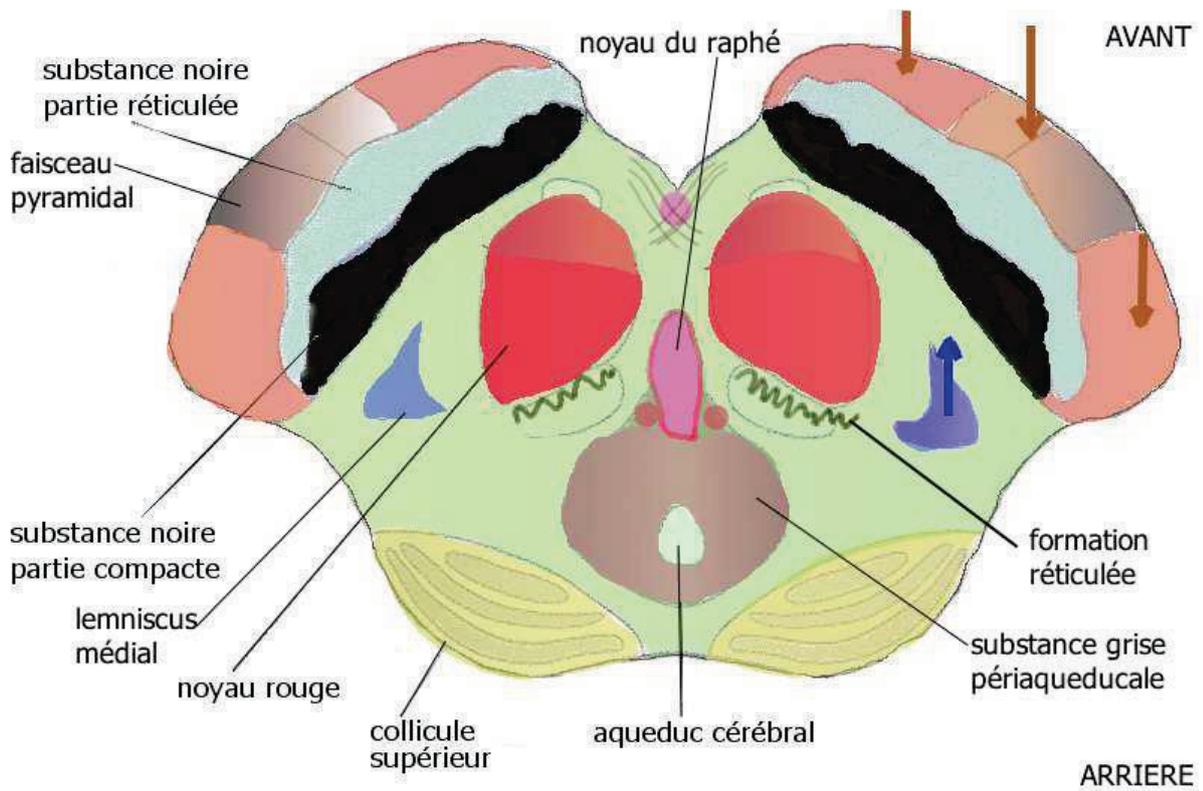


Figure 1. Schéma du mésencéphale

(Nieuwenhuys, 2008)

Il a été montré que les noyaux gris profonds [Locus Niger (LN), locus coeruleus (LC), noyau rouge (NR), noyau lenticulaire (NL), et en particulier la substance grise péri-aqueducule (PAG)], étaient impliqués dans le traitement de l'information douloureuse (Bernays *et al*, 1988 ; Flumerfelt *et al*, 1985) et dans la physiopathologie de la migraine (Baron *et al*, 2000) de par leur activation lors d'études en résonance magnétique (IRM) fonctionnelle avec technique BOLD (Blood Oxygen Level Dependant-technique consistant à mesurer le signal qui dépend du niveau d'oxygénation cérébrale) (Welch *et al*, 1998 ; Cao *et al*, 2002, Afridi *et al*, 2005) et/ou en tomographie par émission de positon (TEP scanner). Plusieurs études ont montré que la stimulation électrique de la PAG (Knight and Goadsby, 2001) ou son activation par des agents chimiques (Knight *et al*, 2003) inhibait l'activation du système trigémino vasculaire. Ferraro *et al*, ont montré en 2012 la présence de dysfonctionnements en IRM fonctionnelle, significativement plus importants chez des patients souffrant de CCQ par abus médicamenteux, au niveau du circuit mésocorticolimbique dopaminergique, en particulier au niveau du cortex préfrontal et du complexe aire complexe tegmental ventral/LN. Ces données ont été appuyées par la publication de cas de migraine déclenchées suite à des saignements de cavernome ou des plages de démyélinisation affectant ces régions (Tortorella *et al*, 2006).

Le NR est classiquement un noyau moteur impliqué dans le contrôle du tonus de posture et dans la coordination des muscles distaux des membres supérieurs et proximaux des membres inférieurs par l'intermédiaire du faisceau rubro-spinal. Cependant il semble aussi impliqué dans les mécanismes de modulation de l'information douloureuse de par ses connections avec la PAG et ses projections sur le noyau réticulaire latéral et la région intermédiaire de la moelle (Basbaum *et al*, 1984 ; Ruda *et al*, 1984). Il pourrait donc avoir une double fonction dans le cadre de la nociception ; à la fois un rôle dans la coordination de la réponse motrice à un stimulus douloureux et un rôle direct dans la modulation supra-spinale de cette information.

La douleur ressentie au cours de la crise migraineuse suggère un rôle important de l'activation des systèmes nociceptifs centraux, connectés au système trigéminovasculaire. De plus, la perturbation des systèmes sensoriels (phonophobie, photophobie, osmophobie) et les signes neuro-végétatifs (nausées-vomissements) suggèrent une origine centrale de la douleur, d'autant plus que la neuro imagerie fonctionnelle pointe l'importance des structures sub-corticales (Goadsby *et al*, 2009) (cf **Fig. 2**).

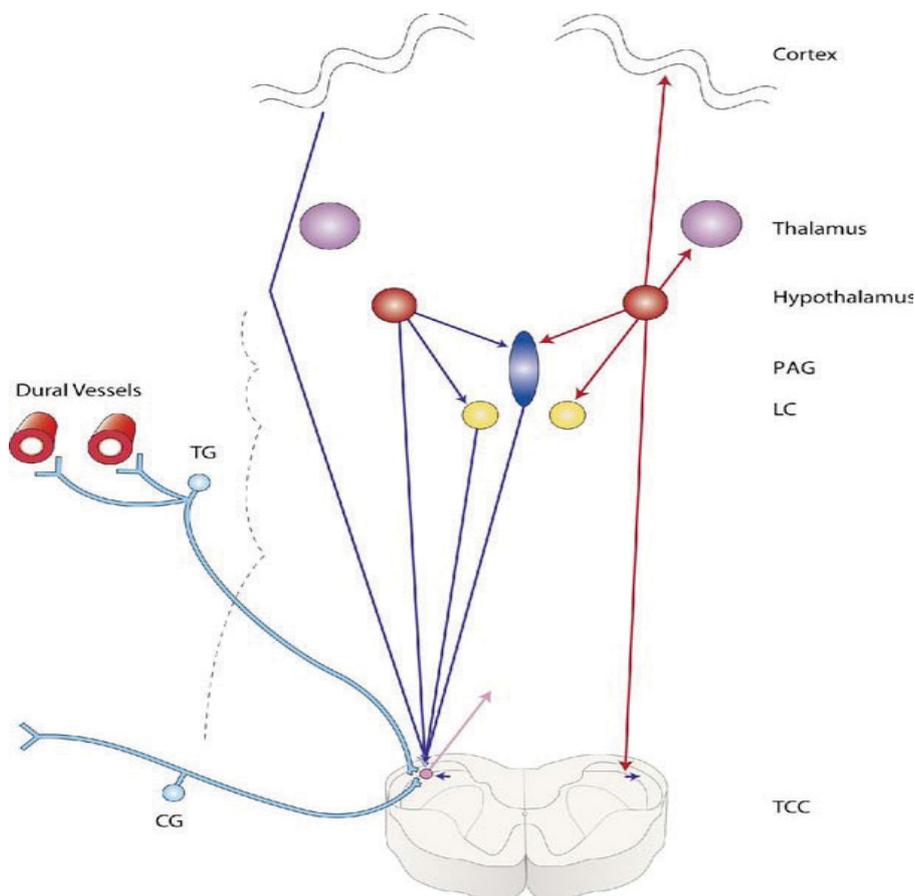


Figure 2. Structures mésencéphaliques et diencephaliques impliquées dans la crise migraineuse
PAG : substance periaqueducatale TCC : complexe trigémino cervical LC : locus coeruleus
 (Goadsby *et al*, 2009)

De nombreuses études d'imagerie ont mis en évidence l'activation de certaines régions du tronc cérébral pendant la crise migraineuse (Afridi *et al*, 2005; Bahra *et al*, 2001). Il s'agit entre autres de la substance péri aqueducale (PAG), du locus coeruleus, ou encore du noyau salivaire supérieur (voir **Fig. 3**). Ces régions ont des connections bidirectionnelles avec le système trigéminovasculaire ainsi qu'avec les structures diencephaliques impliquées dans les processus nociceptifs, tels que le thalamus et l'hypothalamus (voir **Fig. 4**).

Les systèmes descendants de la modulation de la douleur situés dans le tronc cérébral ont un effet dual à la fois facilitateur et inhibiteur de la douleur. Par amplification de l'effet facilitateur et/ou atténuation de l'effet inhibiteur, ces systèmes peuvent être impliqués dans la chronicisation de la migraine (Akerman *et al*, 2011; Vecchia *et al*, 2012).

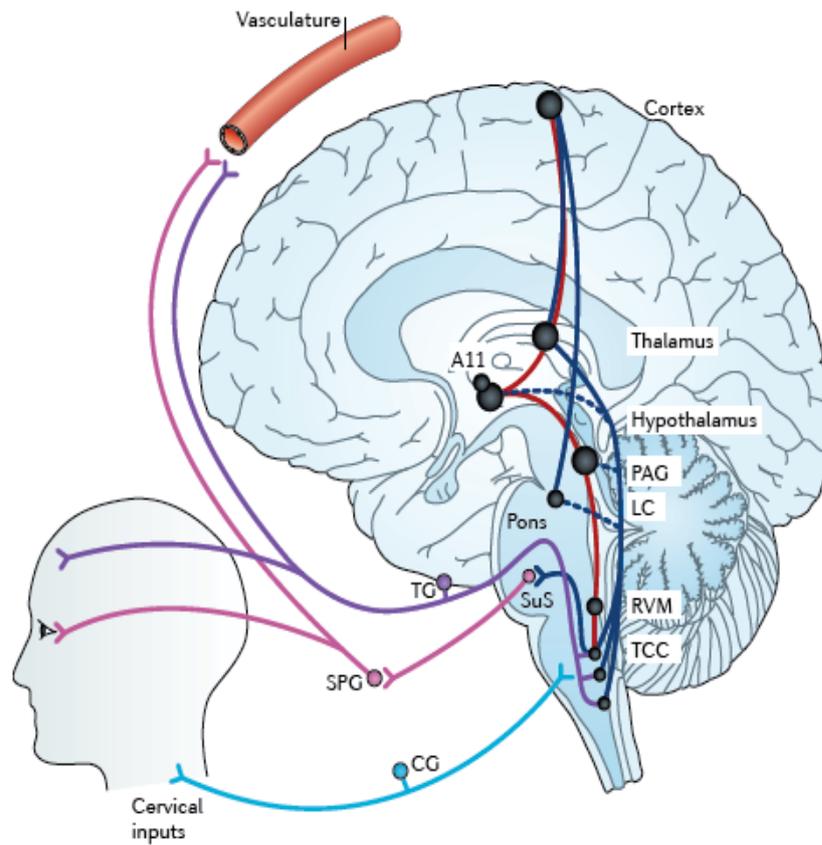


Figure 3. Interactions du cortex avec les structures diencephaliques et mésencéphaliques dans la pathologie migraineuse

SPG: ganglion sphéno-palatin

A11: noyau dopaminergique

SuS: noyau salivaire supérieur

LC: Locus coeruleus

PAG: substance péri-aqueducule

TCC: complexe trigémino-cervical

RVM: noyau rostral ventro médial

CG: ganglion cervical

TG: ganglion trigéminale

(Akerman et al, 2011)

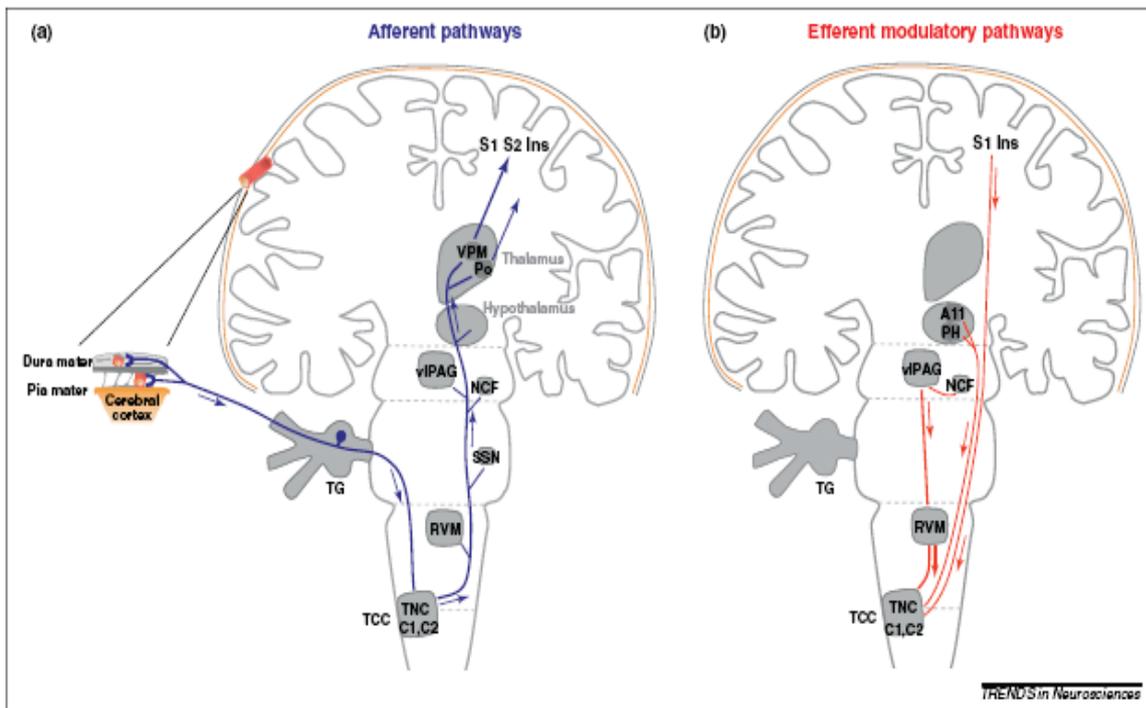


Figure 4. Voies afférentes et efférentes mises en jeu dans la migraine

SPG: ganglion sphéno-palatin

TNC: noyau trigémino-spinal

A11: noyau dopaminergique

NCF: noyau cunéiforme

Po: pont

TG: ganglion trigéminal

VPM: thalamus ventro-postéro-médial

PAG: substance péri-aqueducule

SSN: noyau salivaire supérieur

RVM: noyau rostral ventro médial

C1, C2: racines cervicales C1, C2

(Vecchia *et al*, 2012)

2. b. Rôle du système dopaminergique

La crise céphalalgique est souvent précédée, accompagnée et suivie par des symptômes dopaminergiques (bâillement, somnolence, nausées, euphorie, polyurie). Les données de la littérature suggèrent que les sujets migraineux possèdent une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques du fait d'un déficit chronique en dopamine plasmatique. Le taux plasmatique bas de dopamine stimulerait les récepteurs présynaptiques provoquant les prodromes de la crise. Ce taux augmenterait ensuite progressivement, cependant de façon insuffisante pour stopper l'activation du système trigéminovasculaire, et stimulerait ainsi les récepteurs post synaptiques, induisant les symptômes d'accompagnement de la migraine (Barbanti *et al*, 2013).

D'autres études ont montré un taux augmenté de dopamine dans le liquide cérébro spinal lors des crises de migraine, ainsi qu'une corrélation entre le taux de dopamine et la sévérité de l'intensité douloureuse (Castillo *et al*, 1996). Le déséquilibre entre les taux des différents neurotransmetteurs activerait le système trigéminovasculaire (D'andrea G *et al*, 2006).

Les données de la littérature ont par ailleurs mis en évidence l'implication du système dopaminergique central par étude de résonance magnétique fonctionnelle qui montrait une hyperactivité neuronale au niveau du locus niger lors de la crise migraineuse (Cao Y *et al*, 2002). De plus, le locus niger contient une densité importante de récepteurs 5HT1B, cible des triptans (Barbanti *et al*, 2002).

Dans sa revue, Akerman *et al* (2011) met également en exergue le rôle du système dopaminergique. En effet, il évoque le noyau dopaminergique A11 qui contribuerait à la modulation de la douleur. Il est prouvé que ce noyau a des connexions inhibitrices directes sur la corne dorsale médullaire, il serait la seule source de dopamine au niveau de la moëlle épinière (Holstege *et al*, 1996). La stimulation électrique du noyau A11 inhibe les afférences trigéminales et agit par l'intermédiaire des récepteurs D2 (Charbit *et al*, 2009). Dans le cadre de la pathologie migraineuse, il est possible que le dysfonctionnement du noyau A11 puisse lever l'inhibition du système trigéminovasculaire, ce qui aurait pour résultats une réponse exagérée aux stimuli externes, et un

abaissement du seuil d'activation du système trigéminovasculaire. Ce mécanisme serait similaire à celui impliqué dans le syndrome des jambes sans repos, cliniquement traité par des agonistes des récepteurs D2 (Clemens *et al*, 2006) (cf **Fig. 5**).

Par ailleurs, il a été prouvé que 2/3 des malades atteints de la maladie de Parkinson, paradigme du déficit en dopamine, voyaient leur pathologie migraineuse s'améliorer ou s'amender après le début de leur maladie de Parkinson (Barbanti *et al*, 2000). Les patients parkinsoniens et anciennement ou simultanément migraineux répondaient mieux aux agonistes dopaminergiques, soutenant l'idée d'une hypersensibilité dopaminergique dans la migraine (Cubo *et al*, 2004).

Enfin, en pratique courante, l'utilisation et l'efficacité des agonistes dopaminergiques en terme de traitement préventif et des antagonistes dopaminergiques pendant la crise migraineuse prouvent encore une fois l'implication du système dopaminergique dans la pathologie migraineuse (Lai *et al*, 1997).

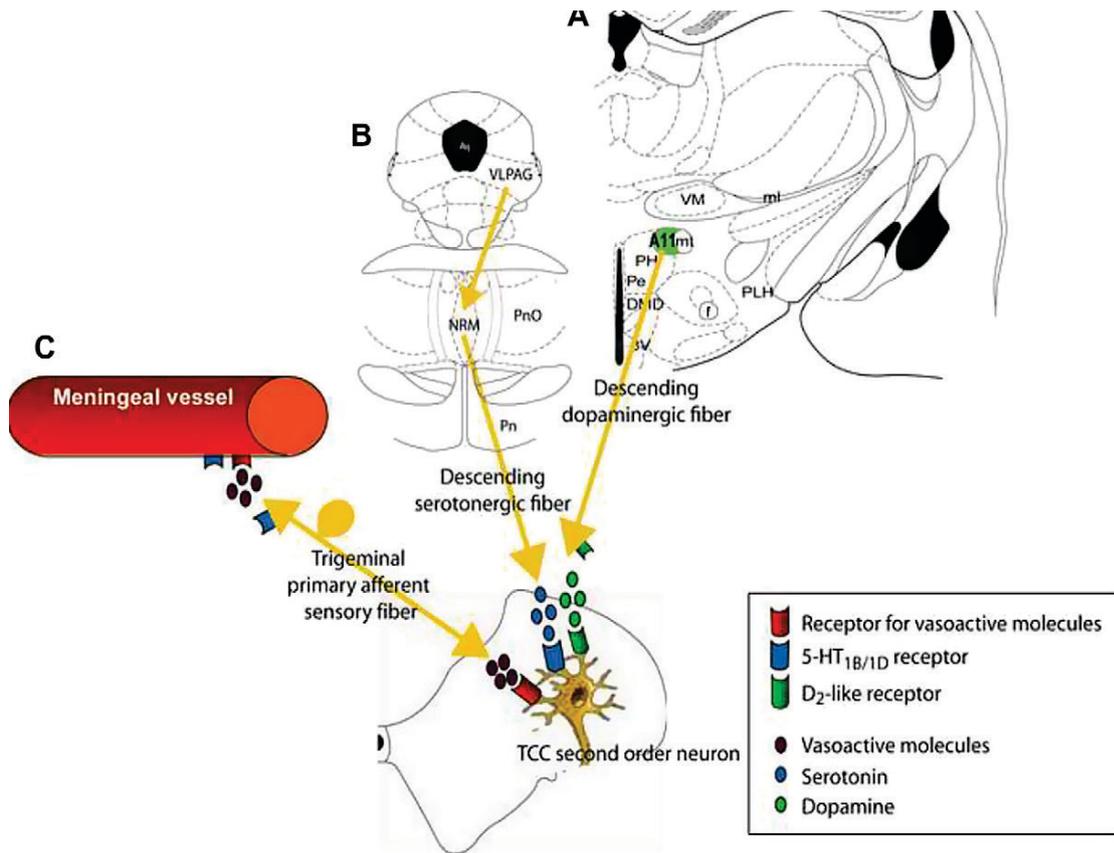


Figure 5. Schématisation des voies dopaminergiques et sérotoninergiques mises en jeu dans la migraine

TCC: trigemino cervical complex

DMD: hypothalamus dorso médial; cérébelleux supérieur;

mt: faisceau mamillo thalamique;

PH: hypothalamus postérieur;

PnMR: raphé paramédian;

VLPAG: substance périaqueducale ventrolatérale;

3V: 3ème ventricule;

f: fornix;

MI: lémniscus médial

Pe: Hypothalamus périventriculaire

PLH: partie pédonculaire de l'hypothalamus latéral;

Pn: noyaux pontiques;

PnO: noyau réticulaire;

VM: thalamus ventro médian

Aq: Aqueduc;

dscp: décussation du pédoncule

MnR: raphé médian;

(Charbit *et al*, 2011)

2. c. Rôle de la sensibilisation centrale et périphérique

La chronicisation de la migraine passe également par les mécanismes de sensibilisation centrale et périphérique. Ainsi, une étude expérimentale récente de Boyer *et al*, a mis en évidence que la stimulation de basse intensité mais répétée des nocicepteurs méningés chez le rat induisait une hyperexcitabilité neuronale trigéminal couplée à une allodynie (Boyer *et al*, 2014). Les mécanismes de sensibilisation sont à la fois central et périphérique, mettant en jeu les neurones trigéminaux périphériques qui innervent les méninges, les neurones trigéminaux de second ordre au niveau du noyau du trijumeau qui induit l'allodynie céphalique, enfin les neurones de 3ème ordre dans le noyau thalamique postérieur qui induisent l'allodynie extra céphalique (Bernstein *et al*, 2012 ; Nosedá *et al*, 2013). Des études précliniques ont montré que l'abus médicamenteux induisait une augmentation des taux de neurotransmetteurs au niveau du ganglion trigéminé, et l'apparition d'une allodynie cutanée, qui persistait des semaines après la crise migraineuse (De Felice *et al*, 2011). Des adaptations pronociceptives induites par les traitements seraient ainsi responsables de la diminution du seuil nociceptif et amplifierait la réponse aux facteurs déclenchants de la migraine, favorisant une augmentation de la fréquence des crises (De Felice *et al*, 2011).

2. d. Rôle du CGRP

Le rôle des neurotransmetteurs a également été évoqué dans la littérature, notamment le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) (Bigal *et al*, 2013 ; Durham *et al*, 2013). L'étude de Cernuda-Morollón E *et al* en 2013 a mis en évidence un taux sérique de CGRP significativement plus élevé chez les patients souffrant de migraine chronique, faisant de lui un potentiel biomarqueur de la maladie.

2. e. Rôle des dépôts ferriques

Le lien entre céphalées et le métabolisme ferrique a été évoqué dans plusieurs publications.

Ainsi, Hagen K *et al*, (HUNT study) ont retrouvé un lien épidémiologique entre l'hémochromatose et les céphalées chez la femme. De même, Stovner LJ *et al*, ont publié un cas d'association entre algies vasculaires de la face et hémochromatose chez 2 cousines.

En 2001, Welch *et al*. ont montré par une étude en IRM qu'il existait une augmentation du temps de relaxation T2, traduisant une accumulation de fer, au niveau des noyaux mésencéphaliques (PAG, NR, LN) chez les patients souffrant de CCQ et de migraine épisodique versus une population contrôle. Ces données ont été confirmées par Kruit *et al* en 2009, qui ont étudié les dépôts ferriques par IRM dans 7 noyaux gris profonds en comparant les résultats chez 138 migraineux et 75 contrôles. Les résultats ont été stratifiés en fonction de l'âge (< et > à 50 ans). Ils ont montré que le temps de relaxation T2 était plus élevé chez les patients migraineux de moins de 50 ans au niveau du NL et du NR et qu'il n'y avait pas de différence entre les migraineux avec et sans aura. Ils ont également montré que l'importance des dépôts était corrélée à la durée d'évolution de la pathologie migraineuse. Il a par ailleurs été mis en évidence une différence significative de l'importance des dépôts ferriques au niveau du globus pallidus entre une population de migraineux épisodiques et une population de CCQ, par étude IRM (Tepper *et al*, 2011).

Les dépôts ferriques au niveau des noyaux gris profonds ont été rattachés au développement de nombreuses pathologies comme dans la neuroferritinopathie, le syndrome d'Hallervorden-Spatz caractérisé génétiquement par une mutation de la pantothenate kinase et l'aceruloplasminémie (Ke *et al*, 2003).

Dans la pathologie migraineuse, cette perturbation acquise de l'homéostasie ferrique serait le reflet d'un dysfonctionnement de structures impliquées dans l'intégration et la modulation nociceptives, en particulier de la substance grise péri-acqueducule (caractérisé histologiquement par sa richesse en récepteur à la transferrine), du NL et du NR. Ces dépôts seraient générés par la

répétition des épisodes céphalalgiques et rendraient ces structures plus sensibles au stress oxydatif car le fer catalyserait une production accrue de radicaux libres secondaire à l'hyperhémie locale transitoire liée aux crises (Kruit *et al*, 2009 ; Welch *et al*, 2001) (cf **Fig. 6**).

3. Échographie cérébrale et dépôts ferriques

L'échographie cérébrale a surtout été appliquée à la pathologie vasculaire cérébrale grâce aux techniques d'écho-doppler transcrânien. Cependant, l'échographie en mode bidimensionnel a également été utilisée dans l'évaluation des dépôts ferriques profonds associés aux pathologies du mouvement. En effet, Berg D *et al* (1999 jusqu'à 2009) ont montré que l'hypercogénicité du Locus Niger serait un facteur de vulnérabilité pour développer une maladie de parkinson et serait présente chez plus de 90% des patients parkinsoniens. Elle serait corrélée à l'akinésie et au tremblement ainsi qu'au développement d'un syndrome extrapyramidal sous traitement neuroleptique. Cette hypercogénicité serait en rapport avec une accumulation de fer au sein des neurones de la pars compacta de la substance noire responsable de leur dysfonctionnement puis de leur apoptose accélérée.

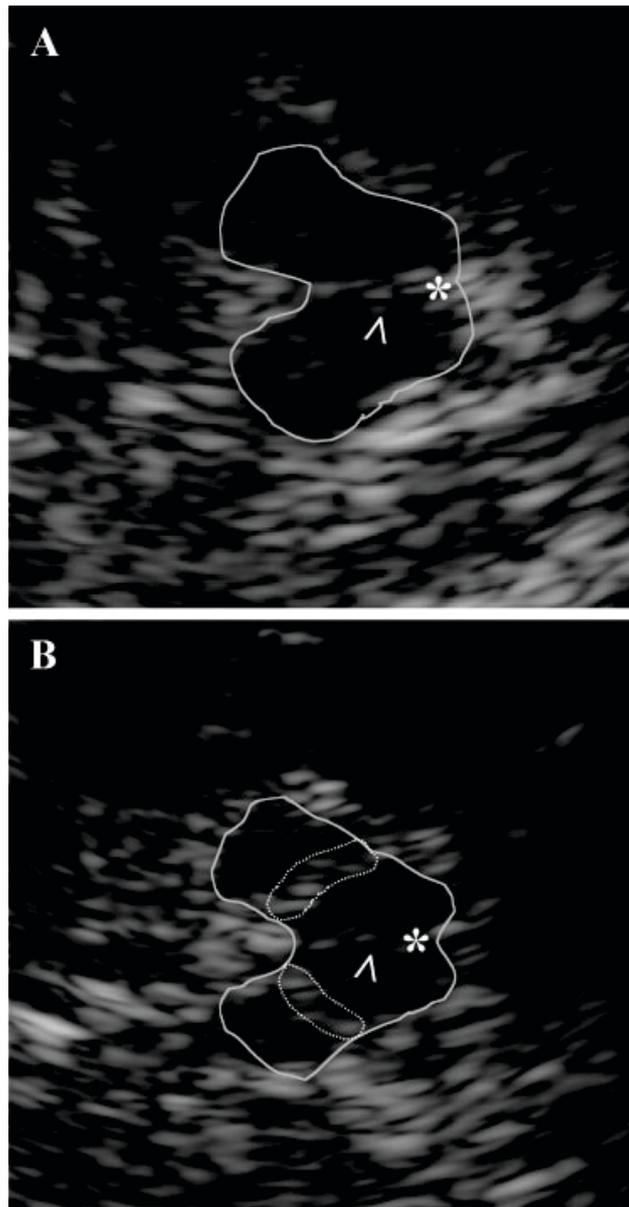


Figure 6. Visualisation du papillon mésencéphalique en échographie bidimensionnelle chez un sujet sain et un patient parkinsonien

*(A) Données échographiques chez un sujet sain: papillon mésencéphalique hypoéchogène (encerclé) entouré par les citernes de la base hyperéchogènes. Le mésencéphale est séparé par une structure médiane, le raphé. Au niveau dorsal, * l'aqueduc de Sylvius.*

*(B) Données échographiques chez un patient parkinsonien. Les LN sont encerclés, et sont hyperéchogènes au niveau des pédoncules cérébraux. * aqueduc, > raphé médian.*

(Berg *et al*, 2002)

Ces dépôts ferriques ont été confirmés par des études post-mortem sur cerveau de rat où l'injection par voie stéréotaxique de différentes concentrations de fer s'accompagnait d'une augmentation de l'échogénicité de ces structures (Berg *et al*, 1999). De même, il a été montré que l'hyperéchogénicité était corrélée au taux tissulaire de H et L-ferritine (Felleitschin *et al*, 2003) et inversement corrélée à celui de neuromélanine (rôle protecteur par capture des métaux non alcalins).

D'autres noyaux, dont l'atteinte est marquée dans certaines pathologies neurologiques, ont montré une hyperéchogénicité: ainsi il a été montré une hyperéchogénicité du noyau caudé dans la chorée de Huntington (Postert *et al*, 1999) ou du noyau lenticulaire dans la maladie de Wilson (Walter *et al*, 2005) et la dystonie. Cette hyperéchogénicité a également été rattachée à des dépôts ferriques.

L'échographie cérébrale a aussi été appliquée à la pathologie psychiatrique et il a été mis en évidence une hypoéchogénicité des noyaux du raphé chez les patients présentant une dépression sévère avec idées suicidaires (Budisic *et al*, 2010 ; Walter *et al*, 2007 ; Becker *et al*, 1997; Becker *et al*, 2001). Cette hypoéchogénicité a été rattachée à un déficit des voies sérotoninergiques. Elle serait également un facteur prédictif de réponse positive aux antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Les noyaux du raphé, appartenant au système sérotoninergique, participeraient à la modulation de l'information douloureuse par leur afférentation à la PAG et leurs projections sur les interneurons de la corne dorsale médullaire libérateurs d'enképhalines inhibitrices de la douleur. De plus, une étude réalisée en 2007 par Walter *et al*, a mis en évidence que la fréquence des hyperéchogénicités du LN s'élevait à 13% dans le groupe contrôle, 40% dans le groupe avec dépression sans maladie de Parkinson, 69% dans le groupe avec maladie de Parkinson sans dépression, 87% dans le groupe avec maladie de Parkinson et dépression. La mise en évidence d'une hypoéchogénicité du raphé médian associée à une hyperéchogénicité de la SN était associée à des antécédents de dépression chez les patients parkinsoniens, et corrélée à une asymétrie motrice chez les patients dépressifs non parkinsoniens.

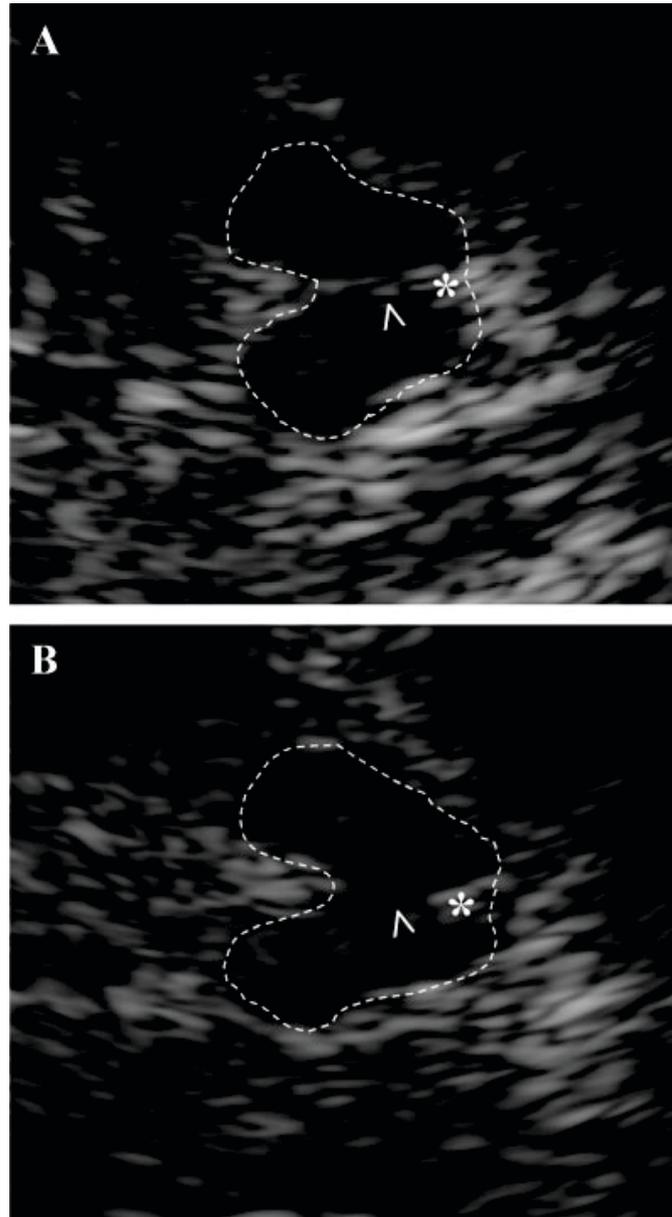


Figure 7. Papillon mésencéphalique visualisé en échographie transcrânienne bidimensionnelle

A) Echographie d'un sujet normal, le raphé, isoéchogène, divise le papillon mésencéphalique en deux.

B) Echographie d'un sujet atteints de dépression. Le raphé est difficilement individualisable.

> Raphé médian

** Aqueduc de Sylvius*

(Berg *et al*, 2002)

L'échogénicité des noyaux gris centraux a aussi été étudiée dans la sclérose en plaques (SEP). Ainsi, une hyperéchogénicité anormale a été mise en évidence au niveau du LN, du noyau caudé et du thalamus, avec une fréquence similaire dans les formes récurrentes-rémittentes et dans les formes progressives. Cependant, la surface de cette hyperéchogénicité au niveau du LN était plus importante dans le groupe des formes progressives. Le caractère hyperéchogène a été rattaché à des dépôts ferriques par mise en corrélation des échographies avec les séquences d'écho de gradients en IRM (Walter *et al*, 2009).

Une étude a par ailleurs mis en exergue une corrélation significative entre SEP de forme rémittente et fréquence de la maladie migraineuse : 25% des patients atteints de SEP souffraient de migraines, suggérant un mécanisme physiopathologique commun entre ces deux pathologies (D'Amico *et al*, 2004).

A notre connaissance, l'utilisation de l'échographie bidimensionnelle n'a pas encore été réalisée dans le cadre de la pathologie migraineuse pour identifier les dépôts ferriques rattachés à l'expression chronique de la maladie. Or, il est possible de rechercher des dépôts ferriques au niveau de multiples structures mésencéphaliques impliqués dans les voies de la nociception par l'intermédiaire d'une échographie cérébrale bidimensionnelle. Il s'agit donc d'un travail collaboratif entre l'unité de sonologie du Pôle Imagerie du CHU de Nice et le département d'évaluation et de traitement de la douleur du Pôle Neurosciences Cliniques du CHU de Nice dans l'étude des facteurs de chronicisation de la migraine.

4. Objectif principal de l'étude

L'objectif principal de notre étude était de mesurer l'association entre hyperéchogénicité des noyaux gris centraux mésencéphaliques et statut migraineux des patients en comparant un groupe de migraineux chroniques, un groupe de migraineux épisodiques et un groupe de témoins non migraineux. Il s'agissait ainsi de mettre en évidence un lien entre modification de l'échogénicité et statut chronique de la migraine.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une étude longitudinale monocentrique, au CHU de Nice entre décembre 2013 et juin 2014.

2. Sélection des patients

Trois groupes de sujets ont été constitués : un groupe de migraineux épisodiques (ME), un groupe de migraineux chroniques et chroniques probables (MC), un groupe de témoins non migraineux (T). Chaque groupe était composé de 30 sujets, appariés en termes de sexe et d'âge. Les patients migraineux ont été recrutés au Département d'Evaluation et de Traitement de la Douleur du Pôle Neurosciences Cliniques du CHU de Nice. Les témoins ont été recrutés parmi le personnel hospitalier du CHU de Nice.

Les critères d'inclusion comprenaient un âge compris entre 18 et 65 ans, une migraine épisodique répondant aux critères ICHD-III beta ou une migraine chronique et chronique probable (présence d'un abus médicamenteux possible) répondant aux critères ICHD-III beta. La présence d'un abus médicamenteux n'a pas été considérée comme un critère d'exclusion car les patients inclus dans l'étude ont tous été sevrés au moins une fois, sans succès.

Les critères de non inclusion étaient définis comme suit : présence d'une céphalée secondaire, d'une céphalée de tension épisodique et chronique, de céphalée trigémino-vasculaire, d'une CCQ de novo, l'évaluation impossible des scores HAD, HIT, UPDRS, du score d'addiction MDQ-H, âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 65 ans, la présence d'une maladie de Parkinson, d'une hémochromatose.

Le critère d'exclusion était l'absence de fenêtre temporelle disponible.

3. Définition des échelles d'évaluation utilisées

Tous les patients inclus ont répondu à plusieurs auto-questionnaires (cf **Annexe 2**) :

- Hospital anxiety and depression scale (H.A.D.S) : Il s'agit d'un auto questionnaire permettant de repérer des symptômes anxieux et dépressifs. Au total, les scores peuvent être de 21 points maximum pour chaque versant (anxiété/dépression).

Entre 8 et 10 points: état anxieux ou dépressif douteux.

Au-delà de 10 points: état anxieux ou dépressif certain. (Zigmond *et al*, 1983 ; Lepine JP *et al*, 1985)

- Headache impact test (H.I.T. - 6) : Il s'agit d'un auto questionnaire comprenant 6 items et mesurant l'impact fonctionnel des céphalées. On attribue un score à chaque item (6 points, 8 points, 10 points, 11 points ou 13 points selon la réponse). Un score total inférieur à 55 témoigne d'un impact fonctionnel léger ou modéré alors qu'un score supérieur à 55 est le signe d'un impact important à majeur (Kosinski *et al*, 2003).

- Medication Dependence Questionnaire in Headache patients (MDQ-H) : il s'agit d'un auto questionnaire ayant pour but d'évaluer la dépendance médicamenteuse des patients céphalalgiques. Il évalue tous les aspects de la dépendance comme définie dans le DSM-IV, à savoir l'état de manque, la quantité de médicaments consommés, la tolérance, la réduction d'activité liée à la consommation, la perte de temps et les conséquences de l'abus médicamenteux. Il est composé de 21 questions cotées de 1 à 7 ; le score total est obtenu en additionnant tous les points. (Radat *et al*, 2006)

4. Consultation de neuro-algologie

Tous les patients inclus ont bénéficié d'une consultation de neuro-algologie après remplissage des auto-questionnaires pour :

- Évaluer la fréquence, la sévérité et la durée des crises de migraine à l'aide d'un agenda migraineux sur le dernier mois.
- Évaluer la durée d'évolution de leur pathologie migraineuse.
- Rechercher un abus médicamenteux et l'évaluer.
- Classer leur pathologie migraineuse selon la classification ICHD-III beta.
- Vérifier la normalité de l'examen clinique neurologique [notamment réaliser le score Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS IV) moteur, qui permet d'évaluer la présence et l'intensité d'un syndrome extrapyramidal].
- Vérifier les antécédents médicaux et chirurgicaux.
- Expliquer le déroulement et la durée de l'examen échographique
- Faire signer le consentement écrit

5. Évaluation échographique

L'étude était réalisée à l'aide d'un échographe Acuson S3000 (Siemens, Erlanger, Germany) à l'aide d'une sonde sectorielle électronique à large bande fréquentielle (1-6 MHz). Un protocole d'exploration optimal était mis en place avec un ingénieur d'applications avancées et comportait les réglages suivants :

- Fréquence d'émission : 3 MHz
- Plage dynamique : 65
- Index mécanique : 1,4
- IHT (harmonique tissulaire) : inactive
- Imagerie composite (Sie Clear) : niveau 3
- Dynamic TCE : élevé

- Espace-temps : 3
- Carte : C
- Teinte : 3
- Ouverture du champ : 70°
- Profondeur du champ : 10-16 cm
- Focalisation : une focale
- Courbe des gains : préréglage privilégiant un gain maximal en regard du mésencéphale puis ajustement manuel du gain global

Tous les patients bénéficiaient d'un examen mené soit par un radiologue soit par une neurologue formée à ce type d'échographie.

Le repérage du mésencéphale était réalisé en utilisant la fenêtre temporale en coupe axiale oblique. Dans un premier temps, l'opérateur recherchait le plan de coupe optimal qui permettait d'obtenir l'aspect caractéristique et symétrique du « papillon mésencéphalique » bordé par le liséré hyperéchogène des citernes péri-mésencéphaliques et permettant d'explorer les structures cibles (LN, NR, PAG).

Ensuite, l'opérateur réglait la profondeur du champ et la focale de manière optimale. En particulier, la zone focale était positionnée en regard de la face postérieure du mésencéphale.

Tous les patients bénéficiaient d'une double acquisition impliquant l'analyse par les deux fenêtres temporales.

Les clichés étaient archivés sur le disque dur de l'échographe. Le post-traitement des clichés était réalisé secondairement en aveugle par un opérateur. Cette phase était effectuée directement sur l'écran de l'échographe donc en mode DICOM natif par contourage manuel direct des zones hyperéchogènes du LN, cette mesure planimétrique étant conforme à l'échelle appliquée dans la littérature (Walter *et al*, 2007). L'opérateur analysait également le degré d'échogénicité du NR par rapport aux structures environnantes et notamment le LN comme décrit auparavant dans la littérature (Godau *et al*, 2008).

L'hyperéchogénicité du LN était considérée comme pathologique au-delà d'une surface de 0,25 cm² selon l'étude de référence menée par Berg *et al* en 1999 (cf. **Annexe 2**).

Nous avons choisi l'échographie bidimensionnelle comme technique d'imagerie car elle a été prouvée comme étant fiable et reproductible dans d'autres domaines de la neurologie, tel que celui des mouvements anormaux. De plus, elle a l'avantage d'être non invasive et moins artéfactée par les mouvements du patient, et de pouvoir se réaliser grâce à des machines portables (Berg *et al*, 2008), contrairement à la tomographie ou l'IRM qui sont parfois moins performantes pour détecter certaines anomalies (Berg *et al*, 2008; Van de Loo *et al*, 2010).

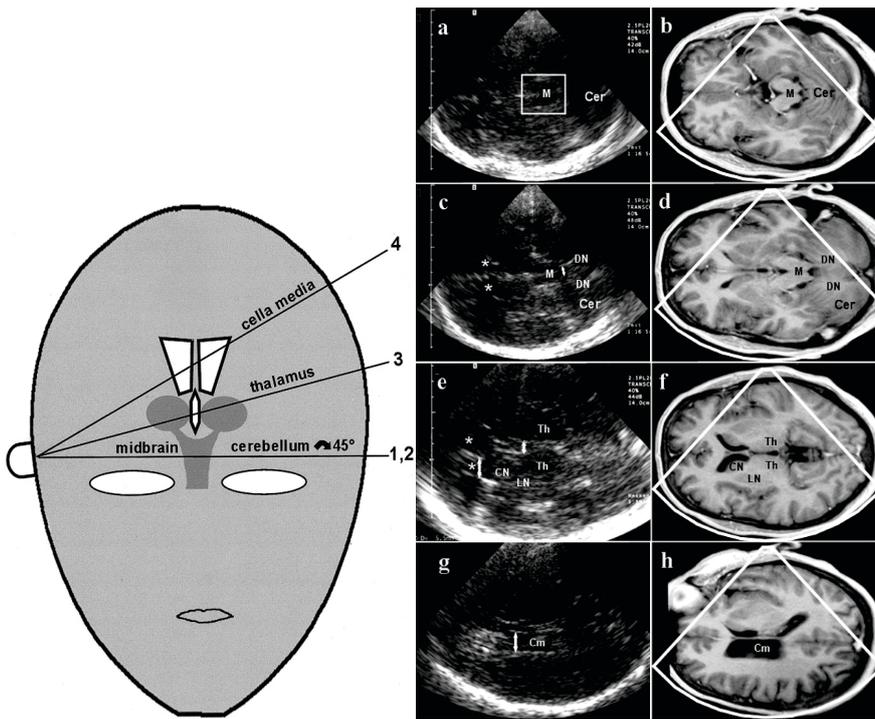


Figure 12. Structures visualisées en échographie bidimensionnelle par la fenêtre temporale

(Walter *et al*, 2007)

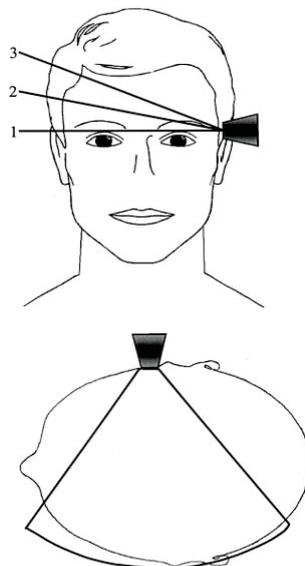


Figure 13. Placement de la sonde d'échographie

La sonde d'échographie est placée au-dessus et antérieurement au pôle supérieur de l'oreille du patient (fenêtre temporale postérieure). Selon les patients, la sonde doit être placée plus antérieurement au niveau de la tempe (fenêtre temporale antérieure), ou entre ces deux fenêtres (fenêtre temporale médiane)

(Berg *et al*, 2002)

6. Méthodes statistiques utilisées

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes suivies de l'écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquences.

Au vu de la taille de l'échantillon, les variables quantitatives ont été comparées par le test *t* de Student et les variables qualitatives par le test exact de Fisher.

Pour vérifier le caractère indépendant des variables significatives en analyse univariée, nous avons réalisé une analyse multivariée en régression logistique.

Le *p* était retenu comme significatif lorsqu'il était inférieur à 0.05. La tendance à la significativité était retenue pour $p < 0.10$.

Nous avons utilisé le logiciel STAT A, SE 10 (seconde édition 10)

RÉSULTATS

1. Etude de la population

90 patients ont été inclus dans notre étude, 30 patients souffrant de migraine chronique (MC), 30 patients souffrant de migraine épisodique (ME) et 30 sujets témoins (T). Les 3 groupes présentaient une moyenne d'âge ainsi qu'un sexe ratio similaire. Six patients ont été exclus (2 patients par groupe soit 6.7% de l'effectif de chaque groupe) du fait de l'absence de fenêtre temporelle disponible. Le groupe ME (n=28) avait une moyenne d'âge de 40,5 ans \pm 11,9 ans et comprenait 8 hommes et 20 femmes, le groupe MC (n=28) avait une moyenne d'âge de 45.8 \pm 10.0 ans et comprenait 8 hommes et 20 femmes ; enfin le groupe T (n=28) avait une moyenne d'âge de 44.1 \pm 10.7 ans et comprenait 8 hommes et 20 femmes (**cf Table 1**).

Dans le groupe des patients souffrant de migraine chronique, la moyenne d'âge des femmes était de 43,8 \pm 10,2 ans et de 50,8 \pm 8,0 ans dans le groupe des hommes. La différence entre ces deux moyennes tendait vers la significativité (p=0.07).

Une différence significative entre le groupe des patients souffrant de migraine chronique et celui des migraineux épisodiques a été mise en évidence pour tous les auto-questionnaires, ce qui confirme la plus grande sévérité de la migraine chronique retrouvée dans les études en population générale. L'UPDRS IV était similaire dans les deux groupes de patients migraineux.

Table 1. Description des populations étudiées*Caractéristiques démographiques*

	Migraine chronique	Migraine épisodique	Témoins
n=	28	28	28
Sexe			
Homme	8	8	8
Femme	20	20	20
Age (années)	45,8 ± 10,0	40,5 ± 11,9	44,1 ± 10,7
Homme	50,8 ± 8,0	41,6 ± 14,5	42,0 ± 9,8
Femme	43,8 ± 10,2	40,6 ± 11,2	44,3 ± 10,9

Caractéristiques de la maladie migraineuse

	Migraine chronique	Migraine épisodique	<i>p</i>
Haute fréquence (>10/mois)	-	4 (13,3%)	-
Basse fréquence (<10/mois)	-	24 (85,7%)	-
Questionnaires d'évaluation			
HIT 6	* 67,0 ± 5,9	58,0 ± 12,0	0,002
HADS (A)	* 9,4 ± 4,3	7,3 ± 3,5	0,003
HADS (D)	* 7,0 ± 5,0	2,9 ± 2,2	<0,001
MDQ-H	* 78,3 ± 25,9	48,7 ± 22,8	<0,001
UPDRS IV	† 0,8 ± 1,7	0,2 ± 0,7	0,054

HIT-6 : Headache Impact Test 6

MDQ-H: Medication Dependence Questionnaire for Headache Patients

HADS (A) : Hospital Anxiety and Depression Scale (Depression)

HADS (D) : Hospital Anxiety and Depression Scale (Anxiety)

UPDRS IV: Unified Parkinson Disease Rating Scale

*: $p < 0.05$

†: $p < 0.10$

2. Comparaison des fréquences d'hyperéchogénicité des noyaux gris centraux dans les trois groupes

La fréquence de l'hyperéchogénicité des noyaux gris centraux mésencéphaliques était significativement plus élevée dans le groupe des migraineux chroniques comparés au groupe témoin ($p=0.019$) et au groupe des migraineux épisodiques ($p=0.002$). Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe témoin et le groupe des migraineux épisodiques ($p=0.674$).

(cf Fig. 14 et Table 2)

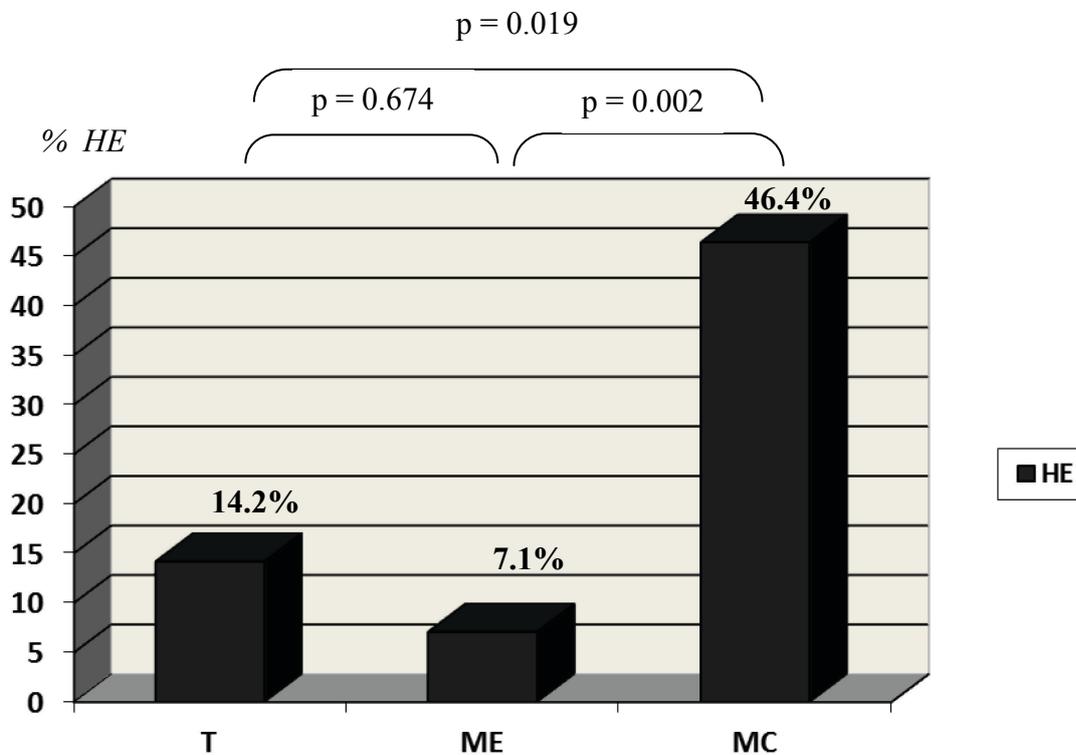


Figure 14. Fréquence des hyperéchogénicités des noyaux gris profonds dans les 3 groupes

T : Témoin MC : Migraine chronique ME : Migraine épisodique
HE : Hyperéchogénicité > 0.25 cm²

Table 2. Analyse univariée de la population des migraineux

Facteurs étudiés	Patients Migraineux	Patients Migraineux Chroniques	Patients Migraineux Episodiques	<i>p</i>
Facteurs démographiques	n=56	n=28	n=28	
Age (années)	43,2±11,2	45,8±10,0	40,5±11,9	0,080
Genre masculin	16 (28,5%)	8 (28,5%)	8 (28,5%)	1,000
Fréquence d'HE>0,25 cm²	* 15/56 (26,8%)	13/28 (46,4%)	2/28 (7,1%)	0,002
Durée d'évolution (années)	* 21,5±11,6	25,8±11,0	17,3±10,6	0,005

* : $p < 0.05$

Nous avons retrouvé une hyperéchogénicité des noyaux gris centraux de plus de 0,25 cm² chez 46,4% des patients souffrant de migraine chronique et chez 7,1% de patients souffrant de migraine épisodique.

La durée d'évolution de la maladie migraineuse était de 25,8±11,0 ans chez les patients migraineux chroniques et de 17,3±10,6 ans chez les patients migraineux épisodiques.

Les deux facteurs associés au statut de migraine chronique retrouvés en analyse univariée sont donc la fréquence d'hyperéchogénicités et la durée d'évolution de la maladie.



Figure 8. Echographie transcranienne chez un témoin.

Le mésencéphale est cerclé en pointillés, il n'y a pas d'hyperéchogénicité visible au niveau des noyaux gris centraux.

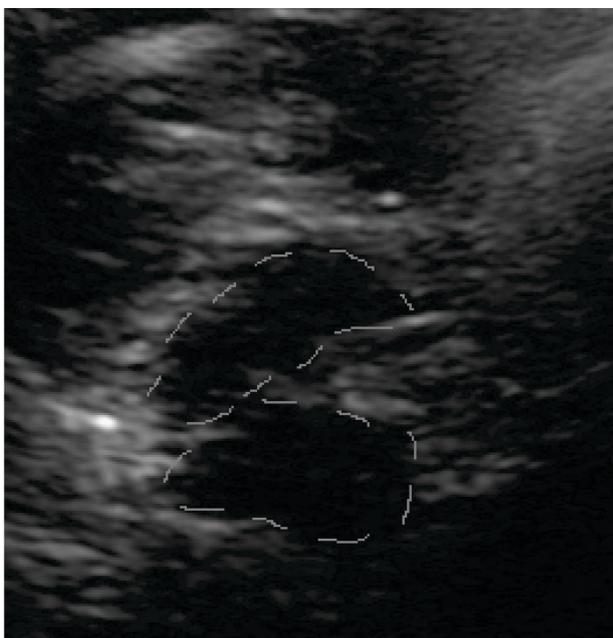


Figure 9. Echographie transcranienne chez un patient souffrant de migraine épisodique.

Le mésencéphale est cerclé en pointillés, il n'y a pas d'hyperéchogénicité des noyaux gris centraux visible.

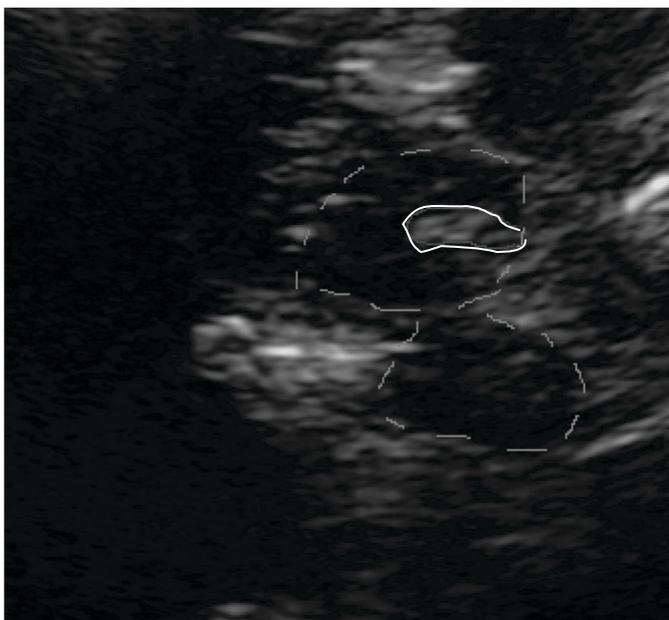


Figure 10. Echographie transcrânienne chez un patient souffrant de migraine épisodique.

Le mésencéphale est cerclé en pointillés, le LN apparaît hyperéchogène (cerclé en continu)



Figure 11. Echographie transcrânienne chez un patient souffrant de migraine chronique.

Le mésencéphale est cerclé en pointillés, le LN apparaît hyperéchogène (cerclé en continu)

3. Analyse multivariée des facteurs associés au statut de migraine chronique

Nous avons réalisé une analyse multivariée par régression logistique. Le modèle incluait les variables significatives en analyse univariée ainsi que les variables démographiques (cf. Table 4)

Table 4. Analyse multivariée des facteurs associés au statut de migraine chronique

	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	<i>p</i>
Age (années)	1,02	[0,95-1,09]	0,695
Genre masculin	0.58	[0,13-2.65]	0,479
Durée d'évolution (années)	† 1,07	[1.00-1,15]	0,052
Présence d'une HE	* 12.09	[2.19-66.67]	0,004

* : $p < 0.05$ = *significatif*

† : $p < 0.10$ = *tendance à la significativité*

La présence d'hyperéchogénicités est associée de manière significative et indépendante au statut de migraine chronique. Ce critère échographique est donc indépendant de la durée d'évolution de la maladie migraineuse. La présence d'hyperéchogénicités augmente le risque d'être migraineux chronique chez un patient migraineux d'un facteur 12 [2.19-66.67].

DISCUSSION

1. Rappel des résultats et représentativité de notre étude

Ce travail a pu mettre en évidence une augmentation significative de la fréquence des hyperéchogénités au niveau du LN et/ou du NR, dans la population des patients souffrant de migraine chronique comparés aux patients souffrant de migraine épisodique et aux sujets témoins.

Il n'y avait pas de différence significative concernant la fréquence des hyperéchogénités du LN ou du NR entre migraineux épisodiques et sujets témoins.

La présence d'hyperéchogénités était un facteur indépendant associé au statut de migraine chronique.

Par ailleurs, notre étude retrouve un pourcentage de 6,7% de patients anéchogènes dans la population témoin. Ces résultats corroborent ceux de l'étude référence de Berg et al, publiée en 1999 : 8,8% de la population, parmi 330 sujets sains, ont été exclus de l'étude étant donné l'absence de fenêtre temporelle disponible pour analyser le mésencéphale (cf **Fig. 15**).

Age, y	No. of individuals in each group	SN area extension median (25th; 75th percentile)	Individuals with a SN area >0.25 cm ² on one or both sides/age group (%)
2-9	8	0.07 (0.05; 0.09)	12.5
10-19	13	0.14 (0.11; 0.15)	7.6
20-29	112	0.11 (0.07; 0.15)	9.8
30-39	51	0.11 (0.08; 0.17)	7.8
40-49	37	0.12 (0.08; 0.14)	5.4
50-59	37	0.14 (0.09; 0.17)	8.1
60-69	30	0.10 (0.08; 0.15)	6.6
70-79	13	0.15 (0.10; 0.17)	15.3
All	301	0.11 (0.07; 0.15)	8.6

SN = substantia nigra.

Figure 15. Taille moyenne des hyperéchogénités du LN et prévalence des hyperéchogénités de plus de 0.25 cm² corrélés à l'âge chez 301 volontaires sains

(Berg *et al*, 1999)

Nous avons retrouvé 13,6% de sujets témoins présentant une hyperéchogénicité de plus de 0,25 cm², plus élevé que dans l'étude de référence de Berg *et al* de 1999 qui avait retrouvé 8,6% de témoins. Cette différence est probablement due à un échantillon trop faible de patients dans notre étude. Nos résultats restent malgré tout cohérents avec les données de la littérature.

Notre étude comprenait 73.3% de femmes et 26.7% d'hommes parmi les patients souffrant de migraine chronique. La moyenne d'âge dans le groupe des femmes était de 43.8 ans, et de 50.8 ans dans le groupe des hommes. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre ces deux groupes concernant l'âge, on peut cependant noter que la valeur de p tend vers la significativité. L'étude FRAMIG 3, qui étudiait l'épidémiologie des CCQ en France, rapportait une proportion de femmes atteintes de CCQ environ égale à 2.5 fois la proportion d'hommes, ce qui correspond à la répartition de notre échantillon en terme de sexe. Par ailleurs, l'âge de nos patients est légèrement plus élevé, l'étude FRAMIG 3 rapportant une moyenne d'âge de 43.2 ans dans le groupe des patients de sexe masculin et 39 ans pour le groupe de sexe féminin, avec une différence significative entre les 2 groupes (Lanteri-Minet *et al*, 2005).

2. Dépôts ferriques et dysfonctionnement neuronal

Cette étude a montré un lien statistique entre fréquence de l'hyperéchogénicité au niveau des noyaux gris centraux mésencéphaliques et expression chronique de la migraine.

Plusieurs études ont prouvé la corrélation entre accumulation d'anions ferriques et présence d'hyperéchogénicités par échographie dans d'autres pathologies telles que la maladie de Parkinson, ou la maladie d'Hallevoerden-Spatz (Liman J *et al*, 2012 ; Berg *et al*, 2009). Liman *et al* ont ainsi réalisé une échographie transcrânienne bidimensionnelle à 7 patients atteints de la maladie d'Hallevoerden-Spatz, qui se caractérise par une accumulation de fer en quantité anormale provoquant une neurodégénérescence des régions cérébrales atteintes. Les données échographiques ont ensuite été comparées à celles retrouvées chez 13 patients sains appariés sur l'âge. La taille et la

fréquence des hyperéchogénités du LN étaient significativement plus élevées chez les patients atteints, mettant en évidence la corrélation entre dépôts ferriques et hyperéchogénités (Liman J *et al*, 2012).

Par ailleurs, une étude de 2009 a comparé les données échographiques et IRM (temps de relaxation) chez des sujets sains et des patients atteints de la maladie de Parkinson. Ils ont retrouvé une différence significative entre les 3 groupes (sujets sains avec hyperéchogénités, sujets sains sans hyperéchogénités, sujets parkinsoniens), apportant donc des éléments de réponse quant à la signification des hyperéchogénités: celles-ci étaient corrélées à un temps de relaxation allongé, reflétant une accumulation de dépôts ferriques (Behnke *et al*, 2009) (cf **Figure. 16**)



Figure 16. Echographie transcranienne d'un patient atteint de maladie de Parkinson.

La zone hyperéchogène au niveau du LN a été cerclée.

(Behnke *et al*, 2009)

De plus, une étude *in vivo* a mis en évidence une corrélation positive entre hyperéchogénité et concentration en fer au niveau de 60 cerveaux de patients atteints de la

maladie de Parkinson, en conditions post mortem (Berg *et al*, 2006).

Nous avons donc émis l'hypothèse que les hyperéchogénicités retrouvées dans notre étude traduisaient la présence de dépôts ferriques au sein de ces structures.

Afin de bien saisir les conséquences des dépôts de fer au niveau neuronal, il est nécessaire de rappeler le cycle métabolique du fer dans l'organisme.

Notons tout d'abord que la répartition cellulaire du fer est organisée en un pool de stockage, un pool de transit et un pool fonctionnel. Le fer est incorporé dans les protéines héminiques, dont l'hémoglobine et le cytochrome (Young SP *et al*, 1994). L'intégration dans l'hème de l'hémoglobine permet le transport de l'oxygène par les érythrocytes. Le fer est aussi le cofacteur de multiples réactions enzymatiques.

Le fer du compartiment de stockage est majoritairement localisé dans la ferritine. Un phénomène de nucléation entraîne la formation d'oxyhydroxyde ferrique, forme chimique de stockage du fer. Ce fer reste mobilisable en cas de besoin.

Enfin le compartiment de transit est de nature chimique mal connue. En fonction des besoins cellulaires et du fer disponible à l'intérieur de la cellule, le fer est réparti, à partir de ce compartiment, vers les sites fonctionnels ou les sites de stockage du fer (Loréal *et al*, 1999).

Le bon fonctionnement cellulaire nécessite une adéquation entre les besoins de la cellule et le fer biodisponible. Ce fer biodisponible est représenté par le pool de transit qui peut s'expandre en situation de surcharge en fer. Il représente alors un danger cellulaire potentiel majeur car certaines formes biochimiques de fer possèdent la capacité de générer des radicaux libres susceptibles d'initier des phénomènes de peroxydation touchant en particulier les lipides et l'ADN (Britton *et al*, 1994). Ces phénomènes de peroxydation vont provoquer l'apparition de lésions cellulaires qui peuvent conduire à la mort ou la transformation de la cellule (Loreal *et al*, 2000).

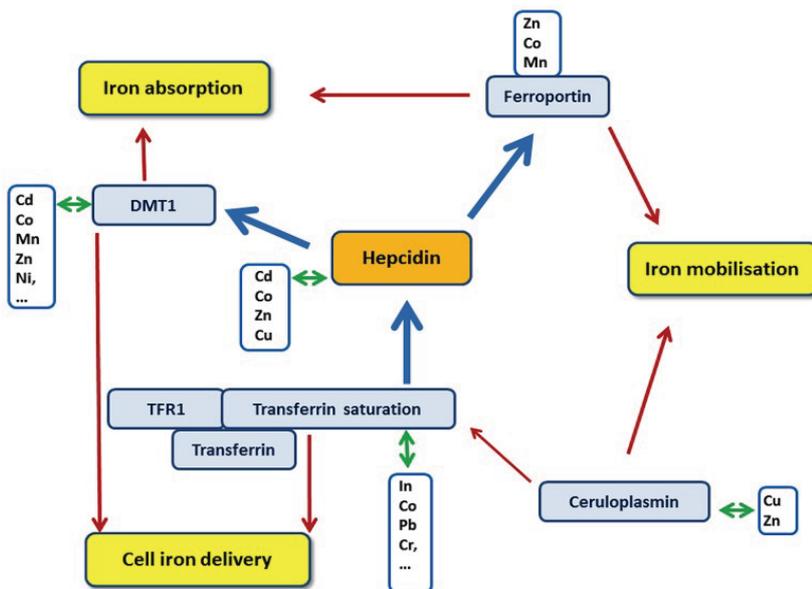


Figure 17. Représentation schématique du cycle métabolique du fer
(Loréal *et al*, 2014)

Une des conséquences de ces dépôts ferriques serait notamment un dysfonctionnement du métabolisme de la tyrosine. En effet, des niveaux plus élevés de tyramine, dopamine et noradrénaline ont été retrouvés au niveau plasmatique chez des patients souffrant de migraine chronique, en les comparant à un groupe de patients souffrant de migraine épisodique et témoins, suggérant un dysfonctionnement au niveau du métabolisme de la tyrosine. Ces taux plasmatiques étaient positivement corrélés à l'ancienneté de la migraine chronique (D'Andrea *et al*, 2013). L'hypothèse émise dans cette étude consistait à évoquer le rôle d'un défaut énergétique secondaire à une activité mitochondriale réduite et, par conséquent, une activation de la tyrosine décarboxylase, activée en conditions d'hypoxie, aux dépens de la tyrosine hydroxylase. Or la tyrosine hydroxylase permet la transformation de la tyrosine en dopamine, dont le rôle est entre autres la modulation de la sensation douloureuse. La réduction de l'activité mitochondriale serait secondaire à l'accumulation d'anions ferriques, liée à la répétition des crises qui provoque une hyperhémie locale transitoire au niveau des noyaux gris centraux ce qui aurait pour conséquence la mort neuronale dans ces régions, par surproduction de radicaux libres.

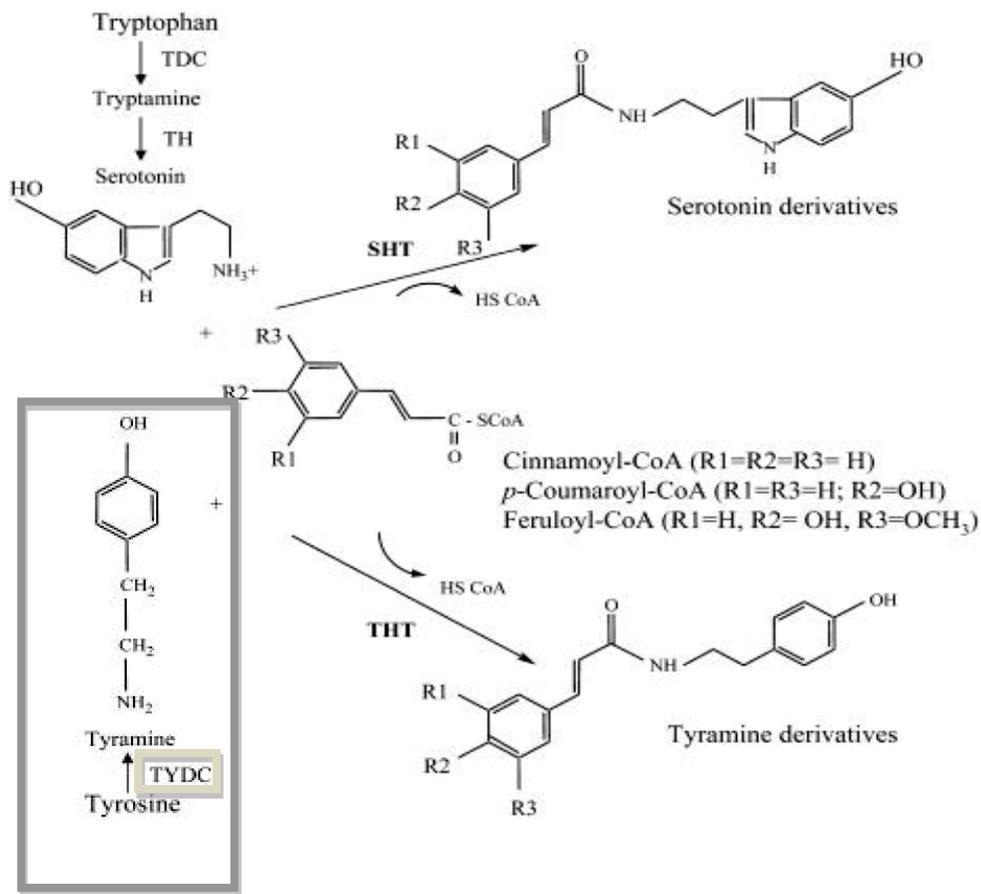


Figure 18. Transformation de la tyrosine en tyramine

*La tyrosine est transformée en tyramine dans des conditions anormales d'hypoxie cellulaire
TYDC : tyrosine décarboxylase*

(Daubner *et al*, 2011)

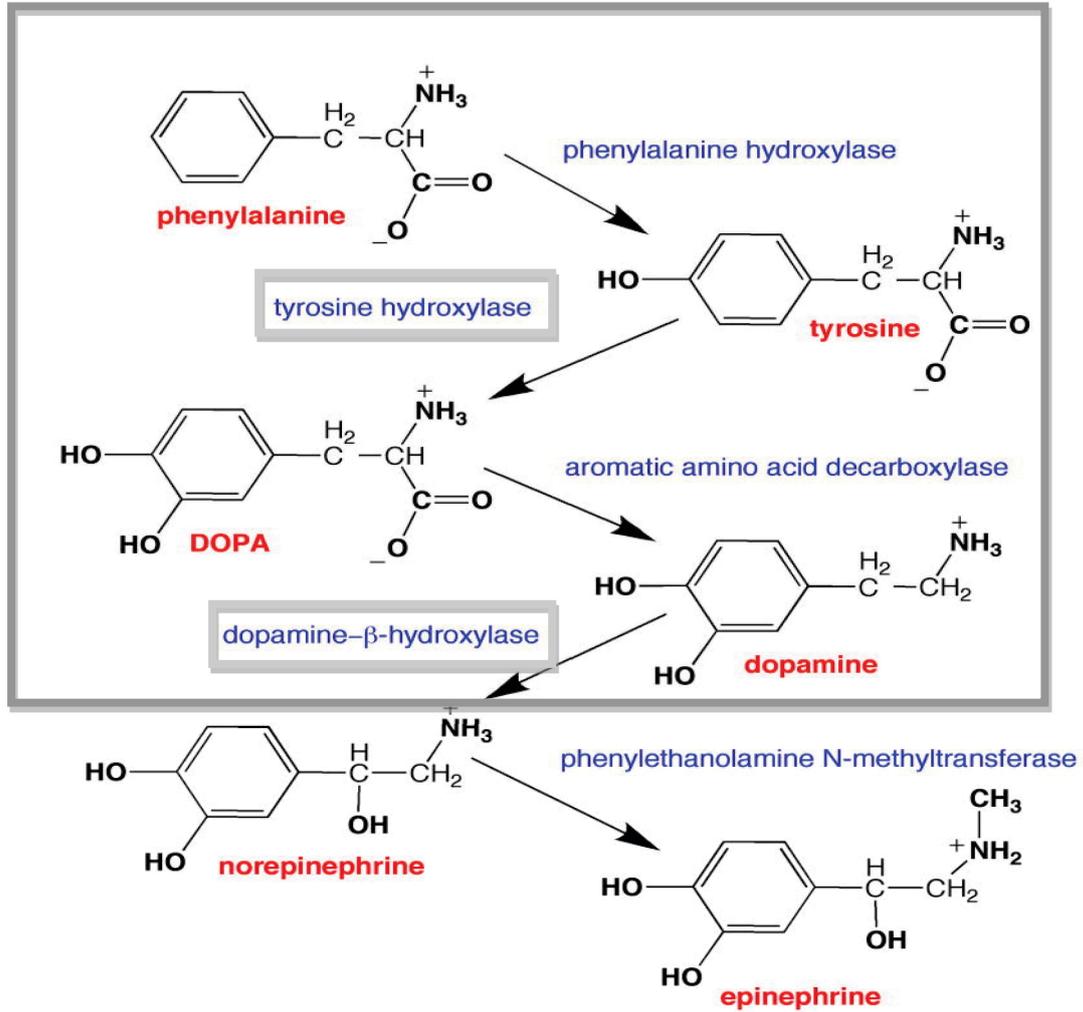


Figure 19. Cycle métabolique de la tyrosine

La tyrosine, en conditions cellulaires normales, se transforme en dopamine par l'action de la tyrosine hydroxylase

(Kang *et al*, 2006)

3. Migraine chronique : complication de la migraine épisodique ou forme clinique propre de la pathologie migraineuse ?

Depuis peu, le concept de migraine chronique a évolué, preuve en est de la nouvelle classification ICHD-III beta lui consacrant une définition indépendante n'entrant pas dans le cadre des complications de la migraine épisodique (classification ICHD-III beta, 2013). Ceci a été le résultat d'une réflexion d'un groupe d'expert. La migraine chronique pourrait donc être considérée comme une entité nosologique à part.

Cette modification de la classification amène à s'interroger sur la physiopathologie de la migraine chronique avec la réflexion suivante : la migraine chronique est-elle la conséquence de la répétition des crises chez un migraineux initialement épisodique, ou doit-on considérer qu'il existe une vulnérabilité centrale préalable propres à certains patients précipitant l'expression chronique, et ce parfois très précocement, en faisant donc une entité autonome ?

La première hypothèse est étayée par plusieurs études IRM, qui, par des méthodes quantitatives (mesure du temps de relaxation) mettent en évidence l'accumulation d'anions ferriques au niveau des noyaux gris centraux, et retrouvent une différence entre migraine épisodique et chronique. Certaines d'entre elles montrent également une corrélation entre ancienneté de la migraine et quantité de dépôts ferriques.

L'étude de Kruit *et al* parue en 2009 avait de fait montré que la fréquence des crises migraineuses et l'ancienneté de la migraine étaient corrélées à la présence d'hypersignaux T2 au niveau des noyaux gris centraux impliqués dans la modulation de la douleur. Ces hypersignaux étaient le reflet de l'accumulation en fer dans ces structures, et avaient été évalués au niveau de 7 noyaux gris centraux: le putamen, le globus pallidus, le noyau rouge, le noyau caudé, le locus niger (pars reticularis et pars compacta), la substance périacqueducule.

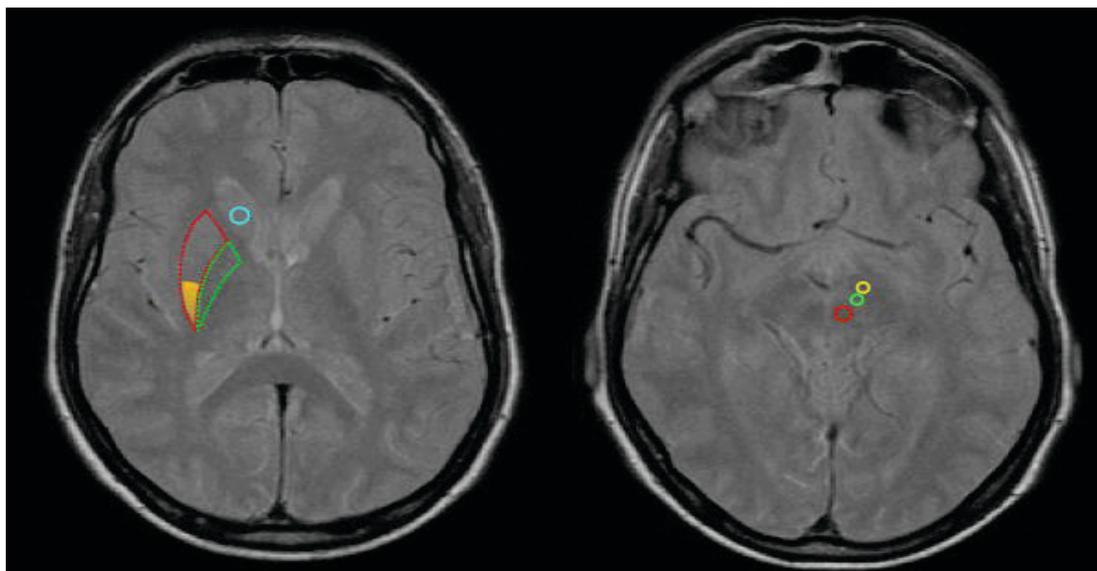


Figure 20. Repérage des zones d'intérêt par encerclage en IRM cérébrale

Cerclage rouge, image gauche : putamen

Cerclage vert, gauche : pallidum

Remplissage orange, gauche : putamen postérieur

Cerclage rouge, droite : NR

Cerclage bleu, gauche : NC

Cerclage vert, droite : pars compacta du LN

Cerclage jaune, droite : pars reticularis du LN

Structure	Age < 50 years				Age ≥ 50 years			
	<23 yrs (n=35) ≥ 23yrs (n=34)		p-value		< 23yrs (n=33) ≥ 23yrs (n=36)		p-value	
			crude	adjusted			crude	adjusted
Putamen	74.9 ± 1.9	73.1 ± 2.4	0.001	0.01	74.5 ± 3.0	74.0 ± 3.2	0.5	0.5
Posterior Putamen	71.8 ± 2.7	70.2 ± 2.8	0.02	0.1	72.7 ± 4.4	71.2 ± 3.9	0.2	0.12
Head of Caudate	83.5 ± 2.0	82.0 ± 2.8	0.02	0.04	81.9 ± 2.9	82.2 ± 2.3	0.7	0.7
Globus Pallidus	72.4 ± 3.6	71.5 ± 4.5	0.4	0.7	72.9 ± 4.5	72.5 ± 4.6	0.7	0.7
SN pars reticularis	75.8 ± 12.0	73.1 ± 10.0	0.3	0.3	75.4 ± 10.7	73.4 ± 10.0	0.4	0.4
SN pars compacta	81.9 ± 4.0	80.9 ± 4.0	0.3	0.5	81.3 ± 4.9	81.2 ± 4.0	0.9	0.9
Red Nucleus	79.7 ± 9.6	74.5 ± 5.0	0.006	0.001	82.2 ± 11.1	81.0 ± 13.3	0.7	0.6

Figure 21. Comparaison des valeurs moyennes de T2 (temps de relaxation IRM) dans une population de migraineux selon l'ancienneté de la maladie migraineuse (n=138).

Les temps de relaxation, traduisant une accumulation de dépôts de fer, au niveau du putamen de la tête du noyau caudé et du noyau rouge sont positivement corrélés à l'ancienneté de la migraine.

(Kruit *et al*, 2009)

Dans l'étude de Welch *et al* en 2001, il a été montré une augmentation significative des valeurs de R2 et R2* (temps de relaxation) en IRM cérébrale chez les migraineux épisodiques et les patients souffrant de CCQ, comparés aux sujets témoins, au niveau de la PAG, sans mettre en évidence de différence entre le groupe de migraineux épisodiques et CCQ, ce qui confirme une perturbation du métabolisme ferrique à ce niveau possiblement en rapport avec la répétition des crises migraineuses.

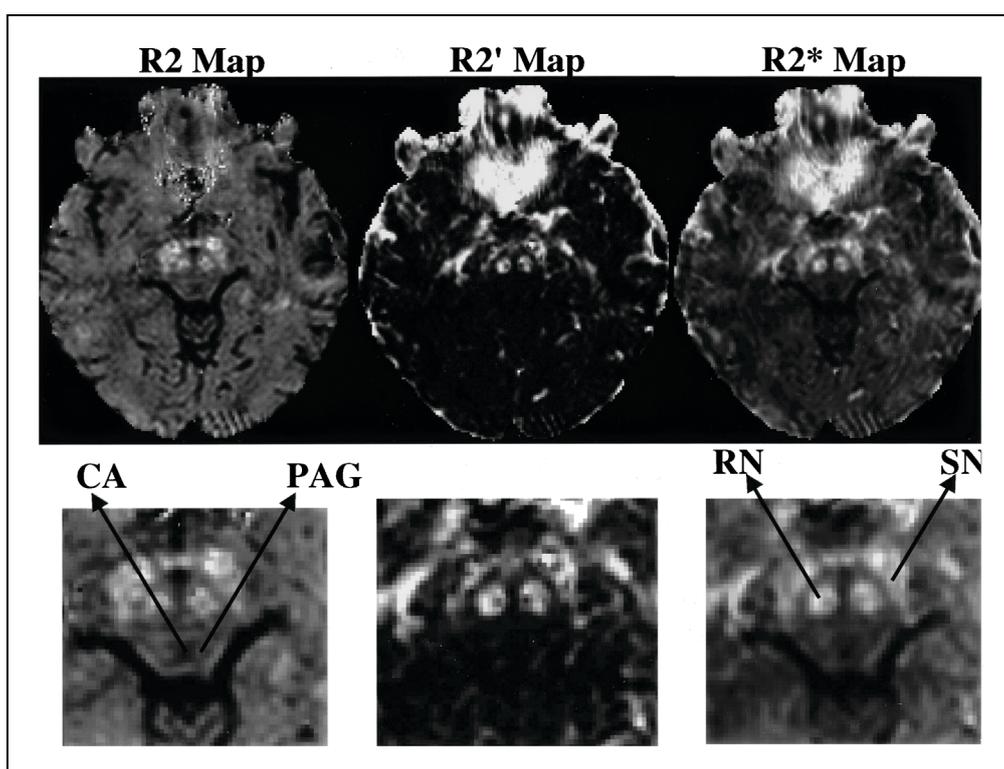


Figure 22. Mesure du temps de relaxation en IRM chez des patients migraineux

Augmentation du temps de relaxation au niveau du noyau rouge et du locus niger traduisant une accumulation en fer chez les patients migraineux

SN: substantia nigra

RN: noyau rouge

CA: Aqueduc de Sylvius

PAG: substance grise périaqueducale

(Welch *et al*, 2001)

De même, l'étude de Mainero *et al* en 2011 a comparé 17 patients migraineux et 17 sujets contrôles appariés sur le sexe et l'âge. Ils ont ainsi mis en exergue, que plus la fréquence des crises était élevée, plus la connectivité entre la PAG et certaines régions cérébrales telles que le gyrus supramarginal, le cortex préfrontal, l'insula et l'hypothalamus était importante. Et de façon intéressante, ils ont également montré que plus la fréquence des crises était élevée, moins ces connectivités étaient fonctionnelles, notamment entre la PAG et le cortex préfrontal, l'amygdale ou encore le noyau médial du thalamus, structures cérébrales ayant un rôle certain dans la modulation de la douleur. Ces données révèlent un dysfonctionnement dynamique intercritique au sein des voies de la nociception, qui se manifeste par une perturbation des circuits descendants modulateurs de la douleur, induisant très probablement une perte d'inhibition et une hyperexcitabilité au niveau des aires nociceptives centrales.

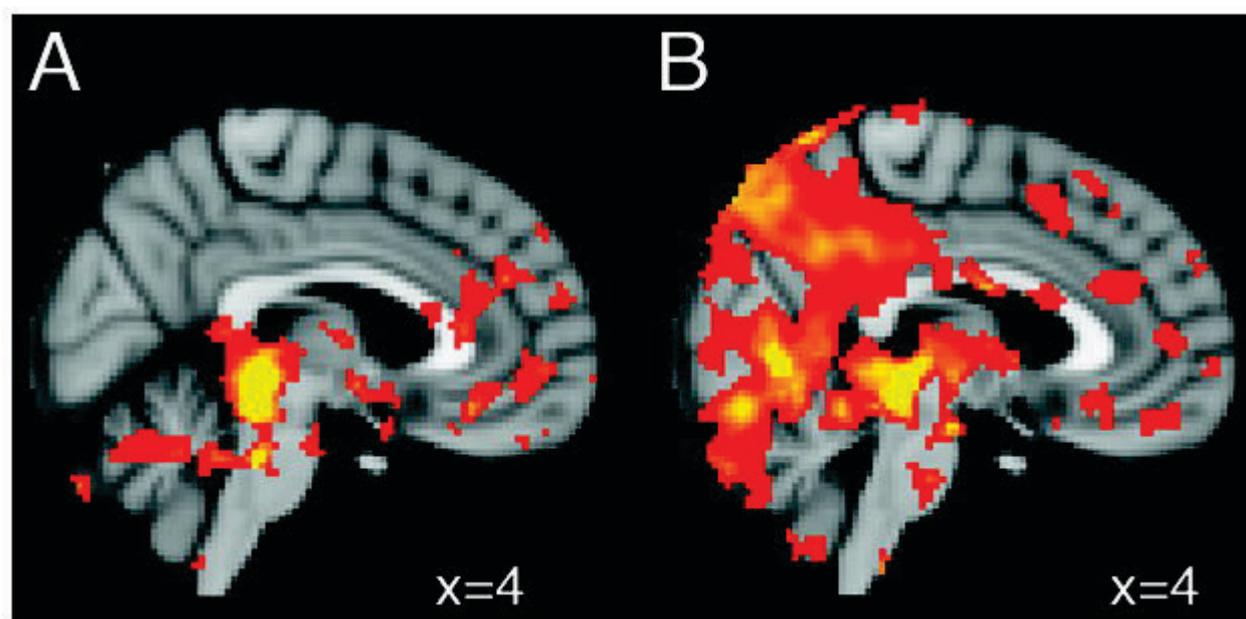


Figure 23. Coupes sagittales en IRM fonctionnelle montrant un état de repos anormal des réseaux de connectivité avec la PAG

(A) *Sujet sain*

(B) *Patient migraineux apparié sur le sexe et l'âge, en intercritique*

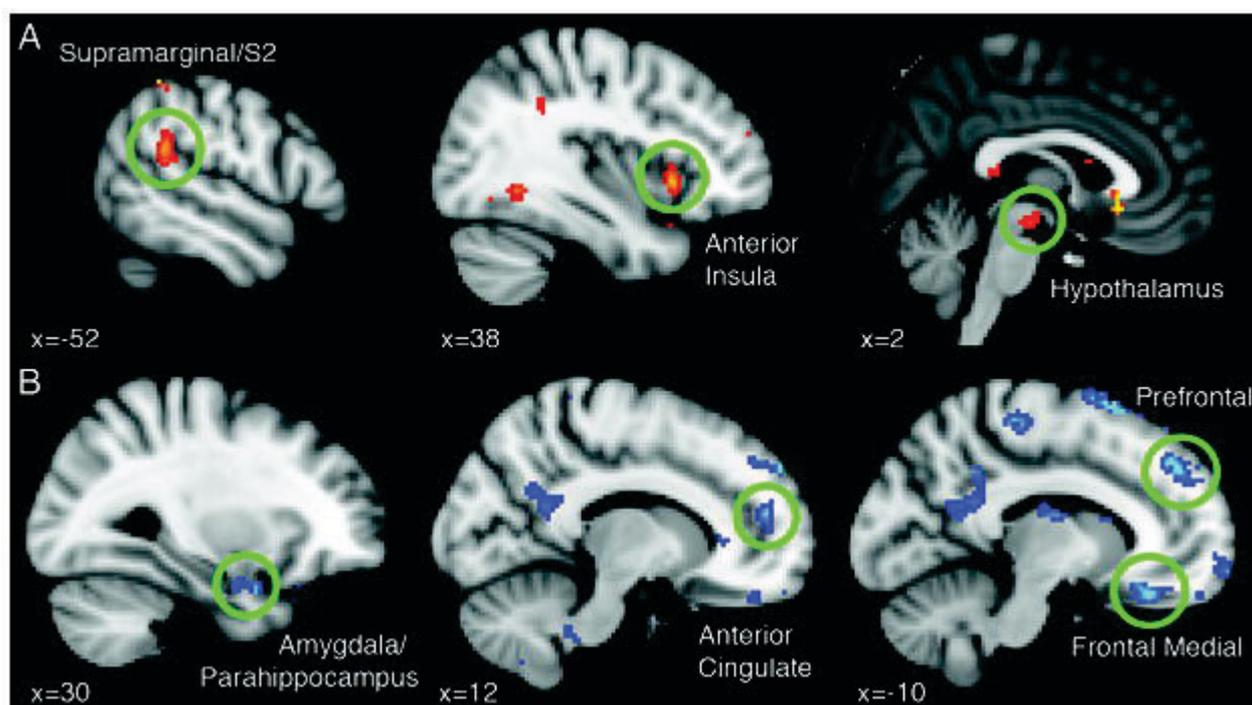


Figure 24. Coupes sagittales en IRM fonctionnelle chez 17 patients migraineux, en situation intercritique.

(A) Augmentation du nombre de connexions cérébrales avec la PAG, non fonctionnelles et corrélée à la fréquence des crises migraineuses

(B) Diminution des connexions cérébrales fonctionnelles avec la PAG, corrélée avec la fréquence des crises migraineuses.

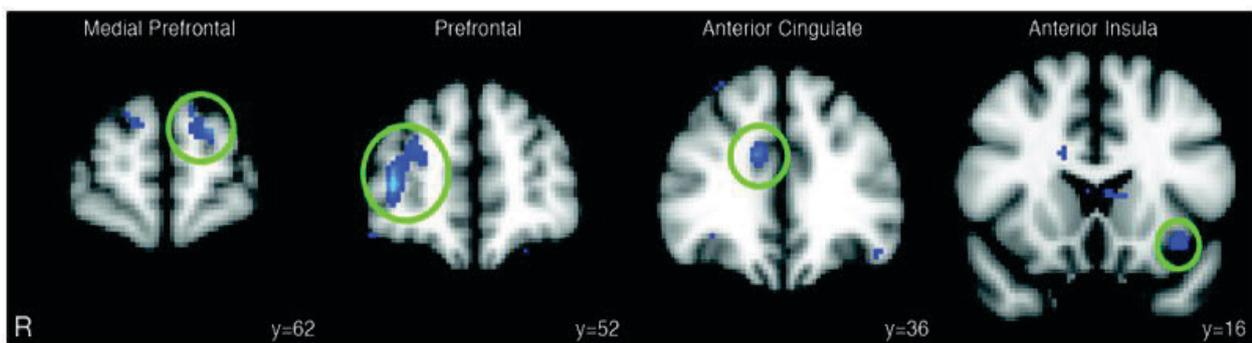


Figure 25. Coupes coronales en IRM fonctionnelle chez 5 patients migraineux souffrant d'allodynie.

Diminution significative des connexions cérébrales avec la PAG chez 5 patients migraineux souffrant d'allodynie, comparés à 5 patients migraineux ne souffrant pas d'allodynie lors des crises.

R= right (droite)

(Mainero *et al*, 2011)

Ces données sont confirmées par l'étude de Schwedt *et al* en 2013 dans la migraine chronique avec la mise en évidence d'un état de repos atypique des connectivités entre la PAG et les mêmes régions énoncées ci-dessus, qui participent à la modulation et au ressenti physique et émotionnel de la douleur.

Par ailleurs, l'étude CAMERA de 2010 a mis en évidence un certain nombre de modifications morphologiques en IRM au niveau cérébral chez les patients migraineux. Ceux-ci, et notamment ceux avec aura, avaient une plus grande prévalence d'infarctus infra-cliniques, dans la circulation postérieure [Odds ratio (OR) 13.7, intervalle de confiance 95% (IC) 1.7, 112]. Les femmes migraineuses avaient un risque plus important de lésions de la substance blanche (OR 2.1, IC 95% 1.0, 4.1) et le risque de lésions au niveau du tronc cérébral (4.4% vs 0.7%, $p=0.04$). Ils ont également constaté une plus grande fréquence de syncope et hypotension orthostatique chez les migraineux. Enfin, chez les patients migraineux de moins de 50 ans, comparés aux sujets contrôle, il a été retrouvé une accumulation plus importante de dépôts ferriques dans le putamen ($p=0.02$), le globus pallidus ($p=0.03$) et le noyau rouge ($p=0.03$). Ces lésions cérébrales étaient plus fréquemment constatées dans le groupe avec migraine haute fréquence et étaient corrélées à l'ancienneté de la migraine (Kruit MC *et al*, 2005, 2010). (**Fig. 26**)

Les lésions de la substance blanche, plus fréquente chez les migraineux et augmentant avec la fréquence des crises ont été décrites dans d'autres études (Colombo *et al*, 2011) (**Fig. 27**)

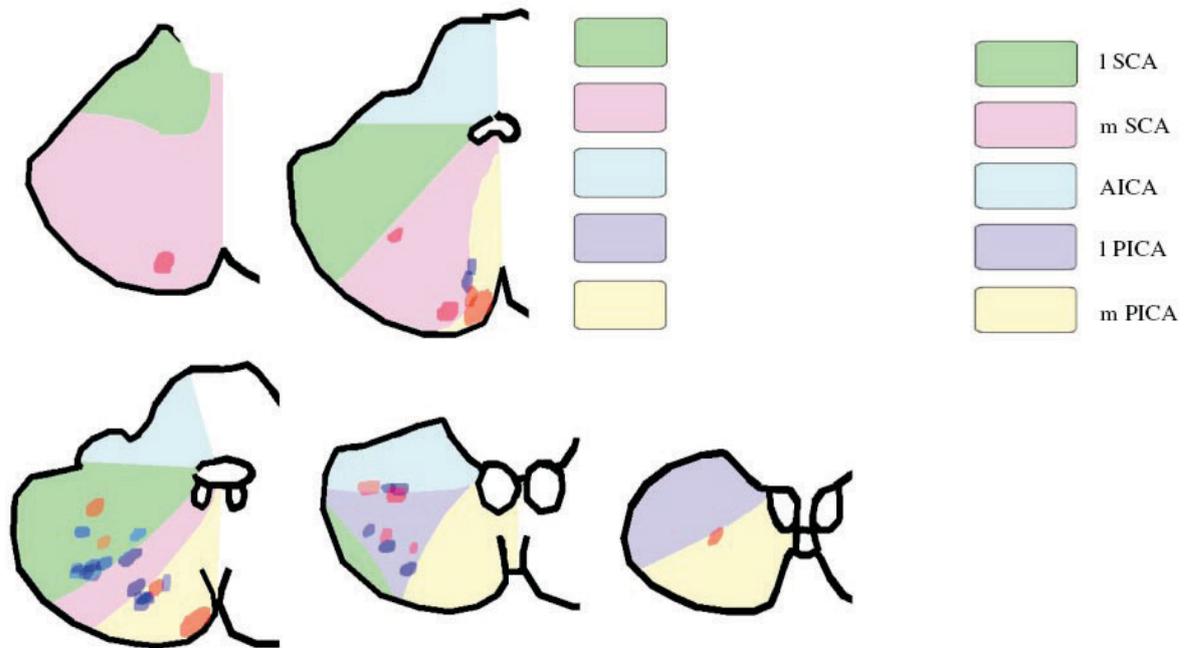


Figure 26. Répartition des infarctus postérieurs au niveau cérébelleux chez les patients migraineux, superposés avec les territoires artériels postérieurs

SCA: artère cérébelleuse supérieure

AICA: artère cérébelleuse antéro-inférieure

PICA: artère cérébelleuse postéro-inférieure

m: médiale l: latérale

(Kruit *et al*, 2005)

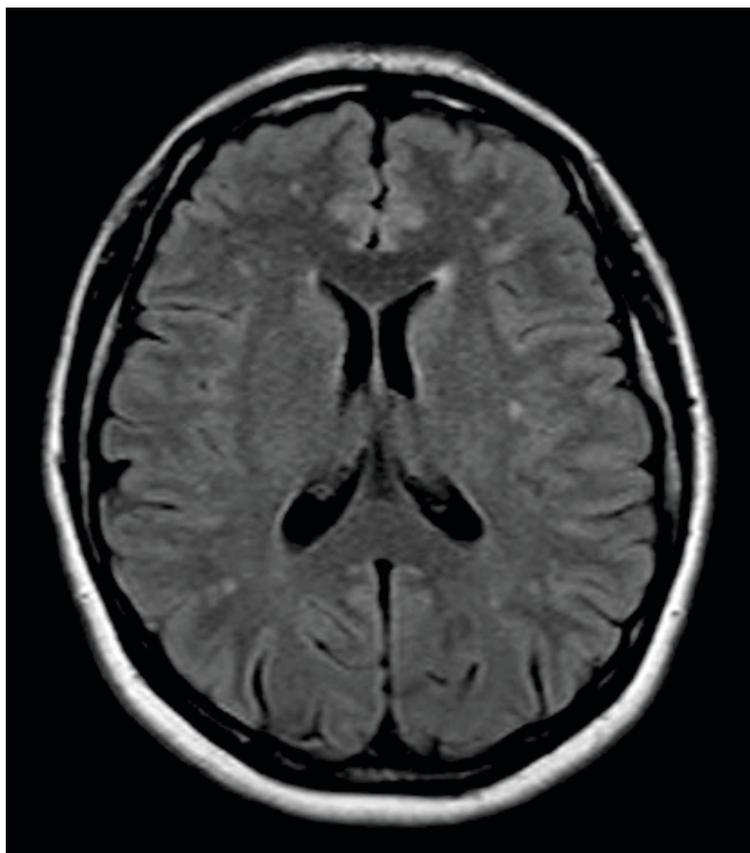


Figure 27. Lésions de la substance blanche chez un patient atteint de migraine sans aura.

Les lésions sont plus fréquentes chez les migraineux, positivement corrélées à la fréquence des crises.

(Colombo *et al*, 2011)

Une étude datant de 2011, menée par Maleki *et al*, a étudié l'activation par IRM fonctionnelle, des noyaux gris centraux (noyaux caudés, putamen, pallidum, noyaux acumbens) chez des patients souffrant de migraine chronique versus des patients souffrant de migraine épisodique. Ils ont ainsi montré un signal BOLD moins intense dans le groupe des migraineux chroniques en réponse à une stimulation douloureuse, en comparant au groupe des migraineux épisodiques, en période intercritique. Ces informations soutiendraient l'hypothèse d'une altération de la fonction des noyaux gris centraux chez les patients avec stimulations nociceptives répétées, en l'occurrence dans le cadre de la migraine chronique. Ces altérations fonctionnelles ont été mises en rapport avec des altérations structurelles, notamment au niveau des noyaux caudés, dont le volume a

été retrouvé significativement augmenté chez les patients souffrant de migraine chronique. Les auteurs évoquent alors 3 hypothèses pour expliquer ces modifications structurelles: une inflammation locale, une augmentation de la concentration de fer locale, une complexification des connexions dendritiques.

En outre, le mécanisme de sensibilisation centrale par des crises migraineuses répétées, telles qu'elles se produisent dans la migraine chronique, et reflétée par l'allodynie cutanée, générerait des radicaux libres à type d'anions ferriques qui endommageraient la PAG (Matthew NT, 2011).

Le continuum entre migraine épisodique basse, haute fréquence et chronique a également été étayée par des études d'imagerie qui montrent l'activation de zones similaires dans les deux groupes (Weiller *et al*, 1995). D'autres études neuro anatomiques montraient des modifications structurelles progressant avec la fréquence des crises et la chronicisation de la migraine, au niveau de l'hippocampe, du cortex cérébral ou encore de certaines aires du tronc cérébral telles que la PAG (Maleki *et al*, 2012).

D'autres données, et notamment les résultats de notre travail, pourrait faire évoquer l'existence d'une vulnérabilité centrale non spécifique et commune à certaines pathologies neurologiques chroniques comme étudiée dans la SEP et la maladie de Parkinson, c'est-à dire une condition préexistante à la chronicisation de la migraine.

Tout d'abord, par analogie avec ce qui a été montré dans les pathologies du mouvement ; en effet, Berg *et al* ont récemment mené une étude prospective multicentrique sur 5 ans, dans laquelle 1271 patients étaient suivis après avoir bénéficié d'une échographie transcranienne. Les patients avec hyperéchogénicités avaient 20.6 fois plus de risques de développer une maladie de Parkinson, comparés à ceux sans hyperéchogénicités (Berg *et al*, 2013). De plus, il a été montré que ces hyperéchogénicités étaient stables au cours du temps et de la progression de la maladie de

Parkinson et qu'elles étaient également présentes chez les patients porteurs d'une mutation monogénique pour la maladie de Parkinson, encore cliniquement indemnes (Berg *et al*, 2009).

Une autre étude a par ailleurs montré qu'il n'y avait pas de corrélation statistique entre la présence d'hyperéchogénicité du LN et les images de SPECT, reflet de la neurodégénérescence au niveau du système nigro-striatal, corrélées, elles, à l'état clinique du patient et à la progression de la maladie. Cette même étude a par ailleurs confirmé la stabilité de cette hyperéchogénicité après 5 ans de suivi, malgré une progression clinique certaine de la maladie (Lobsien *et al*, 2012).

Les dépôts de fer seraient donc un signe précoce de la maladie de Parkinson et un facteur de susceptibilité à son développement.

De même, une étude de 2009 a étudié la présence d'hyperéchogénicités des noyaux gris centraux chez les patients atteints de SEP. Dans cette étude prospective, 75 patients atteints de SEP rémittente ou progressive et 55 sujets sains appariés sur l'âge ont bénéficié d'une échographie transcranienne et d'une IRM afin de mesurer le temps de relaxation. Des hyperéchogénicités ont été mises en évidence au niveau du LN, NC et thalamus de façon significativement plus fréquente chez les patients atteints de SEP que chez les témoins. L'intérêt majeur de cette étude a par ailleurs été de mettre en évidence que la taille de ces hyperéchogénicités était significativement plus importante chez les patients atteints de SEP de forme progressive, les hyperéchogénicités du LN de petite taille étant corrélées significativement à l'absence de progression de la maladie dans les 2 ans suivant l'échographie. Le dysfonctionnement au niveau du métabolisme ferrique serait donc impliqué dans la physiopathologie de progression de la SEP. Il a également été noté la stabilité de cette hyperéchogénicité du LN durant 2 années, ce qui rend plus probable que cette hyperéchogénicité, reflétant une accumulation d'anions ferriques, soit un facteur prédictif de progression de la maladie sans forcément en être un facteur causal (Walter *et al*, 2009).

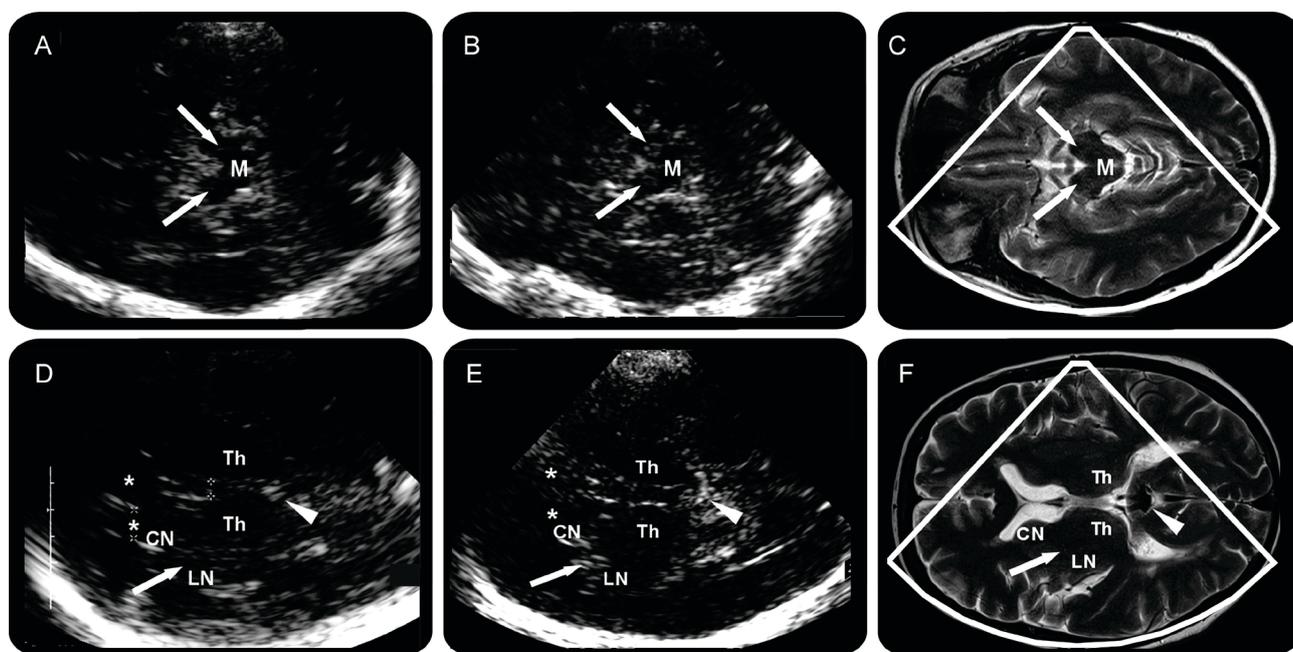


Figure 28. Échographie et corrélation IRM de patients témoins et atteints de SEP

M midbrain (mésencéphale); *CN* caudate nucleus (noyau caudé); *LN* lenticular nucleus (noyau lenticulaire); *Th* thalamus.

A) Echographie transcrânienne montrant le mésencéphale sans hyperéchogénéité. Le mésencéphale apparaît hypoéchogène.

B) Hyperéchogénéités au niveau du LN (fléchées)

C) Corrélation IRM en séquence T2 de l'échographie du patient B. les LN sont hypointenses.

D) Echographie transcrânienne montrant le NL sans hyperéchogénéité. (flèche: NL, tête de flèche: glande pinéale, astérisques: cornes frontales ventriculaires)

E) Hyperéchogénéité du NL

F) Corrélation IRM en séquence T2 du patient E

(Walter *et al*, 2009)

Enfin, dans notre étude, la présence d'hyperéchogénicités des noyaux gris centraux était un facteur associé au statut de migraine chronique, indépendant de la durée d'évolution de la maladie. Nos résultats semblent donc indiquer que la durée d'évolution de la maladie migraineuse n'a pas de lien avec la présence d'hyperéchogénicités mésentocéphaliques.

Il est bien sûr impossible de trancher entre ces deux hypothèses. Ces deux mécanismes sont très probablement intriqués, les dépôts de fer pourraient représenter alors une anomalie préexistante au développement d'une migraine chronique chez une certaine sous population de patients expliquant en partie le caractère précoce de leur chronicisation ; l'accumulation d'anions ferriques au cours du temps, provoquée par la répétition des crises et l'hyperhémie locale transitoire liée aux crises, aggraverait et accélérerait le processus de chronicisation de la migraine par un déséquilibre entre les phénomènes de levée d'inhibition et/ou d'amplification de la facilitation des informations nociceptives.

4. Limites de l'étude

Cette étude présente de nombreuses limites; tout d'abord, aucun calcul du nombre de patients n'a été réalisé du fait de l'absence de données de la littérature précédant cette étude. La puissance de l'étude reste donc faible. De ce fait, la représentativité de l'étude pourrait être nettement améliorée.

Par ailleurs, on émet l'hypothèse que ces hyperéchogénicités correspondent à des dépôts de fer, étant données les études IRM et échographiques réalisées précédemment. Cependant, aucune certitude ne peut être émise en l'absence d'étude anatomopathologique ou de corrélations IRM faites avec ces échographies.

De plus, l'étude échographique a seulement permis une étude semi quantitative des hyperéchogénicités, contrairement aux études IRM qui permettaient une étude quantitative par mesure du temps de relaxation et ainsi une mesure plus précise de la corrélation entre dépôts

ferriques et durée d'évolution de la pathologie migraineuse ou fréquence des crises.

Enfin, il n'a pas été fait de double lecture des échographies en aveugle, la reproductibilité intra et inter-observateur des résultats (indice kappa) n'a donc pas pu être calculée.

CONCLUSION

Notre étude a donc mis en évidence une association entre présence d'hyperéchogénités mésencéphaliques et statut de migraine chronique, indépendamment de la durée d'évolution de la maladie migraineuse. Ceci pourrait conforter l'idée selon laquelle les dépôts ferriques au niveau des centres modulateurs de la douleur constitueraient un facteur de vulnérabilité centrale, en partie responsable de la chronicisation de la migraine.

Étant donné le manque de puissance de cette étude, ces résultats restent encore peu fiables. Cependant, ce travail préliminaire pourrait être le point de départ d'autres études ou d'un PHRC national qui permettraient de confirmer, d'infirmer ou de compléter les résultats présentés ci-dessus. Il serait ainsi intéressant de corrélérer les données échographiques aux images obtenues par IRM cérébrale dans une prochaine étude. Par ailleurs, comme évoqué plus haut, il a été prouvé que le neuropeptide CGRP était significativement augmenté chez les patients atteints de migraine chronique, comparés aux migraineux épisodiques, faisant de lui un éventuel biomarqueur de la chronicisation (Cernuda-Morollón E *et al*, 2013). Il serait donc intéressant d'étudier la corrélation entre taux de CGRP plasmatique et dépôts ferriques mésencéphaliques afin d'en confirmer ou infirmer le caractère prédictif de chronicisation.

En effet, prévoir la chronicisation de la migraine, une pathologie neurologique fréquente et handicapante tant sur le plan individuel que collectif, par des outils paracliniques fiables et reproductibles, aurait un impact médico-économique et thérapeutique majeur.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Friston KJ, Ward NS, Frackowiak RS, Goadsby PJ. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol*. 2005 Aug;62(8):1270-5.
2. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 2005 Apr;128(Pt 4):932-9.
3. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Sep 20;12(10):570-84.
4. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Sep 20;12(10):570-84.
5. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001 Mar 31;357(9261):1016-7.
6. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache*. 2003 Mar;43(3):179-90
7. Barbanti P, Fabbrini G, Vanacore N, Rum A, Lenzi GL, Meco G, Cerbo R. Dopamine and migraine: does Parkinson's disease modify migraine course? *Cephalalgia*. 2000 Oct;20(8):720-3.
8. Barbanti P, Fabbrini G. Migraine and the extrapyramidal system. *Cephalalgia*. 2002 Feb;22(1):2-11.
9. Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G. Dopaminergic symptoms in migraine. *Neurol Sci*. 2013 May;34 Suppl 1:S67-70.
10. Baron JC. The pathophysiology of migraine: insights from functional neuroimaging. *Rev Neurol (Paris)*. 2000;156 Suppl 4:4S15-23.
11. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci*. 1984;7:309-38.
12. Becker G, Berg D, Lesch KP, Becker T. Basal limbic system alteration in major depression: a hypothesis supported by transcranial sonography and MRI findings. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001 Mar;4(1):21-31.

13. Becker T, Becker G, Seufert J, Hofmann E, Lange KW, Naumann M, Lindner A, Reichmann H, Riederer P, Beckmann H, Reiners K. Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Nov;63(5):590-6.
14. Behnke S, Schroeder U, Dillmann U, Buchholz HG, Schreckenberger M, Fuss G, Reith W, Berg D, Krick CM. Hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-Dopa PET. *NeuroImage* 2009 May 1237-1243
15. Berg D, Becker G. Perspectives of B-mode transcranial ultrasound. *Neuroimage*. 2002 Mar;15(3):463-73
16. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, Benz P, Jost W, Reiners K, Lange KW. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999 Sep 22;53(5):1026-31.
17. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol*. 2008 Nov;7(11):1044-55.
18. Berg D, Grote C, Rausch WD, Mäurer M, Wesemann W, Riederer P, Becker G. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1999 Jul;25(6):901-4.
19. Berg D. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography--a new approach for early detection of substantia nigra damage. *J Neural Transm*. 2006 Jun;113(6):775-80.
20. Berg D. Transcranial ultrasound as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24 Suppl 2:S677-83.
21. Bergerot A, Storer RJ, Goadsby PJ. Dopamine inhibits trigeminovascular transmission in the rat. *Ann Neurol* 2007 61: 251-262
22. Berg D, Behnke S, Seppi K, Godau J, Lerche S, Mahlke P, Liepelt-Scarfone I, Pausch C, Schneider N, Gaenslen A, Brockmann K, Srulijes K, Huber H, Wurster I, Stockner H, Kiechl S, Willeit J, Gasperi A, Fassbender K, Gasser T, Poewe W. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Feb;28(2):216-9.
23. Bernays RL, Heeb L, Cuenod M, Streit P. Afferents to the rat red nucleus studied by means of D-[3H]aspartate, [3H]choline and non-selective tracers. *Neuroscience* 1988 Aug;26(2):601-19.

24. Bernstein C, Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol*. 2012 Jun;8(2):89-99.
25. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. The International Classification of Headache Disorders revised criteria for chronic migraine—field testing in a headache specialty clinic. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):230-4.
26. Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine current understanding and state of development. *Headache*. 2013 Sep; 53(8):1230-44.
27. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, Varon SF, Blumenfeld AM, Katsarava Z, Pascual J, Lanteri-Minet M, Cortelli P, Martelletti P. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine study (IBMS). *J Headache Pain* 2012; 13: 361-78
28. Boyer N, Dallel R, Artola A, Monconduit L. General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression. *Pain*. 2014 Jul; 155(7):1196-205.
29. Britton RS, Ramm GA, Olynyk J, Singh R, O'Neill R, Bacon BR. Pathophysiology of iron toxicity. *Adv Exp Med Biol*. 1994
30. Budisic M, Karlovic D, Trkanjec Z, Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Bosnjak J, Demarin V. Brainstem raphe lesion in patients with major depressive disorder and in patients with suicidal ideation recorded on transcranial sonography. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010 Apr; 260(3):203-8.
31. Cao Y, Aurora SK, Nagesh V, Patel SC, Welch KM. Functional MRI-BOLD of brainstem structures during visually triggered migraine. *Neurology*. 2002 Jul 9;59(1):72-8
32. Cao Y, Aurora SK, Nagesh V, Patel SC, Welch KM. Functional MRI-BOLD of brainstem structures during visually triggered migraine. *Neurology*. 2002 Jul 9;59(1):72-8.
33. Castillo J, Martínez F, Suárez C, Naveiro J, Lema M, Noya M. Cerebrospinal fluid tyrosine and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid levels in migraine patients. *Cephalalgia*. 1996 Feb;16(1):56-61.
34. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013 Oct 1;81(14):1191-6.
35. Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Trigemincervical complex responses after lesioning dopaminergic A11 nucleus are modified by dopamine and serotonin mechanisms. *Pain*. 2011 Oct;152(10):2365-76.

36. Charbit AR, Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Neurons of the dopaminergic/calcitonin gene-related peptide A11 cell group modulate neuronal firing in the trigeminocervical complex: an electrophysiological and immunohistochemical study. *J Neurosci.* 2009 Oct 7;29(40):12532-41
37. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995 Jan;60(1):3-38.
38. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology.* 2006 Jul 11;67(1):125-30
39. Colombo, B., Dalla Libera, D. & Comi, G. Brain white matter lesions in migraine: what's the meaning? *Neurol. Sci.*, 2011 32(Suppl 1), S37–S40.
40. Cubo E, Kompoliti K, Leurgans SE, Raman R. Dopaminergic hypersensitivity in patients with Parkinson disease and migraine. *Clin Neuropharmacol.* 2004 Jan-Feb;27(1):30-2.
41. Daubner SC, Le T, and Wang S. Tyrosine Hydroxylase and Regulation of Dopamine Synthesis. *Arch Biochem Biophys.* Apr 1, 2011; 508(1): 1–12.
42. D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, Usai S, Mascoli N, Milanese C, Bussone G. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia* 2004 Nov;24(11):980-4.
43. D'Andrea G, D'Amico D, Bussone G, Bolner A, Aguggia M, Saracco MG, Galloni E, De Riva V, Colavito D, Leon A, Rosteghin V, Perini F. The role of tyrosine metabolism in the pathogenesis of chronic migraine. *Cephalalgia.* 2013 Aug;33(11):932-7.
44. D'Andrea G, Granella F, Leone M, Perini F, Farruggio A, Bussone G. Abnormal platelet trace amine profiles in migraine with and without aura. *Cephalalgia.* 2006 Aug;26(8):968-72.
45. De Felice M, Ossipov MH, Porreca F. Persistent medication-induced neural adaptations, descending facilitation, and medication overuse headache. *Curr Opin Neurol.* 2011 Jun;24(3):193-6.
46. De Felice M, Ossipov MH, Porreca F. Update on medication-overuse headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2011 Feb;15(1):79-83
47. Durham P, Papapetropoulos S. Biomarkers associated with migraine and their potential role in migraine management. *Headache.* 2013 Sep;53(8):1262-77.
48. Elisevich K, Hrycyshyn AW, Flumerfelt BA. Supramedullary projections to the dorsal and ventral divisions of the paramedian reticular nucleus in the cat. *Exp Brain Res.* 1985;58(2):368-78.

49. Fanciullacci M, De Cesaris F. Preventing chronicity of migraine. *J Headache Pain*. 2005 Sep;6(4):331-3.
50. Felletschin B, Bauer P, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Csoti I, Sommer U, Zeiler B, Becker G, Riess O, Berg D. Screening for mutations of the ferritin light and heavy genes in Parkinson's disease patients with hyperechogenicity of the substantia nigra. *Neurosci Lett*. 2003 Nov 27;352(1):53-6.
51. Ferraro S, Grazzi L, Mandelli ML, Aquino D, Di Fiore D, Usai S, Bruzzone MG, Di Salle F, Bussone G, Chiapparini L. Pain processing in medication overuse headache: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Pain Med*. 2012 Feb;13(2):255-62.
52. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou P, Akerman S, and Holland PR. Neuroscience forefront review neurobiology of migraine. *Neuroscience* 161 (2009) 327–341.
53. Godau J, Wevers AK, Gaenslen A, Di Santo A, Liepelt I, Gasser T, Berg D. Sonographic abnormalities of brainstem structures in restless legs syndrome. *Sleep Med*, 2008 Oct;9(7):782-9.
54. Hagen K, Stovner LJ, Zwart JA. Potentials and pitfalls in analytical headache epidemiological studies--lessons to be learned from the Head-HUNT study. *Cephalalgia*. 2007 May;27(5):403-13.
55. Holstege JC, Van Dijken H, Buijs RM, Goedknecht H, Gosens T, Bongers CM. Distribution of dopamine immunoreactivity in the rat, cat and monkey spinal cord. *J Comp Neurol*. 1996 Dec 23;376(4):631-52.
56. Kang S, Kang K, Chung GC, Choi D, Ishihara A, DS, and Back K. Functional Analysis of the Amine Substrate Specificity Domain of Pepper Tyramine and Serotonin *N*-Hydroxycinnamoyltransferases. *Plant Physiol*. Feb 2006; 140(2): 704–715.
57. Ke Y, Ming Qian Z. Iron misregulation in the brain: a primary cause of neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol*. 2003 Apr;2(4):246-53.
58. Knight YE, Bartsch T, Goadsby PJ. Trigeminal antinociception induced by bicuculine in the PAG is not affected by PAG/Q calcium channels blockade in rat. *Neurosci. Lett* 336: 113-116
59. Knight YE, Goadsby PJ. The periaqueducal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? *Neuroscience* 2003 106: 793-800
60. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE Jr, Garber WH, Batenhorst A, Cady R, Dahlöf CG, Dowson A, Tepper S. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res*. 2003 Dec;12(8):963-74.

61. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Brain. 2005 Sep;128(Pt 9):2068-77. Epub 2005 Jul 8. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study.
62. Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, van Buchem MA, Ferrari MD. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. Cephalalgia. 2009 Mar;29(3):351-9.
63. Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, van Buchem MA, Ferrari MD. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. Cephalalgia. 2009 Mar;29(3):351-9.
64. 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. 2010 Feb;30(2):129-36
65. Lai M, Loi V, Pisano MR, Del Zompo M. Therapy of migraine by modulating dopamine hypersensitivity: its effect on mood and pain. Int J Clin Pharmacol Res. 1997;17(2-3):101-3.
66. Lantéri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. Cephalalgia 2011 May;31(7):837-50.
67. Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Chautard MH, Lucas C. Migraine and probable migraine--results of FRAMIG 3, a French nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification. Cephalalgia. 2005 Dec;25(12):1146-58.
68. Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Chautard MH, Lucas C. Migraine and probable migraine--results of FRAMIG 3, a French nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification. Cephalalgia. 2005 Dec;25(12):1146-58.
69. Lepine JP, Godchau M, Brun P. Anxiety and depression in inpatients. Lancet 1985 b; 2 (8469-70): 1425-26
70. Liman J, Wellmer A, Rostasy K, Bähr M, Kermer P. Transcranial ultrasound in neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). Eur J Paediatr Neurol. 2012 Mar;16(2):175-8
71. Lipton RB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. Am J Med. 2005 Mar;118 Suppl 1:3S-10S.

72. Lobsien E, Schreiner S, Plotkin M, Kupsch A, Schreiber SJ, Doepp F. No correlation of substantia nigra echogenicity and nigrostriatal degradation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012 Mar;27(3):450-3.
73. Loréal O, Cavey T, Bardou-Jacquet E, Guggenbuhl P, Ropert M, Brissot P. Iron, hepcidin, and the metal connection. *Front Pharmacol.* 2014 Jun 4;5:128.
74. Loreal O, Pigeon C, Deugnier Y, Brissot P. Iron metabolism. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000 May;24(5 Pt 2):B56-61.
75. Loréal O, Pigeon C, Zanninelli G, Turlin B, Lescoat G, Deugnier Y, Brissot P. Current data on iron metabolism. *Ann Endocrinol (Paris).* 1999 Sep;60(3):197-203.
76. Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol.* 2011 Nov;70(5):838-45.
77. Maleki N, Becerra L, Brawn J, McEwen B, Burstein R, Borsook D. Common hippocampal structural and functional changes in migraine. *Brain Struct Funct.* 2013 Jul;218(4):903-12.
78. Maleki N, Becerra L, Nutile L, Pendse G, Brawn J, Bigal M, Burstein R, Borsook D. Migraine attacks the Basal Ganglia. *Mol Pain.* 2011 Sep 21;7:71.
79. Mathew NT. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. *Headache.* 2011 Jul-Aug;51 Suppl 2:84-92.
80. Natoli JL, Global Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia.* 2010 May;30(5):599-609.
81. Nieuwenhuys, Voogd, Van Huijzen, *The Human Nervous System, Springer, 1978, 2008, 967p*
82. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain.* 2013 Dec;154 Suppl 1.
83. Postert T, Lack B, Kuhn W, Jergas M, Andrich J, Braun B, Przuntek H, Sprengelmeyer R, Agelink M, Büttner T. Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 Oct;67(4):457-62.
84. Pradalier A, Auray JP, El Hasnaoui A, Alzahouri K, Dartigues JF, Duru G, Henry P, Lantéri-Minet M, Lucas C, Chazot G, Gaudin AF. Economic impact of migraine and other episodic headaches in France: data from the GRIM2000 study. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(15):985-99.

85. Radat F, Irachabal S, Lafittau M, Creac'h C, Dousset V, Henry P. Construction of a medication dependence questionnaire in headache patients (MDQ-H) validation of the French version. *Headache*. 2006 Feb;46(2):233-9.
86. Ruda MA, Coffield J, Dubner R. Demonstration of postsynaptic opioid modulation of thalamic projection neurons by the combined techniques of retrograde horseradish peroxidase and enkephalin immunocytochemistry. *J Neurosci*. 1984 Aug;4(8):2117-32.
87. Schwedt TJ, Schlaggar BL, Mar S, Nolan T, Coalson RS, Nardos B, Benzinger T, Larson-Prior LJ. Atypical resting-state functional connectivity of affective pain regions in chronic migraine. *Headache*. 2013 May;53(5):737-51.
88. Stovner LJ, Hagen K, Waage A, Bjerve KS. Hereditary haemochromatosis in two cousins with cluster headache. *Cephalalgia*. 2002 May;22(4):317-9.
89. Tepper SJ, Lowe MJ, Beall E, Phillips MD, Liu K, Stillman MJ, Horvat M, Jones SE. Iron deposition in pain-regulatory nuclei in episodic migraine and chronic daily headache by MRI. *Headache*. 2012 Feb;52(2):236-43.
90. Tortorella P, Rocca MA, Colombo B, Annovazzi P, Comi G, Filippi M. Assessment of MRI abnormalities of the brainstem from patients with migraine and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2006 May 15;244(1-2):137-41.
91. Van de Loo S, Walter U, Behnke S, Hagenah J, Lorenz M, Sitzer M, Hilker R, Berg D. Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Oct;81(10):1087-92.
92. Vecchia D, Pietrobon D. Migraine: a disorder of brain excitatory-inhibitory balance? *Trends Neurosci*. 2012 Aug;35(8):507-20.
93. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol*. 2007 Jan;33(1):15-25
94. Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain*. 2007 Jul;130(Pt 7):1799-807.
95. Walter U, Krolkowski K, Tarnacka B, Benecke R, Czlonkowska A, Dressler D. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology*. 2005 May 24;64(10):1726-32.

96. Walter U, Prudente-Morrissey L, Herpertz SC, Benecke R, Hoepfner J. Psychiatry Res. Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states. 2007 May 15;155(1):67-73.
97. Walter U, Wagner S, Horowski S, Benecke R, Zettl UK. Transcranial brain sonography findings predict disease progression in multiple sclerosis. Neurology 2009 Sep 29;73(13):1010-7.
98. Walter U, Wagner S, Horowski S, Benecke R, Zettl UK. Transcranial brain sonography findings predict disease progression in multiple sclerosis. Neurology. 2009 Sep 29;73(13):1010-7.
99. Wang SJ, Wang PJ, Fuh JL, Peng KP, Ng K. Comparisons of disability, quality of life, and resource use between chronic and episodic migraineurs: A clinic-based study in Taiwan. Cephalalgia 2013; 33: 171-81
100. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med 1995 Jul;1(7):658-60.
101. Welch KM, Cao Y, Aurora S, Wiggins G, Vikingstad EM. MRI of the occipital cortex, red nucleus, and substantia nigra during visual aura of migraine. Neurology 1998 Nov;51(5):1465-9.
100. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? Headache. 2001 Jul-Aug;41(7):629-37.
101. Young SP, Bomford A. Iterative endocytosis of transferrin by K562 cells. Biochem J. 1994 Feb 15;298 (Pt 1):165-70.
102. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983 Jun;67(6):361-70.

ANNEXES

Annexe 1: Définitions ICHD-III beta

1.1 Migraine sans aura

A. Au moins 5 crises migraineuses remplissant les critères B à D

B. La crise dure de 4 à 72h

C. Les céphalées ont au moins 2 caractéristiques parmi:

localisation unilatérale

caractère pulsatile

intensité modérée à sévère

aggravée par l'activité physique

D. Au moins un signe d'accompagnement parmi:

2. nausées/vomissements

3. Photophobie et phonophobie

E. La céphalée n'est pas mieux décrite par un autre diagnostic de l'ICHCD III

1.2 Migraine avec aura

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

B. Au moins un symptôme suivant totalement réversible, décrit en terme d'aura:

2. visuel

3. sensitif

4. troubles du langage

5. moteur

6. symptômes du tronc cérébral

7. rétinien

C. Au moins 2 caractéristiques parmi:

1. au moins un symptôme s'installant sur plus de 5 minutes et/ou 2 symptômes ou plus arrivant successivement
2. chaque symptôme dure entre 5 et 60 minutes
3. au moins un symptôme est unilatéral
4. l'aura est accompagnée ou suivie dans les 60 minutes d'une céphalée.

D. La céphalée et les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un autre diagnostic de l'ICHD-III et l'accident ischémique transitoire a été éliminé.

1.3 Migraine chronique

A. Céphalées (de tension ou avec caractéristiques migraineuses) présentes au moins 15 jours par mois pendant plus de 3 mois et qui remplit les critères B et C

B. Survenant chez un patient qui a eu au moins 5 crises migraineuses remplissant les critères B à D de la migraine sans aura et/ou les critères B et C de la migraine avec aura

C. Pendant 8 jours par mois, pendant plus de 3 mois, remplissant au moins un de ces critères:

1. critères C et D de la migraine sans aura
2. critères B et C de la migraine avec aura
3. décrit par le patient comme une céphalée avec les caractéristiques de migraine et soulagée par les triptans ou les dérivés d'ergot de seigle.

D. La céphalée n'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de la classification ICHD III

Annexe 2: Questionnaires d'évaluation

Questionnaire HIT-6

1. Lorsque vous avez des maux de tête, la douleur est-elle intense?

Jamais Rarement Parfois Très souvent Tout le temps

2. Votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes habituelles, y compris les tâches ménagères, le travail, les études ou les activités sociales, est-elle limitée à cause de vos maux de tête?

Jamais Rarement Parfois Très souvent Tout le temps

3. Lorsque vous avez des maux de tête, souhaiteriez-vous avoir la possibilité de vous étendre?

Jamais Rarement Parfois Très souvent Tout le temps

4. Au cours des 4 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) trop fatigué(e) par vos maux de tête pour travailler ou effectuer vos activités quotidiennes?

Jamais Rarement Parfois Très souvent Tout le temps

5. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous éprouvé un sentiment de «ras-

le bol» ou
d'agacement
à cause de vos
maux de tête?

Jamais Rarement Parfois Très souvent Tout le temps

6. Au cours des 4
dernières
semaines, votre
capacité à vous
concentrer sur
votre travail ou
vos activités
quotidiennes a-t-
elle été limitée à
cause de vos maux
de tête?

Jamais Rarement Parfois Très souvent Tout le temps

Jamais=6 points, rarement=8 points, parfois=10 points, très souvent=11 points, très souvent=13 points

On détermine 4 classes en fonction du total obtenu soit : 36-49, 50-55, 56-59 et 60 et plus.

Questionnaire HAD**(1-A) Je me sens tendu(e) ou énervé(e) :**

- 3 La plupart du temps
- 2 Souvent
- 1 De temps en temps
- 0 Jamais

(8-D) J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :

- 3 Presque toujours
- 2 Très souvent
- 1 Parfois
- 0 Jamais

(2-D) Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :

- 0 Oui, tout autant qu'avant
- 1 Pas autant
- 2 Un peu seulement
- 3 Presque plus

(9-A) J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :

- 0 Jamais
- 1 Parfois
- 2 Assez souvent
- 3 Très souvent

(3-A) J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :

- 3 Oui, très nettement
- 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave
- 1 Un peu, mais cela ne m'inquiète pas
- 0 Pas du tout

(10-D) Je ne m'intéresse plus à mon apparence :

- 3 Plus du tout
- 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je ne devrais
- 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention
- 0 J'y prête autant d'attention que par le passé

(4-D) Je ris et vois le bon côté des choses :

- 0 Autant que par le passé
- 1 Plus autant qu'avant
- 2 Vraiment moins qu'avant
- 3 Plus du tout

(11-A) J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :

- 3 Oui, c'est tout à fait le cas
- 2 Un peu
- 1 Pas tellement
- 0 Pas du tout

(5-A) Je me fais du souci :

- 3 Très souvent
- 2 Assez souvent
- 1 Occasionnellement
- 0 Très occasionnellement

(12-D) Je me réjouis à l'idée de faire certaines choses :

- 0 Autant qu'avant
- 1 Un peu moins qu'avant
- 2 Bien moins qu'avant
- 3 Presque jamais

(6-D) Je suis de bonne humeur :

- 3 Jamais
- 2 Rarement
- 1 Assez souvent
- 0 La plupart du temps

(13-A) J'éprouve des sensations soudaines de panique :

- 3 Vraiment très souvent
- 2 Assez souvent
- 1 Pas très souvent
- 0 Jamais

(7-A) Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e) :

- 0 Oui, quoi qu'il arrive
- 1 Oui, en général
- 2 Rarement
- 3 Jamais

(14-D) Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de télévision :

- 0 Souvent
- 1 Parfois
- 2 Rarement
- 3 Très rarement

Somme du sous score A (1+3+5+7+9+11+13)

Somme du sous score D (2+4+6+8+10+12+14)

Somme totale des deux sous scores

Questionnaire MDQ-H version francophone**QUESTIONNAIRE****NOM :****DATE :****PRENOM :****Répondez à toutes les questions proposées ci-dessous en entourant un numéro de 1 à 7**

1. Devez-vous prendre des antalgiques (ou antimigraineux de crise) presque tous les jours pour éviter la survenue de maux de tête ?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

2. Vous arrive-t-il fréquemment d'être préoccupé(e) par les moyens de vous procurer vos médicaments antalgiques (ou antimigraineux de crise) : trouver une pharmacie de garde, trouver un médecin qui vous reçoive vite ...

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

3. Vos céphalées réapparaissent-elles, ou s'aggravent-elles, dès que vous espacez les prises d'antalgiques (ou d'antimigraineux de crise) où dès que vous cessez d'en prendre ?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

4. Multipliez-vous les prises de médicaments antalgiques (ou antimigraineux de crise) plus que votre médecin ne vous l'a recommandé?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

5. Avez-vous constaté que vous devez prendre des quantités de plus en plus importantes d'antalgiques (ou d'antimigraineux de crise) pour obtenir les mêmes effets qu'auparavant ?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

6. Avez-vous essayé(e) de diminuer votre consommation d'antalgiques (ou d'antimigraineux de crise), sans y parvenir ?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

7. Trouvez-vous que vous prenez vraiment trop d'antalgiques (ou d'antimigraineux de crise)

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

8. Prenez-vous des doses plus importantes d'antalgiques (ou d'antimigraineux de crise) que celles que votre médecin vous a recommandées ?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

9. L'utilisation des antalgiques (ou des antimigraineux de crise) vous empêche-elle d'effectuer certaines de vos tâches quotidiennes, au travail ou à la maison ?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

10. Vous arrive-t-il fréquemment d'utiliser plusieurs sortes d'antalgiques (ou d'antimigraineux de crise) le même jour ?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

11. Vous sentez vous mal (malaise physique ou psychique) lorsque vous n'avez pas pris d'antalgiques (ou d'antimigraineux de crise) depuis plus longtemps que d'habitude ?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

12. Vous arrive-t-il fréquemment de perdre du temps parce que vous voulez disposer d'antalgiques (ou d'antimigraineux de crise) : faire la queue chez le médecin ou chez le pharmacien, multiplier les consultations ... ?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

13. Vous semble-t-il très important d'arriver à diminuer votre consommation d'antalgiques (ou d'antimigraineux de crise) ?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Pas du tout un peu assez tout à fait

14. Vous arrive-t-il de prendre vos antalgiques (ou vos antimigraineux de crise) pour d'autres symptômes que les maux de tête (par exemple pour la fatigue, pour la tension nerveuse...)?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

15. Avez-vous l'impression que les médicaments antalgiques (ou antimigraineux de crise) sont de moins en moins efficaces sur vos maux de tête ?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

16. Continuez-vous à prendre beaucoup d'antalgiques (ou d'antimigraineux de crise), tout en

sachant que c'est nuisible pour votre santé ?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

17. Vous arrive-t-il d'être gêné(e) dans vos activités de la vie quotidienne (travail domestique, travail professionnel, s'occuper des enfants ...) à cause des effets secondaires des antalgiques (ou des antimigraineux de crise) ?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

18. Continuez-vous à prendre autant d'antalgiques (ou d'antimigraineux de crise) malgré que quelqu'un de votre entourage vous ait dit que vous sembliez intoxiqué (e) par les médicaments?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Pas du tout un peu assez tout à fait

19. Vous arrive t'il souvent de perdre du temps parce que vous êtes sous l'effet des antalgiques (ou des antimigraineux de crise) ?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

20. Vous arrive il d'être gêné(e) dans vos relations sociales ou familiales à cause des effets des antalgiques (ou des antimigraineux de crise) ?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Jamais parfois souvent toujours

21. Continuez-vous à prendre autant d'antalgiques (ou d'antimigraineux de crise) malgré que vous sachiez que cela peut aggraver vos céphalées ?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7
 1 1 1 1
 Pas du tout un peu assez tout à fait

Annexe 3 : Photographies du matériel échographique



Figure 1 : Appareil d'échographie SIEMENS

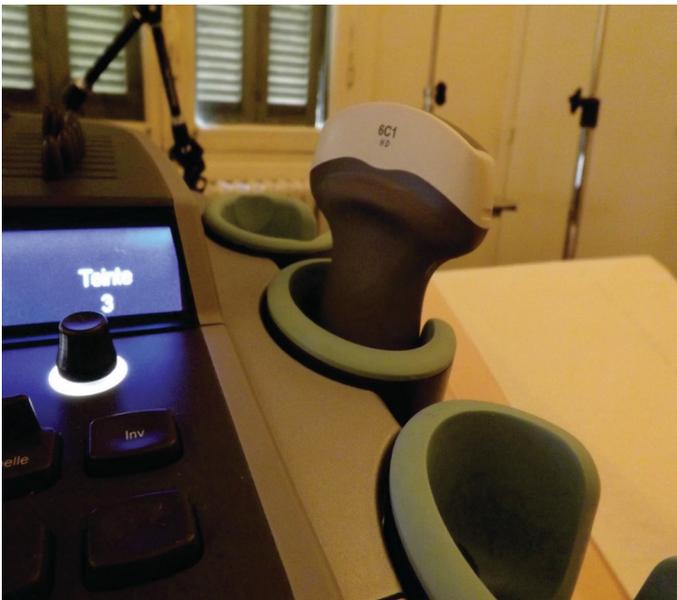


Figure 2 : Sonde d'échographie



Figure 3 : Position de la sonde d'échographie sur le patient. Fenêtre temporale droite.

Annexe 4 : Consentement écrit

NOTICE D'INFORMATION DU PATIENT

« Etude échographique des noyaux gris centraux mésencéphaliques par échographie transcrânienne bidimensionnelle dans la migraine chronique. »

**Promoteur : CHU de Nice – Hôpital de Cimiez- 4, avenue Reine Victoria 06001
Nice**

Tel : 04 92 03 40 11

Investigateurs coordonnateurs :

- Laura Girardstein- Département douleur – 04 92 03 77 40

- Dr Bozzolo – Département de la Douleur - 04 92 03 77 40

- Dr Lantéri-Minet – Département de la Douleur - 04 92 03 84 73

Hôpital de Pasteur – 30 avenue de la Voie Romaine – 06 100 Nice

Madame, Monsieur,

Je vous remercie de bien vouloir lire attentivement ces informations avant de prendre votre décision de participation à cette étude. Le médecin responsable discutera avec vous de l'ensemble des aspects de cette étude et il est important que vous lui demandiez des explications si quelque chose ne vous paraît pas claire.

Vous bénéficierez d'un délai de réflexion avant de prendre votre décision.

Lorsque vous aurez lu et compris ces informations, vous prendrez votre décision. En cas d'acceptation, il vous sera demandé de signer le formulaire de consentement afin de confirmer que vous acceptez de participer à cette étude de votre propre volonté, et

que vous êtes libre d'interrompre votre participation à tout moment. Une copie de la notice d'information et du formulaire de consentement vous seront remises.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Des données récentes de l'imagerie cérébrale par résonance magnétique ont montré qu'il existait des dépôts ferriques au niveau des noyaux gris centraux chez les patients souffrant de céphalées chroniques quotidiennes. Ces dépôts sont retrouvés dans certaines zones particulières impliquées dans la modulation de l'information douloureuse (noyaux mésencéphaliques) et sont présents chez les patients migraineux, en particulier chez ceux dont la maladie tend à s'aggraver. L'importance des dépôts semble corrélée à la durée d'évolution de la pathologie migraineuse et à la fréquence des crises. Ces dépôts pourraient représenter un marqueur de gravité de la pathologie migraineuse ainsi qu'un facteur précipitant la transformation d'une migraine épisodique en migraine chronique au même titre que d'autres facteurs comme l'abus médicamenteux, le surpoids, le ronflement, l'abus de caféine, les troubles anxio-dépressifs.

Nous voulons identifier ces dépôts par une technique échographique. Il s'agit d'une échographie cérébrale par voie transcrânienne (à travers la boîte crânienne). Ce geste est non invasif et ne nécessite pas d'injection de produit de contraste. Le principe de l'échographie est basé sur la résonance des ultrasons au niveau des interfaces tissulaires. Cette technique a déjà fait ses preuves dans l'identification des dépôts de fer au niveau des noyaux gris centraux chez les patients souffrant de pathologie du mouvement. Les résultats seront corrélés aux caractéristiques de votre pathologie migraineuse.

Le but de ce travail est de valider cette technique d'imagerie dans l'identification de ces dépôts ferriques afin de disposer d'une technique simple et moins onéreuse que l'IRM pour les mettre en évidence. Elle permettra également de corréler les

modifications du signal échographiques avec les données cliniques.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

L'étude comportera 2 parties :

- Une **consultation de neuro-algologie** qui permettra de caractériser votre pathologie migraineuse. Cette consultation comportera un interrogatoire et le remplissage d'échelles d'évaluations ainsi qu'un examen clinique complet. Le but de la consultation est de classer le patient dans un des 3 groupes suivant : un groupe de patient non migraineux, un groupe de patient migraineux épisodique et enfin un groupe de patient migraineux chronique (qu'il y ait ou non un abus médicamenteux). Ces trois groupes seront appariés selon l'âge et le sexe et comporteront 30 patients.

- Une **échographie cérébrale par voie transcrânienne** : vous serez placé en décubitus dorsal et nous réaliserons une acquisition par les deux fenêtres temporales. Un post-traitement de l'image sera ensuite réalisé.

BENEFICES

Bénéfice individuel et collectif :

L'avantage est de disposer d'une technique simple et non invasive qui permettra de repérer les patients transformant leur pathologie migraineuse et de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans ce processus.

RISQUES ET CONTRAINTES

Contraintes

La consultation de neuro-algologie nécessitera de répondre à un ensemble d'échelles validées dans la prise en charge des céphalées de manière à quantifier le plus objectivement possible votre pathologie migraineuse. Cette consultation nécessitera également un examen clinique complet à la recherche des critères de non-inclusion et des critères d'exclusion à l'étude.

Risques et effets indésirables

Le seul risque vient de la découverte fortuite d'anomalies à l'examen clinique neurologique et/ou neuro-radiologiques (anomalies vasculaires, tumorales, inflammatoires) qui nécessiteront de réaliser des explorations adaptées.

CONFIDENTIALITÉ DES DONNÉES MÉDICALES

Votre participation à la présente étude est confidentielle et vos droits sont protégés par les législations européennes et locales, en particulier celles qui concernent le secret médical.

Les informations obtenues lors de cette étude sont confidentielles ; le recueil des données est nominatif, mais les données sont rendues anonymes avant toute exploitation statistique. Vous ne serez pas identifié par nom dans aucun des rapports de cette étude qui seront publiés. Le traitement informatique des données individuelles fera l'objet d'une déclaration au Conseil National Informatique et Liberté (CNIL). Outre des données démographiques (age, sexe, durée), et celles concernant votre maladie (durée d'évolution des symptômes, nombres de crises par semaine, symptômes associées), les données transmises seront essentiellement les

données concernant votre pathologie migraineuse (durée d'évolution, fréquence des crises), les données échographiques ainsi que la survenue d'effets indésirables.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (Loi 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée en dernier lieu par la loi N° 2004-801 du 6 août 2004) vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique.

Les données de cette étude peuvent être inspectées par des services officiels chargés de l'application des règlements en Europe et aux États-Unis, par votre médecin et par votre hôpital.

Vous serez informé de toute nouvelle information acquise en cours d'étude, ainsi que des résultats de cette étude.

La finalité du traitement des données sera la publication scientifique.

INDEMNISATION ET REGLEMENTATION

Les frais occasionnés par les consultations et les transports en rapport avec cette étude seront entièrement pris en charge par le promoteur qui finance cette recherche biomédicale. Il n'est pas prévu d'autres indemnités pour la participation à cette étude.

Cette étude est réalisée conformément à la loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004 (articles L.1121-1 à L.1126-7 du Code de la Santé Publique) dont le décret

d'application est paru le 26 avril 2006 sous le numéro 2006-477, modifiant la loi 88-1138 du 20 décembre 1988, dite loi Huriet-Sérusclat relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale.

En cas d'urgence, vous pourrez contacter le Docteur Bozzolo au 04 92 03 77 40 ou le Docteur Lantéri-Minet au 04 92 03 84 73

Pour toutes questions concernant l'étude elle-même ou vos droits, vous pourrez contacter le médecin responsable,

Docteur : Bozzolo

Adresse : département d'évaluation et de traitement de la douleur, Hôpital de Cimiez, 4 avenue reine Victoria, 06001 Nice

Téléphone : 04 92 03 77 40

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

**« Etude échographique des noyaux gris centraux mésencéphaliques dans la
migraine chronique. »**

Promoteur : CHU de Nice – Hôpital de Cimiez- 4, avenue Reine Victoria 06001

Nice

Tel : 04 92 03 40 11

Investigateurs coordonnateurs :

- **Laura Girardstein** - Département de la Douleur -04 92 03 77 40

- **Dr Bozzolo** –Département de la Douleur -04 92 03 77 40

- **Dr Lantéri-Minet** –Département de la Douleur -04 92 03 84 73

Hôpital de Pasteur – 30 avenue de la Voie Romaine – 06 100 Nice

Je, soussigné(e),

.....,

**né le / / , consens librement et volontairement à participer à cette
recherche biomédicale.**

J'ai été pleinement informé(e) du but de l'étude, de son déroulement et de ce que l'on attend de moi. Le(s) médecin(s) responsable(s) de l'étude m'a (ont) expliqué les effets possibles, aussi bien indésirables que bénéfiques, qui peuvent survenir lors de ma participation à cette étude.

Je déclare avoir reçu toutes les réponses souhaitées à mes questions.

J'accepte de coopérer pleinement avec le(s) médecin(s) responsable(s) de l'étude et de l'(les) informer de la survenue d'une symptomatologie inattendue ou inhabituelle.

Je déclare avoir noté que cette étude est réalisée conformément à la loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004 (articles L.1121-1 à L.1126-7 du Code de la Santé Publique) et conformément à la directive européenne et aux bonnes pratiques Cliniques (BPC) concernant les essais hors médicaments.

Je certifie que je suis actuellement bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

Je ne participerai pas à une autre recherche biomédicale pendant la durée de l'étude. Par ailleurs je ne pourrais pas participer à un autre essai clinique avant un délai de 1 mois, à compter de la fin de celui-ci.

Je comprends que je suis libre d'arrêter ma participation à n'importe quel moment et que cela n'affectera en aucun cas ma prise en charge et mon traitement ultérieurs.

J'ai été informé(e) que certaines données nominatives me concernant feront, pour cette étude, l'objet d'un traitement informatisé :

- de la nature des informations transmises qui ne concerneront que les données contenues dans mon dossier médical.
- de la finalité du traitement des données qui sera la publication scientifique.
- des personnes physiques ou morales destinataires de ces données (Laura Girardstein, Drs Bozzolo, Lantéri-Minet, Raffaelli, du CHU de Nice).
- de mon droit d'accès à ces données et de rectification, par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix désigné à cet effet.
- de mon droit de m'opposer au traitement des données nominatives me concernant.

J'ai été avisé(e) de ce que la présentation du résultat du traitement des données ne pourra pas permettre mon identification directe ou indirecte.

J'ai été informé que, conformément à la loi du 09 août 2004, à la fin de l'étude je peux demander à l'investigateur une synthèse des résultats globaux de la recherche. Ils me seront transmis par courrier.

J'ai été avisé(e) que mes frais de transports seront pris en charge par le promoteur et

qu'aucune autre indemnisation n'est prévue.

J'ai été avisé(e) que le Docteur Bozzolo veillera à la sécurité des informations et de leur traitement ainsi qu'au respect de la finalité de celui-ci.

En cas d'urgence, je peux contacter le Docteur Bozzolo au 04 92 03 77 40 ou le Docteur Lantéri-Minet au 04 92 03 84 73.

Fait en double exemplaire dont un remis au participant.

Le -----

Le -----

NOM de l'intéressé

NOM de l'investigateur

Signature de l'intéressé(e) précédée
précédée

Signature du médecin

de la mention "lu et approuvé"

de la mention "lu et approuvé"

TABLE DES MATIERES

<u>LISTE DES PROFESSEURS.....</u>	<u>3</u>
<u>REMERCIEMENTS.....</u>	<u>8</u>
<u>SOMMAIRE.....</u>	<u>12</u>
<u>RESUME.....</u>	<u>14</u>
<u>INTRODUCTION.....</u>	<u>15</u>
1. Migraine épisodique et chronique.....	15
2. Physiopathologie de la chronicisation de la migraine.....	17
2.a. Implications des structures mésencéphaliques.....	17
2.b. Rôle du système dopaminergique.....	25
2.c. Rôle de la sensibilisation centrale et périphérique.....	28
2.d. Rôle du CGRP.....	28
2.e. Rôle des dépôts ferriques.....	29
3. Échographie cérébrale et dépôts ferriques.....	30
<u>MATERIELS ET METHODES.....</u>	<u>35</u>
1. Schéma de l'étude.....	35
2. Sélection des patients.....	35
3. Définitions des échelles d'évaluation utilisées.....	36
4. Consultation de neuro-algologie.....	37
5. Évaluation échographique.....	37
6. Méthodes statistiques utilisées.....	41
<u>RESULTATS.....</u>	<u>42</u>
1. Étude de la population.....	42
2. Comparaison des fréquences d'hyperéchogénicités des noyaux gris centraux dans les trois groupes.....	44
3. Analyse multivariée des facteurs associés au statut de migraine chronique.....	48

<u>DISCUSSION.....</u>	<u>49</u>
1. Rappel des résultats et représentativité de notre étude.....	49
2. Dépôts ferriques et dysfonctionnement neuronal.....	50
3. Migraine chronique: complication de la migraine épisodique ou forme clinique propre de la pathologie migraineuse ?.....	56
4. Limites de l'étude.....	67
<u>CONCLUSION.....</u>	<u>69</u>
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</u>	<u>70</u>
<u>ANNEXES.....</u>	<u>79</u>
Annexe 1: Définitions de la classification ICHD III beta.....	79
Annexe 2: Questionnaires d'évaluation.....	81
Annexe 3: Photographies du matériel échographique.....	88
Annexe 4: Consentement écrit.....	90
<u>LISTE DES ABBREVIATIONS.....</u>	<u>101</u>
<u>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</u>	<u>103</u>

LISTE DES ABBREVIATIONS

CCQ: Céphalées Chroniques Quotidiennes

CGRP: Calcitonin Gene Related Peptide

CHU: Centre Hospitalo-Universitaire

HADS: Hospital Anxiety Depression Scale

HIT-6: Headache Impact Test - 6 items

IC: Intervalle de Confiance

ICHD III beta: International Committee of Headache Disorder

IHT: Indice d'Harmonique Tissulaire

IMC: Indice de Masse Corporelle

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

LN: Locus Nigro

MC: Migraineux Chronique

MDQ-H: Medication Dependence Questionnaire for Headache patients

ME: Migraineux Episodique

NCF: Noyau Cunéiforme

NL: Noyau lenticulaire

NR: Noyau rouge

OR : Odds Ratio

PAG: Peri Aqueducal Grey matter

RVM: Rostral Ventro Medial nucleus

SEP: Sclérose En Plaques

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

SPG: Spheno Palatine Ganglion

SSN: Salivar Superior Nucleus

T: Témoin

TCC: Trigemino Cervical Complex

TEP: Tomographie par Emission de Positons

TG: Ganglion Trigéminé

TYDC: Tyrosine Décarboxylase

UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale

VPM: Thalamus Ventro Postéro Medial

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, en présence de mes Maîtres et de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.