

Université de Liège
Faculté de Médecine

Unité de Recherche sur les Céphalées,
Services de Neuroanatomie et de Neurologie – Pr. J. Schoenen

Service de Neurologie de la Citadelle – Pr. A. Maertens de Noordhout

**Le rôle du cortex cérébral dans la physiopathologie des migraines:
analyse par potentiel évoqué visuel
et stimulation magnétique transcrânienne.**

ARNAUD FUMAL

Docteur en Médecine, Chirurgie et Accouchements
Spécialiste en Neurologie

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de
Docteur en Sciences Médicales

Remerciements

A l'issue de cette thèse, je tiens à exprimer ma plus profonde reconnaissance à ceux qui m'ont soutenu tout au long de ce travail.

Mes premières pensées vont au Professeur Jean Schoenen. Il a su insuffler en moi le goût de la recherche dès la fin de mes études de Médecine. Ce fut un honneur pour moi de pouvoir travailler à ses côtés et d'ainsi profiter de son enseignement de la clinique neurologique et des céphalées mais également d'une rigueur scientifique. Je tiens à lui exprimer ma plus profonde gratitude car sans lui, cette thèse n'aurait pas vu le jour. Il a été présent durant toutes ces années de travail, discutant les idées de projet, les résultats et me guidant durant le long processus d'écriture des manuscrits comme de cette thèse. Son esprit critique, son dynamisme, son savoir ainsi que son souci de la perfection sont des exemples pour tout jeune chercheur.

Je tiens également à exprimer toute ma gratitude au Professeur Alain Maertens de Noordhout. Il m'a fait bénéficier de ses connaissances en Neurophysiologie sans lesquelles ce travail n'aurait pu se faire. Son charisme, sa disponibilité, son expertise en Neurophysiologie ainsi que son écoute m'ont été d'une aide inestimable durant ma formation. Il a encore rendu possible ce travail en acceptant de me dégager le plus possible des activités cliniques et je lui en suis également reconnaissant.

Mes remerciements les plus vifs vont encore au Professeur Gustave Moonen, le Président de mon Comité de Thèse. Sa haute bienveillance a rendu possible mon cheminement scientifique et clinique. Il fut d'ailleurs mon maître de stage durant ma formation en DES de Neurologie.

Je souhaite également remercier les membres de mon Comité de Thèse, le Professeur Pierre Maquet et le Docteur Steven Laureys. Leur relecture attentive de ce travail m'aura été très utile.

Je tiens à remercier tout particulièrement les Docteurs Valentin Bohotin, Gianluca Coppola, Laura Di Clemente et Michel Vandenheede. Ces compagnons de recherche au laboratoire m'ont apporté leur aide, leur amitié et leurs compétences. Je n'oublierai pas les longues discussions animées que nous tenions en confrontant nos résultats.

Madame Pascale Gérard et Monsieur Victor de Pasqua ont été d'une aide inestimable sur un plan pratique. Leur assistance technique irremplaçable m'a bien souvent secouru et je tiens à les en remercier chaleureusement.

Enfin, je ne saurais oublier mon épouse, Julie. Son amour, son soutien, sa patience et sa compréhension m'ont été bien nécessaires afin de lui faire accepter les longues heures passées en solitaire devant mon ordinateur durant tant de soirées.

Table des matières

Première partie : bases théoriques

Chapitre 1. Aspects cliniques et diagnostiques de la migraine

- 1.1. Clinique et diagnostic
- 1.2. Epidémiologie

Chapitre 2. La physiopathologie de la migraine

- 2.1. Physiopathologie de la crise de migraine
 - 2.1.1. L'aura migraineuse
 - 2.1.2. La céphalée migraineuse
 - Le système trigémino-vasculaire
 - La sensibilisation dans le système trigémino-vasculaire durant la céphalée migraineuse évolue dans le temps
 - Centres de contrôle de la douleur dans le tronc cérébral : générateurs ou modulateurs ?
- 2.2. Physiopathologie intercritique
 - 2.2.1. La prédisposition génétique
 - 2.2.2. Le métabolisme cérébral
 - 2.2.3. L'excitabilité corticale et le traitement de l'information sensorielle

Chapitre 3. Apport des potentiels évoqués dans la physiopathologie de la migraine

I. Principes physiologiques des potentiels évoqués

- 3.1. Les potentiels évoqués visuels (PEV)
 - 3.1.1. La morphologie normale des potentiels évoqués visuels par échiquier (PR-PEV)
 - 3.1.2. Sources corticales des composantes précoces des PR-PEV

II. Résultats dans la migraine

- 3.2. Les latences et amplitudes
 - 3.2.1. Les potentiels évoqués visuels
 - 3.2.2. Les potentiels évoqués auditifs corticaux et du tronc cérébral
 - 3.2.3. Les potentiels évoqués somesthésiques

- 3.2.4. La variation contingent négative et le P300
- 3.3. L'habituation
 - 3.3.1. Les potentiels évoqués visuels
 - 3.3.2. Les potentiels évoqués auditifs et le 'sensory gating'
 - 3.3.3. Les potentiels évoqués somesthésiques
 - 3.3.4. La variation contingent négative et le P300
 - 3.3.5. L'intensité-dépendance des potentiels évoqués auditifs corticaux
 - 3.3.6. Comparaison entre enregistrements intercritiques et contemporains de la crise de migraine
- 3.4. Interprétation des données des potentiels évoqués dans la migraine

Chapitre 4. Apport de la stimulation magnétique transcrânienne dans la physiopathologie de la migraine

I. Principes physiologiques de la stimulation magnétique

- 4.1. Historique et principes généraux
- 4.2. Mécanismes d'action de la stimulation magnétique à impulsion unique (SMT) et de la stimulation magnétique répétitive (SMTr)
- 4.3. Applications de la stimulation magnétique
 - 4.3.1. Temps de conduction dans les voies motrices centrales et utilisation clinique
 - 4.3.2. La SMT et interruption de l'activité cérébrale
 - 4.3.3. La SMT et physiologie corticale
 - 4.3.4. La SMT et plasticité cérébrale
 - 4.3.5. La SMT et l'étude de l'excitabilité cérébrale dans diverses maladies neurologiques
 - 4.3.6. La SMT comme thérapeutique

II. Résultats dans la migraine

- 4.4. Apport de la stimulation magnétique délivrée par impulsion unique
 - 4.4.1. SMT et cortex moteur
 - 4.4.2. SMT et cortex visuel
 - 4.4.3. Analyse des données SMT sur les cortex moteur et visuel
- 4.5. Apport de la stimulation magnétique répétitive

Chapitre 5. Objectifs du travail

Deuxième partie : contribution personnelle

Chapitre 6. Sujets et méthodes

6.1. Population de patients étudiés

6.2. Matériel et techniques utilisés

6.2.1. Les potentiels évoqués visuels

6.2.2. Le stimulateur magnétique et sa méthodologie

- Le stimulateur magnétique
- Paramètres du stimulateur magnétique
- Détermination des seuils moteur et de phosphènes

6.2.3. Schéma expérimental

Chapitre 7. Effets d'une séance de SMTr sur les potentiels évoqués visuels chez les sujets normaux

7.1. Introduction

7.2. Méthodologie

7.3. Résultats

7.3.1. Seuils de phosphènes et moteur

7.3.2. Latences

7.3.3. Amplitudes dans le 1er bloc de réponses moyennées

7.3.4. Modifications d'amplitude dans les 6 blocs de réponses moyennées

7.3.5. Sous-analyse des 24 sujets selon l'intensité de stimulation

7.4. Discussion

Chapitre 8. Reproductibilité de l'effet de la SMTr sur les potentiels évoqués visuels des sujets sains

8.1. Introduction

8.2. Méthodologie

8.3. Résultats

8.4. Discussion

Chapitre 9. Effets d'une séance de SMTr sur les potentiels évoqués visuels chez des sujets migraineux

- 9.1. Introduction
- 9.2. Méthodologie
- 9.3. Résultats
 - 9.3.1. Seuils de phosphènes et moteur
 - 9.3.2. Latences
 - 9.3.3. Amplitudes dans le 1er bloc de réponses moyennées
 - 9.3.4. Modifications d'amplitude dans les 6 blocs de réponses moyennées
- 9.4. Discussion

Chapitre 10. Durée de l'effet d'une séance de SMTr sur les potentiels évoqués visuels chez des sujets sains et des migraineux

- 10.1. Introduction
- 10.2. Méthodologie
- 10.3. Résultats
- 10.4. Discussion

Chapitre 11. Effet de séances quotidiennes de SMTr sur les potentiels évoqués visuels de sujets sains et de migraineux

- 11.1. Introduction
- 11.2. Méthodologie
- 11.3. Résultats
 - 11.3.1. Changements induits lors de la 1^{ère} séance de SMTr
 - 11.3.2. Evolution sur les 5 jours de stimulation
 - 11.3.3. Evolution après les 5 jours de stimulation
 - 11.3.4. Evolution du seuil de phosphènes
- 11.4. Discussion

Chapitre 12. Intérêt des études électrophysiologiques dans la classification physiopathologique des céphalées: exemple du 'HaNDL'

- 12.1. Introduction
- 12.2. Description du cas clinique
- 12.3. Méthodologie
 - 12.3.1. L'électromyographie de fibre musculaire unique (SFEMG)
 - 12.3.2. L'intensité dépendance des potentiels évoqués auditifs corticaux

(IDAP)

12.3.3. Les potentiels évoqués visuels (PEV) et la stimulation magnétique répétitive (SMTr)

12.4. Résultats

12.4.1. Première session (durant l'épisode de HaNDL mais en dehors d'épisode de céphalée)

12.4.2. Deuxième session (après la résolution de l'épisode de HaNDL)

12.5. Discussion

12.6. Conclusion

Chapitre 13. SMTr du cortex moteur de sujets sains et de migraineux

13.1 Introduction

13.2. Méthodologie

13.2.1. Sujets étudiés

13.2.2. Méthodologie

- la stimulation

- enregistrements et mesures

- analyse statistique

13.3. Résultats

13.3.1. Sujets

13.3.2. SMTr à 1 Hz et 110% du seuil moteur

13.3.3. SMTr à 1 Hz et 130% du seuil moteur

13.3.4. SMTr à 5 Hz et 110% du seuil moteur

13.3.5. Stimulation électrique

13.4. Discussion

Troisième partie : discussion générale et conclusions

Chapitre 14. Discussion générale et conclusions

14.1. Synthèse de nos résultats

14.1.1. Travaux sur le cortex visuel

14.1.2. Travaux sur le cortex moteur

14.2. Perspectives

Références

Annexes

PREMIERE PARTIE: BASES THEORIQUES

Chapitre 1. Aspects cliniques et diagnostiques de la migraine

Universellement connue, la migraine était déjà décrite dans les plus anciennes civilisations. Au 7^{ème} siècle AC, les Assyriens l'attribuaient aux démons et la traitaient par incantations et diverses préparations apposées sur la tête (Thompson 1904, cité par Isler et Clifford Rose, 2000). Cette composante mythologique est également retrouvée dans les papyrus égyptiens dès 1500 ans avant notre ère, avec l'exemple d'hémicrânie des dieux Horus et Seth se lamentant de leur mal (Borghouts 1971, cité par Isler et Clifford Rose, 2000). L'histoire de la migraine se précise avec Hippocrate, le père de la médecine, qui au 5^{ème} siècle AC, souligne déjà quelques caractères essentiels de l'affection: *"Quand de l'eau se forme dans l'encéphale, une douleur aiguë se fait sentir aux tempes, tantôt en un point, tantôt en un autre; la région des yeux est douloureuse, le plus souvent il voit comme une lumière devant ses yeux"* (Van der Linden 1665, cité par Isler et Clifford Rose, 2000). Au premier siècle de notre ère, un médecin grec, Arétée de Cappadoce (Adams 1856, cité par Isler et Clifford Rose, 2000), en livre une assez bonne description (probablement une auto-observation). C'est à lui que l'on doit l'entrée de cette affection dans le monde médical. Quelques décennies plus tard, Gallien, médecin grec également (131-201), va lui donner un nom: l'hemicrania (Kuehn 1826, cité par Isler et Clifford Rose, 2000). Ce terme évoluera en "migraine" au 15^{ème} siècle par le biais de Rabelais (Jaquet 1972). Charles le Pois (1618, cité par Isler et Clifford Rose, 2000) relata la première description détaillée de la migraine avec aura ainsi que des signes prémonitoires. Les premiers ouvrages traitant spécifiquement de la migraine datent de la fin du 19^{ème} siècle. E. Liveing (1873) et L. Thomas (cité par Isler et Clifford Rose, 2000) y décrivent la migraine comme une maladie cérébrale d'origine neurologique et vasculaire, ce qui est troublant de lucidité.

"... the fundamental cause... is to be found... in a primary and often hereditary vice or morbid disposition of the nervous system itself... the immediate antecedent of an attack is a condition of unstable equilibrium and gradually accumulating tension in... the nervous system...while the paroxysm itself may be likened to a storm, by which this condition is dispersed and the equilibrium for the time restored."

E. Liveing, 1873.

1.1. Clinique et diagnostic

Le diagnostic des migraines est essentiellement clinique. Elles sont caractérisées par la survenue en crises d'un ensemble de symptômes dont le plus fréquent est la céphalée. On distingue deux grands types de crises de migraine, dont on ignore encore s'ils constituent deux facettes d'une même entité ou deux entités distinctes, mais qui peuvent affecter un même sujet : la migraine sans aura, la plus fréquente, et la migraine avec aura, caractérisée par des symptômes et signes neurologiques précédant ou accompagnant la céphalée.

Jusqu'en 1988, année de publication de la première classification internationale des céphalées sous l'égide de l'International Headache Society (IHS), le cadre nosologique des céphalées était flou. La première classification basée sur des critères diagnostiques opérationnels et un consensus d'experts internationaux a constitué une avancée majeure dans le domaine des céphalées. Elle a fait l'objet d'études de validation qui ont permis de mettre en doute le bien-fondé de certains critères de diagnostic ou l'individualisation de certains types de céphalées, et d'en asseoir d'autres de façon plus solide. C'est sur base de ces données qu'a été élaborée la deuxième édition de la classification internationale (ICHD-II : International Classification of Headache Disorders) (2004).

Les critères ICHD-II de la migraine sans aura (code 1.1) sont donnés dans le tableau 1, et ceux de la migraine avec aura typique dans le tableau 2 (code 1.2). L'anamnèse est la phase essentielle du diagnostic de migraine; en dehors de l'épisode critique dans certaines formes de migraine, les examens neurologique et général sont normaux.

Tableau 1. Critères de diagnostic ICHD-II de la migraine sans aura (code 1.1).

- A. Au moins 5 crises répondant aux critères B-D
- B. Crises de céphalées durant de 4 à 72 heures (sans traitement)
- C. Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :
 - 1) unilatérales
 - 2) pulsatiles
 - 3) modérées ou sévères
 - 4) aggravation par les activités physiques de routine, telle que montée ou descente des escaliers
- D. Durant la céphalée, il existe au moins un des symptômes suivants :
 - 1) nausées et/ou vomissements
 - 2) photophobie et phonophobie
- E. Au moins un des caractères suivants est présent :
 - 1) l'histoire, l'examen physique et neurologique ne suggèrent pas une affection codée dans les groupes 5 à 11 (céphalées symptomatiques)
 - 2) ou bien celles-ci ont été écartées par les investigations complémentaires
 - 3) ou bien celles-ci existent mais les crises migraineuses ne sont pas survenues pour la première fois en relation temporelle avec ces affections

Tableau 2. Critères de diagnostic ICHD-II de la migraine avec aura typique (code 1.2).

- A. Au moins 2 crises répondant aux critères B-D
- B. L'aura consiste en au moins un des symptômes suivants, à l'exclusion d'un déficit moteur :
 - a. symptômes visuels totalement réversibles, comprenant des signes positifs (lumières, tâches ou lignes scintillantes) et/ou des signes négatifs (perte de vision)
 - b. symptômes sensitifs totalement réversibles, comprenant des signes positifs (fourmillements) et/ou des signes négatifs (engourdissement)
 - c. trouble du langage de type dysphasique totalement réversible
- C. L'aura présente au moins deux des caractères suivants :
 - a. symptômes visuels homonymes et/ou sensitifs unilatéraux
 - b. au moins un des symptômes de l'aura se développe progressivement en 5 minutes ou plus et/ou différents symptômes de l'aura surviennent successivement en 5 minutes ou plus
 - c. la durée de chaque symptôme est supérieure ou égale à 5 minutes et inférieure ou égale à 60 minutes
- D. Ce critère décrit la céphalée accompagnant l'aura :
 - 1.2.1. aura typique avec céphalée migraineuse : une céphalée remplissant les critères B à D de migraine sans aura (code 1.1) commence durant l'aura ou suit l'aura dans les 60 minutes
 - 1.2.2. aura typique avec céphalée non migraineuse : une céphalée qui ne remplit pas les critères B à D de migraine sans aura (code 1.1) commence durant l'aura ou suit l'aura dans les 60 minutes
 - 1.2.3. aura typique sans céphalée : une céphalée ne commence pas durant l'aura ou ne suit pas l'aura dans les 60 minutes
- E. Non attribuable à une autre affection

1.2. Epidémiologie

Une publication récente (Tehindrazanarivelo et Bousser 2005) récapitule les études de prévalence parues depuis 1990 utilisant les critères de l'IHS. Il en résulte que la prévalence moyenne de la migraine sur une vie entière se situe chez l'adulte autour de 12% mais avec des extrêmes allant de 1% à Hong Kong (Wong et al. 1995) à 27,5% en Allemagne (Göbel et al. 1994), la Belgique se situant à 11,5% (Schoenen 1995). Lorsque les influences des critères diagnostiques, de l'âge et du sexe sont éliminées, la localisation géographique constitue la principale source de variation de la prévalence de la migraine. La migraine est plus fréquente chez les caucasiens que chez les asiatiques ou les noirs, et elle est plus fréquente en Europe et en Amérique du Nord qu'en Afrique ou en Asie (Tehindrazanarivelo et Bousser 2005). Toutefois, ces différences géographiques de prévalence pourraient en grande partie être liées à des différences culturelles qui feraient que, dans les enquêtes de population, la migraine serait sous-rapportée dans certains pays, car considérées comme une faiblesse de l'individu. Chez l'enfant, avant l'âge de 16 ans, la prévalence de la migraine est d'environ 10%. L'acmé de la prévalence migraineuse au fil des âges se situe entre 35 à 45 ans. Après 45 ans, la prévalence diminue pour ne plus atteindre que 6-11% entre 64 et 75 ans. Après la puberté, les migraines sont nettement plus prévalentes chez la femme; à l'âge adulte, sa prévalence est en effet 2 à 3 fois supérieure chez la femme que chez l'homme dans toutes les tranches d'âge.

Chapitre 2. La physiopathologie de la migraine

Les études menées durant la dernière décennie permettent de mieux comprendre la physiopathologie des migraines, bien que celles-ci n'aient pas encore livré tous leurs secrets. La plupart d'entre elles souffrent cependant du fait qu'elles ont été élaborées sur base de l'hypothèse de travail que l'étiologie est la même chez tous les migraineux et que le siège neuroanatomique d'initiation du phénomène migraineux est unique. Or, il existe de nombreux arguments qui vont à l'encontre de cette conception uniciste. La diversité des présentations cliniques des migraines, la variabilité des réponses aux traitements et, surtout depuis peu, la génétique des migraines suggèrent une grande hétérogénéité des mécanismes neurobiologiques qui la sous-tendent.

Les deux théories classiques de la migraine semblent aujourd'hui devoir être nuancées. La théorie vasculaire (Wolff 1963) a fait autorité jusqu'aux environs des années 1980 et attribue la migraine à un dysfonctionnement vasculaire. L'aura résulterait d'une vasoconstriction des artères intracrâniennes entraînant une ischémie corticale transitoire, et la céphalée secondairement d'une vasodilatation 'rebond' des vaisseaux intra- et surtout extracrâniens. A l'inverse, la théorie neuronale déjà ancienne (Livesing 1873) a été réactualisée paradoxalement par les études du débit circulatoire cérébral régional de Lauritzen et Olesen (Olesen et al. 1981, Lauritzen 1994) montrant qu'une oligémie pariéto-occipitale propagée accompagne l'aura migraineuse et persiste pendant la phase céphalalgique. Elle postule que c'est un dysfonctionnement neuronal similaire au phénomène de dépression envahissante (Leão 1944), qui est responsable de l'aura migraineuse, et les événements vasculaires ne sont que secondaires et sans relation causale avec la céphalée. Les études modernes de neuroimagerie fonctionnelle (tomographie à émission de positons, résonance magnétique nucléaire fonctionnelle) ont confirmé l'existence dans le cortex occipital controlatéral à l'aura visuelle d'une diminution modérée du débit sanguin (DS) cérébral régional, qui n'atteint pas le seuil ischémique (Cutrer et al. 1998). Cependant, la relation entre l'aura et la céphalée migraineuse reste controversée, tout comme le *primum movens* dans la migraine sans aura, la forme la plus fréquente de migraine. Nous résumerons ci-après les principales avancées réalisées dans les connaissances physiopathologiques des migraines, en épinglant celles qui sont plus pertinentes pour le sujet de nos recherches. Nous distinguerons de façon schématique la physiopathologie de la crise migraineuse de celle de l'intervalle intercritique, car ce qui caractérise le migraineux, tout comme l'épileptique, ce n'est pas la survenue d'une seule crise mais la répétition de celles-ci. Dès lors la physiopathologie

intercritique devrait permettre de mieux comprendre la prédisposition migraineuse, et donc son étiopathogénie.

2.1. Physiopathologie de la crise de migraine

2.1.1. *L'aura migraineuse*

Dès 1941, le psychologue KS Lashley a conclu à partir de l'analyse de ses propres symptômes que l'aura visuelle résulte d'un dysfonctionnement neuronal singulier et très peu suggestif d'un phénomène ischémique: d'une part, il comporte successivement une brève activation (phosphènes) puis une inhibition prolongée (scotome); d'autre part, il se propage dans le champ visuel, et donc dans le cortex visuel, à une vitesse de 3-5 mm par minute (Lashley 1941). Ces caractéristiques sont également celles d'un phénomène cortical expérimental décrit à la même époque par Leão (1944) sous le nom de « cortical spreading depression » ou dépression corticale propagée (DCP) (ou dépression corticale envahissante). Cette DCP peut être induite au niveau cortical par des stimuli physiques ou chimiques variés. Elle débute à l'endroit stimulé par une brève dépolarisation neuronale, responsable d'une hyperperfusion locale, suivie par une inactivation neuronale durable (« dépression ») accompagnée d'une diminution locale du débit sanguin (DS) de 20-30%. La DCP progresse ensuite lentement à la surface du cortex avec une vitesse de 2-6 mm par minute. Sa propagation est aisée chez des animaux lissencéphaliques, alors qu'elle est fréquemment interrompue par un sillon ou une scissure chez les animaux gyrencéphaliques. Ainsi les modifications de DS associés à la DCP sont indépendantes des territoires vasculaires. Le cortex occipital, en particulier le cortex visuel primaire, est le plus propice au développement d'une DCP car la densité neuronale et le rapport neurones/astrocytes y sont très élevés. Or les astrocytes permettent de tamponner en partie l'élévation extracellulaire de potassium qui accompagne la DCP et lui permet de s'auto-entretenir.

Les études du DS cérébral pendant l'aura migraineuse déclenchée par injection carotidienne de xénon 133 ont montré une oligémie, présentant des caractéristiques identiques à celles de l'hypoperfusion associée à une DCP (Olesen et al. 1981, Olesen et al. 1991). Ceci a conforté l'hypothèse que l'aura migraineuse résulte d'un phénomène analogue à la DCP (Lauritzen 1992 et 1994). Par la suite, les techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) de diffusion/perfusion ont conforté cette hypothèse (Cutrer et al. 1998, Sanchez del Rio et al. 1999). Hadjikhani et al. (2001) ont de plus montré en IRM fonctionnelle (IRMf) une

réduction du signal BOLD (Blood Oxygenation Level-Dependent) au sein du cortex occipital (controlatéral à l'aura visuelle) durant une aura migraineuse chez 3 patients lors de stimulations visuelles mais également lors de crises de migraine spontanées. Le signal BOLD étant une mesure indirecte de l'activité neuronale, les résultats d'Hadjikhani et al. suggèrent donc une réduction de l'activité neuronale durant l'aura migraineuse et confortent ainsi la théorie neuronale de l'aura. D'autres études en IRMf (Cao et al. 1999) plaident également pour un phénomène de DCP lors de l'aura montrant notamment chez certains sujets une brève phase initiale d'hyperoxie semblable à celle décrite dans la DCP de Leão chez l'animal. Une étude utilisant la magnétoencéphalographie (Bowyer et al. 2001) est également en faveur d'un phénomène de DCP à la base de l'aura (spontanée ou induite par un stimulus visuel). Récemment, Ayata et al. (2006) ont pu montrer chez le rat que différents traitements prophylactiques de la migraine (topiramate, valproate, propranolol, amitriptyline et méthysergide) sont à même de diminuer le phénomène de DCP.

La migraine sans aura, comme son nom l'indique, ne s'accompagne d'aucun symptôme neurologique avant la céphalée et, chez la plupart des patients atteints de ce type de migraine, les mesures de débit cérébral utilisant la tomographie à émission mono-photonique (TEMP, ou en anglais SPECT pour single photon emission tomography) (voir Olesen 1991 pour une revue) ou la tomographie à émission de positons au H_2O^{15} (TEP) (Weiller et al. 1995) n'ont pas détecté de modifications circulatoires significatives au niveau du cortex occipital. Une étude utilisant la technique de cartographie cérébrale par électroencéphalographie durant des crises de migraine sans aura avait toutefois montré une dépression de l'activité bioélectrique corticale postérieure, surtout de la puissance alpha, du côté de l'hémicrânie, ce qui avait été interprété comme le reflet possible d'une dépression unilatérale de l'activité neuronale (Schoenen et al. 1987) semblable à celle décrite dans la DCP par Leão (1944). Par la suite, Woods et al. (1994) ont pu enregistrer fortuitement en TEP au H_2O^{15} le début d'une crise spontanée chez une jeune femme souffrant de migraine sans aura qui subissait des mesures répétées du DS cérébral pendant une stimulation visuelle. Au milieu du protocole de stimulation, elle a développé une céphalée postérieure et bilatérale ressemblant à une migraine. Les auteurs ont alors observé une hypoperfusion bioccipitale qui s'est ensuite étendue vers l'avant sans respecter les territoires artériels ou cyto-architectoniques. Outre qu'il s'agit d'une observation unique, ces résultats sont critiqués par le fait que la céphalée a été précédée d'un bref trouble visuel difficile à préciser, que certains ont considéré comme une aura migraineuse. Pourtant, dans quelques cas de céphalées migraineuses sans aura caractéristiques induites par une stimulation visuelle, Cao et al. (1999 et 2002) ont observé en

IRMf dans le cortex occipital des anomalies du signal BOLD précédant la céphalée et identiques à celles observées lors d'auras visuelles typiques (Hadjikhani et al. 2001). Très récemment, Denuelle et al. (2005) ont aussi trouvé une oligémie pariéto-occipitale pendant des crises de migraine sans aura chez 7 patients étudiés en TEP, mais dans cette étude on n'a pas tenu compte de l'effet confondant que pourrait avoir sur le débit cérébral le transfert d'un patient photophobique d'un environnement éclairé à l'obscurité de la salle d'enregistrement du TEP. Quoiqu'il en soit, il existe quelques arguments électrophysiologiques et métaboliques qui suggèrent que certaines migraines sans aura pourraient, comme la migraine avec aura, s'accompagner d'un phénomène cortical de type DCP. Mais dans ces cas la DCP resterait subclinique parce qu'elle serait moins sévère ou localisée dans des aires corticales silencieuses (ce qui est difficile à concevoir si l'on examine les résultats des études de débit circulatoire). Cette discussion n'est pas académique dans la mesure où la question même de savoir si migraines avec et sans aura sont deux expressions phénotypiques d'une même maladie ou deux affections distinctes reste controversée.

2.1.2. La céphalée migraineuse

Le système trigémino-vasculaire

Diverses données obtenues en expérimentation animale et recherche clinique suggèrent que la céphalée migraineuse et ses symptômes associés sont la conséquence d'une activation du système trigémino-vasculaire (STV). L'innervation des gros vaisseaux sanguins cérébraux, des sinus veineux, des vaisseaux piaux et de la dure-mère est assurée par un riche plexus de fines fibres peu myélinisées (A delta) ou non myélinisées (C) issues de la division ophtalmique du nerf trijumeau (V1) (Liu-Chen et al. 1984), cet ensemble représentant le système trigémino-vasculaire. La convergence dans le noyau spinal du trijumeau en C1-C2 des afférences nociceptives trigéminovasculaires viscérales d'une part, et des afférences nociceptives somatiques du nerf ophtalmique et de la racine C2 de l'autre explique pourquoi la céphalée migraineuse se localise le plus souvent dans la région fronto-orbitaire et/ou dans la nuque: il s'agit d'une douleur dite « projetée » (Arbab et al. 1986, Kerr 1972). Les neurones impliqués du ganglion de Gasser contiennent notamment de la substance P (SP) ainsi que du CGRP (calcitonin-gene related peptide) (Uddman et al. 1985). Ces deux neurotransmetteurs peuvent d'ailleurs être libérés dans le sang veineux de la jugulaire interne lors d'une stimulation du ganglion trigéminale, aussi bien chez l'homme que chez le chat (Goadsby et al.

1988). Le seul argument direct chez l'homme en faveur de l'activation du système trigémino-vasculaire est d'ailleurs l'augmentation du taux sanguin de CGRP dans la veine jugulaire interne pendant la crise migraineuse et son annulation par l'administration de sumatriptan, qui bloque les récepteurs sérotoninergiques 5-HT 1B/D (Goadsby et al. 1990, Moskowitz et al. 1993, Goadsby et Edvinsson 1994). Toutefois, cette observation n'a pu être reproduite dans un travail récent (Tvedskov et al. 2005) et par les antagonistes des récepteurs aux CGRP (Olesen et al. 2004). Moskowitz (1990) a suggéré sur base d'une série d'expérience de stimulation électrique du ganglion de Gasser chez l'animal que l'activation trigéminovasculaire dans la douleur migraineuse s'accompagnerait d'une inflammation neurogène stérile, mais cette hypothèse n'a pas été confirmée jusqu'ici dans la migraine humaine.

Une étude expérimentale a montré que la DCP décrite ci-dessus est capable d'activer les nocicepteurs trigéminaux pie-mériens chez le rat (Bolay et al. 2002). Cette activation serait réalisée par la libération dans l'espace extracellulaire d'ions H⁺ et K⁺, de monoxyde d'azote et d'acide arachidonique. Ces agents pourraient traverser la barrière hémato-encéphalique et accéder aux terminaisons trigéminales méningées grâce à l'activation de métalloprotéinases (MMP9) (Kraig et Nicholson 1978, Obrenovitch et al. 2002, GURSOY-OZDEMIR et al. 2004).

Les modèles animaux d'activation du système trigémino-vasculaire sont exploités en pharmacologie pour évaluer le potentiel anti-migraineux de nouvelles molécules (citons l'exemple du sumatriptan, Humphrey et al. 1989), mais toutes les substances qui se révèlent efficaces dans le modèle de l'inflammation stérile de Moskowitz ne sont pas actives dans la migraine (citons l'exemple des antagonistes de substance P de Diener et al. 2003).

La sensibilisation nociceptive périphérique et centrale dans le système trigémino-vasculaire (STV)

Comme toute douleur, la douleur migraineuse entraîne en cascade des phénomènes de sensibilisation d'abord périphérique puis centrale. Lors de toute stimulation nociceptive, l'activation expérimentale des terminaisons périphériques du STV s'accompagne d'une sensibilisation d'abord des récepteurs périphériques, puis des nocicepteurs centraux de 2^{ème} ordre (Strassman et al. 1996). Cette double sensibilisation vient aussi d'être démontrée pendant la crise migraineuse par des études de testing sensitif quantitatif (Burstein 2000a et b). La première sensibilisation des terminaisons trigéminées périvasculaires serait responsable du caractère pulsatile de la douleur ainsi que de son exacerbation lors de l'augmentation de la

pression intracrânienne (toux, effort, ...). La seconde sensibilisation des nocicepteurs trigéminaux centraux entraîne une allodynie/hyperalgie cutanées dans le territoire somatique superficiel du V1 du côté de l'activation. Burstein et al. (2000a et b) ont montré que l'allodynie apparaît d'abord dans la région péri-orbitaire ipsilatérale à la céphalée et qu'elle peut ensuite s'étendre à la région péri-orbitaire contralatérale et plus rarement aux membres. Ceci peut s'expliquer par la sensibilisation successive de neurones nocicepteurs trigéminaux centraux sur lesquels convergent des afférences méningées (à l'origine du message nociceptif) et des téguments péri-orbitaires, puis de neurones thalamiques qui reçoivent des influx convergents du système trigéminal et des membres périphériques. Point important, l'activité des nocicepteurs périphériques induit bien la sensibilisation des neurones centraux, mais elle n'est pas indispensable pour son maintien (Burstein et al. 1998, Katsavara et al. 2002). Ceci suggère qu'il importe, comme le suggérait depuis toujours l'expérience clinique, de traiter la céphalée migraineuse le plus rapidement possible, car un traitement précoce a plus de chance d'être efficace, vu qu'il est alors susceptible de prévenir la sensibilisation centrale (Burstein et al. 2004). Même les triptans, qui constituent à l'heure actuelle le traitement le plus efficace de la crise migraineuse, n'échapperaient pas à cette règle (Schoenen 2001).

Centres de contrôle de la douleur dans le tronc cérébral : générateurs ou modulateurs ?

Plusieurs études en tomographie à émission de positons (PET) ont montré que les crises migraineuses s'accompagnent d'une augmentation du débit sanguin (DS) dans des régions circonscrites du tronc cérébral. Une première étude, menée au cours de crises de migraine sans aura spontanées avec céphalée unilatérale, a mis en évidence une augmentation du DS dans la calotte mésencéphalique contralatérale à la douleur. Après la suppression de celle-ci grâce à l'injection de sumatriptan, l'hyperhémie du tronc cérébral a perduré (Weiller et al. 1995). La mise en évidence d'une activation critique dans le tronc cérébral a été reproduite chez d'autres patients, même si la localisation précise du foyer varie quelque peu selon les études (Bahra et al. 2001, Afridi et al. 2005, Denuelle et al. 2004).

Le fait que l'activation du tronc cérébral concerne des structures impliquées dans le contrôle endogène de la douleur (substance grise périaqueducale, locus coeruleus, noyaux du raphé) et qu'elle persiste après disparition de la céphalée a conduit à l'hypothèse qu'un centre générateur de crises migraineuses pourrait être localisé dans le tronc cérébral (Weiller et al. 1995, Goasby et al. 2002). Il faut cependant souligner que des activations similaires dans le tronc cérébral ont été rapportées au cours de syndromes douloureux chroniques (Kupers et al.

2000) et dans la douleur expérimentale (Iadarola et al. 1998, Zambreanu et al. 2005) et qu'il existe des connexions réciproques entre ces régions du tronc cérébral et le noyau spinal du trijumeau (voir Knight 2005 pour une revue). De plus, l'activation dans le tronc cérébral n'est pas constante et il reste à expliquer comment elle pourrait activer le système trigémino-vasculaire, responsable des céphalées. Il est dès lors possible que les noyaux activés dans le tronc cérébral pendant la crise migraineuse modulent secondairement la douleur céphalique ou que leur dysfonctionnement n'ait qu'un rôle permissif sur le déclenchement de la crise migraineuse (Cutrer et Moskowitz 2005).

2.2. Physiopathologie intercritique

2.2.1. *La prédisposition génétique*

Le caractère familial de la migraine est bien connu des cliniciens de longue date. Les connaissances sur l'étiopathogénie de la migraine ont pris un essor considérable ces dix dernières années seulement grâce aux progrès de la génétique. Dans la migraine hémiplégique familiale (MHF), forme rare de migraine à transmission autosomique dominante, la découverte de mutations dans les gènes *CACNA1A* (19p13), codant la sous-unité $\alpha 1A$ du canal calcique neuronal P/Q voltage-dépendant (Tournier-Lasserre et al. 1993), *ATP1A2* (1q21-23), codant pour la sous-unité $\alpha 2$ de la pompe ionique Na^+ , K^+ ATPase (De Fusco et al. 2003), et très récemment *SCN1A* (2q24) codant pour un canal sodique voltage-dépendant (Dichgans et al. 2005), a focalisé l'attention sur les canaux et pompes ioniques du système nerveux central et permis de mieux comprendre la physiopathologie de la MHF. Le dysfonctionnement de ces canaux entraîne des modifications de l'excitabilité neuronale (à la base de la DCP), de la neurotransmission chimique et, par voie indirecte, du métabolisme neuronal. Une série d'arguments indirects provenant d'études de sites de liaison génétique, de la transmission neuro-musculaire, des fonctions cérébelleuses, de l'excitabilité et du métabolisme neuronal ainsi que de l'effet de certains traitements médicamenteux suggèrent que les canaux et pompes ioniques pourraient aussi jouer un rôle pathogénique dans les formes fréquentes de migraine, et surtout dans certaines formes de migraine avec aura. Cependant, jusqu'ici les diverses mutations décrites dans les MHF n'ont pas été retrouvées dans des formes familiales simples de migraine avec ou sans aura. En revanche, divers polymorphismes de nucléotide unique (SNP) sont plus prévalents dans ces formes habituelles de migraine et les études de linkage y ont identifié des sites de liaison sur une série de

chromosomes (1, 4, 5, 6, 8, 10, 19) (voir Fumal et Schoenen 2004 pour une revue). Ceci suggère qu'en dehors de la MHF qui est monogénique, la prédisposition migraineuse repose sur l'association, variable entre patients, de particularités génétiques qui déterminent un « seuil migraineux » et qui font des migraines fréquentes des maladies génétiques complexes, à l'instar d'autres affections comme l'hypertension artérielle, l'asthme ou la dépression. Le défi de la prochaine décennie est d'établir des corrélations entre le génotype et le phénotype des migraineux, ce qui nécessite des analyses génétiques plus nombreuses et plus ciblées, mais aussi un affinement du phénotype en y incluant notamment des données neurophysiologiques et métaboliques.

2.2.2. Le métabolisme cérébral

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire au 31-phosphore (31P-MRS) a été appliquée à l'étude de la migraine en période intercritique mais également en période ictale. Durant cette dernière, le pH intracellulaire cérébral n'est pas modifié, suggérant de la sorte qu'un phénomène ischémique ne joue pas un rôle crucial dans la genèse des signes neurologiques de la crise migraineuse. Durant la crise mais également pendant la période intercritique, les migraineux montrent des anomalies métaboliques cérébrales ainsi que musculaires (Barbiroli et al. 1990 et 1992, Lodi et al. 1997, Montagna et al. 1994, Sacquegna et al. 1992, Uncini et al. 1995, Welch et al. 1989) consistant principalement en des taux réduits de phosphocréatinine, d'énergie cellulaire libre, et d'ATP. Un déséquilibre entre la production d'ATP par la mitochondrie et la demande énergétique pourrait donc jouer un rôle pathogénique dans la migraine.

Sándor et al. (2005) ont trouvé en 1H-MRS un taux de base anormalement élevé de lactate dans le cortex visuel de patients présentant des crises de migraine avec aura visuelle simple et une élévation excessive de ce lactate chez des patients avec des auras migraineuses complexes associant troubles visuels, sensitifs et du langage. Une étude similaire récente (Mariano da Silva et al. 2005) confirme des anomalies du lactate occipital chez les migraineux. Dans les deux études, les anomalies du lactate sont supposées refléter un déséquilibre métabolique favorisé par la diminution des réserves énergétiques mitochondriales (vide supra) et/ou un déficit d'habituation de l'activation corticale par la stimulation visuelle (vide infra).

Ambrosini et al. (2003) et Macri et al. (2003) ont montré en 1H-MRS une augmentation des taux de myo-inositol dans le cervelet de migraineux avec aura. Ceci

concorde avec des résultats similaires obtenus dans des cas de MHF1 (CACNA1A) (Dichgans et al. 2005). Le myo-inositol étant étroitement lié au métabolisme calcique, son augmentation dans le cervelet pourrait signifier une rupture de l'homéostasie du calcium intracellulaire, ce qui peut être la conséquence d'un dysfonctionnement des canaux ioniques ou d'une anomalie métabolique.

2.2.3. Excitabilité corticale et traitement de l'information sensorielle

Un faisceau d'arguments plaide pour des anomalies des fonctions corticales et du traitement des informations, surtout visuelles, dans la période intercritique dans la migraine. Les praticiens savent depuis longtemps que la plupart des migraineux sont hypersensibles aux stimuli visuels et sonores même en dehors des crises et ceci a été vérifié dans plusieurs études épidémiologiques dont celle de Hay et al. (1994). Des arguments plus détaillés viennent principalement d'études psychophysiques des fonctions visuelles, d'études de potentiels évoqués et de stimulations magnétiques transcrâniennes. Citons tout d'abord les travaux pionniers de Golla et Winter (1959) montrant chez les migraineux un entraînement du rythme fondamental de l'EEG lors de stimulations lumineuses intermittentes de haute fréquence, la réponse dite 'H'. Ceci et plusieurs études psycho-physiques visuelles réalisées par la suite (voir tableau ci-après) ont conduit à l'hypothèse d'une hyperexcitabilité du cortex cérébral dans la migraine. A titre d'exemple, des stimuli visuels discordants entraînent plus d'illusions chez les migraineux (Wilkins et al. 1984) ou encore, les migraineux ont de meilleures performances dans la détection de cibles visuelles et de leur localisation (Wray et al. 1995). L'hyperexcitabilité du cortex visuel que ces études suggèrent pourrait favoriser le déclenchement de la DCP (Welch et al. 1990, Lauritzen 1992 et 1994). Mais il faut bien constater que les tests psychophysiques sont aussi anormaux dans la migraine sans aura, où la survenue d'une DCP est douteuse, et que certaines études utilisant des paradigmes différents ont abouti au contraire à la conclusion que le cortex visuel est hypoexcitable (tableau). Il en est ainsi des études des effets de rémanence après stimulation visuelle (Shepherd 2001, Shepherd et al. 2002).

Tableau. Les différentes études psychophysiques effectuées dans la migraine. MO = migraine sans aura et MA = migraine avec aura.

Méthode	Résultats	Auteur
Stimulation visuelle avec modèles discordants	↑ de l'impression d'inconfort (MO & MA >> normaux)	Marcus et al. 1989
Stimulation visuelle avec raies	↑ de l'impression d'illusion (MO & MA >> normaux)	Wilkins et al. 1984
Analyse du processus d'analyse spatiale et temporelle	temps de réaction plus lents chez les migraineux (normaux > MO & MA)	Coleston et al. 1994
Questionnaire	↑ de la sensibilité aux stimuli environnementaux (MO & MA)	Hay et al. 1994
Tâches de détection visuelle lors de soumission à des réseaux achromatiques	seuils de détection plus hauts (MA > MO & normaux)	Chronicle et al. 1995
Tâches de détection de cibles visuelles et de leur localisation	Temps de réaction plus rapides chez les migraineux (MA >> normaux)	Wray et al. 1995
Tâches de détection de cibles visuelles et de leur orientation	Pas de différence (MO & MA et normaux)	Palmer et al. 1998
Tâches visuelles de catégorisation	Pas de différence (MO & MA et normaux)	Aubertin et al. 1999
Test de métacontraste	↓ de la susceptibilité au visual masking se normalisant après traitement par valproate de sodium (MA > MO et normaux)	Palmer et al. 2000
Effets de rémanence après stimulation visuelle	↑ de l'effet de rémanence (MO & MA >> normaux)	Shepherd 2001 Shepherd et al. 2002

Les potentiels évoqués et la stimulation magnétique transcrânienne ont contribué à impliquer le cortex cérébral dans la physiopathologie de la migraine. C'est dans ce domaine que se situe notre travail. Les résultats obtenus jusqu'ici avec ces techniques de neurophysiologie clinique seront analysés en détail dans les chapitres 3 et 4. Pour compléter la discussion physiopathologique de la migraine, nous n'en relèverons à ce stade que la donnée la plus reproductible: le déficit d'habituation des réponses évoquées corticales lors de stimulations sensorielles répétées (voir pour une revue Schoenen et al. 2003). Compte tenu du rôle physiologique du phénomène d'habituation qui protège notamment contre une surstimulation corticale, Schoenen (1996) a postulé que la combinaison d'un déficit du

potentiel énergétique mitochondrial et de l'habituatation dans le traitement des informations pouvait, dans des circonstances de stimulation sensorielle excessive ou de diminution des réserves énergétiques, conduire à une rupture de l'homéostasie cérébrale et à une activation du système trigéminovasculaire.

Chapitre 3. Les potentiels évoqués

I. Principes physiologiques des potentiels évoqués

Si l'on admet que l'électroencéphalogramme (EEG) constitue un reflet de l'activité électrique cérébrale, tout facteur susceptible de modifier cette activité doit donner lieu à une modification de l'EEG. Les potentiels évoqués (PE) peuvent être définis comme les modifications de l'EEG spécifiquement liées à l'un de ces facteurs (Guérit 1998).

En fonction du type de stimulation sensorielle, on distingue les PE visuels (PEV), les PE auditifs (PEA), les PE somesthésiques (PES) et les PE olfactifs et gustatifs, nettement moins étudiés. On distingue également les PE exogènes des PE endogènes. Les PE exogènes sont dénommés comme tels car ils dépendent exclusivement des caractéristiques du stimulus en provenance de l'extérieur. Les PE endogènes quant à eux correspondent au 'traitement interne' exercé par le cerveau lui-même sur les stimuli reçus. Les PE exogènes correspondent à la réception des influx sensoriels alors que les PE endogènes reflètent l'ajout perceptif (Guérit 1998).

L'amplitude des PE étant très faible (de quelques dixièmes à quelques μ volts selon le type de PE), l'artifice de la technique de moyennage est utilisé, afin d'éviter que la réponse du PE ne soit noyée dans le signal EEG (dont l'amplitude plus importante atteint chez le sujet normal plusieurs dizaines de μ volts).

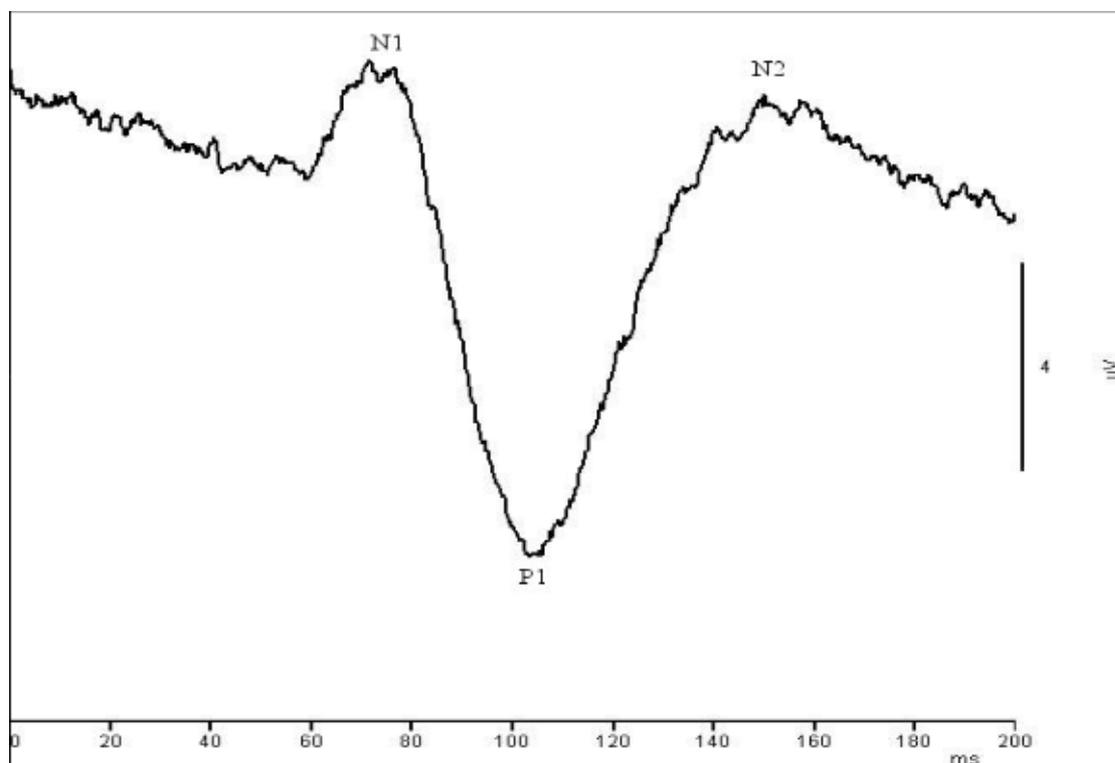
Nous nous focaliserons uniquement sur les potentiels évoqués visuels car seuls utilisés dans ce travail.

3.1. Les Potentiels Evoqués Visuels (PEV)

Jusqu'au début des années 1970, le dispositif utilisé pour la stimulation lumineuse intermittente en EEG constitua le seul moyen de stimulation pour l'obtention des PEV. C'est ce qui permit de décrire (Ciganek 1958), fin des années 50, le PEV au flash (PEVf). Cependant, au vu d'une variabilité des réponses ainsi que d'une sensibilité insuffisante du flash dans le cadre des névrites, l'usage du flash fut progressivement remplacé par l'échiquier (Halliday et al. 1972). Nous ne décrirons pas dans le présent chapitre les techniques d'acquisition des PEV car ceci sera détaillé dans la partie matériel et méthodes.

3.1.1. Morphologie normale des potentiels évoqués visuels par échiquier (PR-PEV)

L'aspect du PR-PEV est repris dans la figure ci-après. La courbe est dominée par une positivité majeure dont le temps de latence est de l'ordre de 100 msec (positivité également nommée P100 ou P1). Deux ondes négatives entourent cette onde positive: N1 (ou N75) et N2 (ou N145). Classiquement, on considère que les latences chez l'homme sain de N1 se situent entre 60 et 90 msec, entre 80 et 120 msec pour P1 et entre 90 et 200 msec pour N2 (American Electroencephalographic Society, 1994).



3.1.2. Sources corticales des composantes précoces des PR-PEV

Depuis les travaux pionniers de Jeffreys et Axford (1972a et b), de nombreuses études se sont penchées sur les générateurs neuronaux des composantes précoces des PR-PEV. Les données les plus récentes de la littérature (Shigeto et al. 1998, Di Russo et al. 2002 et 2005) semblent montrer que l'origine de N1 soit située au sein du cortex visuel primaire (aire 17), celle de la phase précoce de P1 dans le cortex extrastrié dorsal du gyrus occipital moyen alors que la phase tardive de P1 serait située dans la partie ventrale du cortex extrastrié du gyrus fusiforme. Il semble que la phase précoce de N2 soit également située au sein du cortex extrastrié dorsal du gyrus occipital moyen alors que sa phase tardive serait profondément enfouie dans le lobe pariétal.

II. Résultats dans la migraine

Suite à plusieurs études psycho-physiques, un état d'hyperexcitabilité du cortex cérébral des migraineux a été proposé (voir chapitre 2.2.3.), bien que d'autres études psycho-physiques du système visuel aient conduit à des résultats opposés, suggérant un état d'hypoexcitabilité du cortex visuel du migraineux en période intercritique. Ces quinze dernières années les techniques d'électrophysiologie clinique ont apporté des résultats intéressants mais également contradictoires. L'objectif de ce chapitre est donc de récapituler les différentes données de la littérature afin d'introduire le substrat théorique à nos travaux. Les potentiels évoqués, en particulier visuels et auditifs, les potentiels évoqués cognitifs, ainsi que la stimulation magnétique transcrânienne (objet du chapitre suivant) sont autant de techniques utiles dans l'étude de la physiopathologie de la migraine et sont également à même de révéler les marqueurs endophénotypiques de vulnérabilité de la migraine en période intercritique.

3.2. Les latences et amplitudes

3.2.1 *Les potentiels évoqués visuels*

Dans toutes les études de potentiels évoqués visuels (PEV) au flash (Lehtonen 1974, Connolly et al. 1982, Brinciotti et al. 1986) à l'exception d'une (Richey et al. 1966), de plus grandes amplitudes ont été trouvées chez les migraineux que chez les sujets sains. Les composantes précoces des potentiels évoqués visuels ont été décrites comme réduites du côté opposé à l'aura (MacLean et al. 1975).

Les études de PEV après stimulation par échiquier (PR-PEV) ont apporté des résultats plus hétérogènes dans la migraine. Pour plus de clarté, les différentes études sont résumées dans le tableau 1 ci-après. Dans la plupart des études (n=12), les amplitudes sont normales (Brinciotti et al. 1986, Mariani et al. 1988, Lai et al. 1989, Drake et al. 1990, Schoenen et al. 1995, Rossi et al. 1996, Sener et al. 1997, Áfra et al. 1998a et b, Wang et al. 1999, Sand and Vingen, 2000, Kochar et al. 2002). Cependant, plusieurs équipes ont décrit des amplitudes augmentées dans la période intercritique (Kennard et al. 1978, Mariani et al. 1988, Aloisi et al. 1997, Lahat et al. 1997, Shibata et al. 1997a, b, Lahat et al. 1999, Khalil et al. 2000) ou en relation temporelle avec la crise de migraine (Raudino 1988, Kochar et al. 2002), tandis que d'autres ont rapporté le contraire (Polich et al. 1986, Tagliati et al. 1995, Spreafico et al. 2004). De même, des latences augmentées ont été décrites dans certaines études (Kennard et

al. 1978, Raudino 1988, Diener et al. 1989, Mariani et al. 1990, Shibata et al. 2005), et diminuées dans d'autres (Tsounis et al. 1993, Aloisi et al. 1997, Spreafico et al. 2004). Des asymétries d'amplitudes ou de latences des PEV ont également été décrites, principalement du côté symptomatique (Benna et al. 1985, Tsounis et al. 1993, Tagliati et al. 1995, Shibata et al. 1997b et 1998, Logi et al. 2001). Dans une étude, l'amplitude des PEV a diminué avec la durée d'évolution de la maladie migraineuse (Khalil et al. 2000), mais ceci n'a pas été confirmé dans une autre étude (Yucesan et al. 2000). Bien que les résultats soient globalement similaires dans la migraine avec et sans aura (Brinciotti et al. 1986, Raudino, 1988, Diener et al. 1989, Lai et al. 1989, Rossi et al. 1996, Aloisi et al. 1997, Sener et al. 1997, Khalil et al. 2000, Sand and Vingen, 2000), aussi bien une réduction (Tagliati et al. 1995) qu'une augmentation (Shibata et al. 1997b) de l'amplitude du P100 ont été trouvées du côté de l'aura visuelle.

Ces résultats d'étude des potentiels évoqués visuels sont en partie contradictoires. Ceci peut s'expliquer en partie par des différences méthodologiques. Par exemple Oelkers et al. (1999) ont trouvé une latence de N2 augmentée pour les fréquences spatiales hautes, et non pour les basses, suggérant que le dysfonctionnement intéresse la voie magnocellulaire. Une autre tentative d'explication peut résider dans les populations de patients étudiés. En effet le diagnostic de migraine tend à être moins homogène et précis dans les études antérieures à la 1^{ère} classification des céphalées de l'International Headache Society (1988). Mais plus encore, sachant que les réponses des potentiels évoqués corticaux subissent d'importantes modifications jusqu'à 24 heures avant et après une crise de migraine (vide infra), on peut s'étonner que seul un groupe (Áfra et al. 1998a, 2000a) a systématiquement contrôlé ce paramètre. Par la suite, Shibata et al. (2005) ont cependant été vigilants par rapport à ce paramètre. Il semble néanmoins que dans la plupart des études, si la survenue de la dernière crise a été bien mentionnée, ce ne fut pas le cas pour la possible survenue d'une crise dans les 24 heures suivant l'enregistrement.

Dans l'ensemble, les études classiques de PR-PEV moyennés selon la technique de routine n'apportent que peu d'information utile pour la compréhension de la pathophysiologie de la migraine.

Tableau 1. Potentiels évoqués visuels par échiquier (PR-PEV) dans la migraine. MO = migraine sans aura, MA = migraine avec aura, ETTH = céphalée de tension épisodique, CTTH = céphalée de tension chronique, SS = sujets sains.

Auteurs	<i>N. sujets & diagnostic</i>	<i>Age moyen SD/intervalle</i>	<i>Moment de l'enregistrement</i>	<i>Fréquence spatiale (taille du damier)</i>	<i>Fréquence de stimulation</i>	<i>N. de stimulations</i>	<i>Composants mesurés</i>	<i>Résultat principal</i>
Kennard et al. 1978	28 MA	39	? jours après la crise	34'	2 Hz	256	N1, P1, N2	↑ de l'amplitude et latence de P1 par rapport aux SS
Benna et al. 1985	10 MO	36 (25-46)	8 jours après la crise	?	?	?	N80, P100	Asymétries aspécifiques de latences et d'amplitudes
Brinciotti et al. 1986	24 MO, 19 MA	11.4 (7-16)	7 jours après la crise	50'	1.6 Hz	100 x 2	P2	Pas de différence face aux SS
Polich et al. 1986	20 MA	32.8 (23-44)	Absence de céphalée durant le test	?	3.9 Hz	200 x 2	N75, P100, N145	↓ de l'amplitude du P100
Mariani et al. 1988	22 MO	39.4 (17-60)	2 jours après la crise	38'	1 Hz	128 x 2	P100	Pas de différence face aux SS
Raudino 1988	34 MO, 6 MA	34.8 (14-78)	?	?	1.5 Hz	?	P100	↑ de la latence et amplitude du P100 autour de la crise
Diener et al. 1989	54 MO, 4 MA	42.3	?	basse	1.56 Hz	64	P100	↑ de la latence et amplitude du P100
Lai et al. 1989	25 MA, 13 MO	29 (17-38)	?	27.6'	?	128	N1, P1	Latences et amplitudes dans les limites de la normale
Drake et al. 1990	50 MO	? (16-67)	?	56'	1.88 Hz	200 x 2	N1, P1, N2	Pas de différence face aux SS
Mariani et al. 1990	20 MA	34.2 (19-55)	2 jours après la crise	38'	1 Hz	128 x 2	N75, P100	↑ de l'amplitude du P100
Tsounis et al. 1993	22 MO, 22 MA	36.5 (15-56)	2 semaines après la crise	49'	1 Hz	128 x 2	P100	Latences du P100 + courtes du côté symptomatique (stimulation d'un hémichamp)
Tagliati et al. 1995	7 MO, 8 MA	31.7 (17-56)	7 jours après la crise	haute	?	240	N70, P100	Pas de différence face aux SS. ↓ amplitudes ipsilatérales à l'aura visuelle
Schoenen et al. 1995	27 MO, 9 MA	32	Au moins 1 semaine après la crise	8'	3.1 Hz	50 x 5	N1, P1, N2	Pas de différence face aux SS
Rossi et al. 1996	71 MO, MA and ETTH	?? children	2 jours après la crise	15' et 30'	1.7 Hz	100 x 2	P100	Pas de différence de latence face aux SS
Lahat et al. 1997	44 MO	? (3-17)	?	34' x 24'	2Hz	?	P1, N2	↑ des amplitudes
Shibata et al. 1997a	15 MO, 19 MA	41.3 (20-70)	2-20 jours après la crise	30'	2 Hz	100 x 2	N75, P100, N145	↑ de l'amplitude du P100 des MA en comparaison aux SS.
Sener et al. 1997	23 MO, 16 MA	33.4 (7.2)	1 semaine après la crise	haute	2 Hz	200 x 2	N70, P100	Pas de différence face aux SS

Shibata et al. 1997b	14 MO, 15 MA	42.9 (22-65)	5 jours après la crise	30'	2 Hz	100 x 2	N75, P100	↑ de l'amplitude du P100 des MA, surtout controlatéralement au côté de l'aura visuelle
Aloisi et al. 1997	16 MO, 4 MA	10.1 (6-13)	7 jours après la crise	30'	1.1 Hz	256 x 2	P100, N140	↓ de latence du P100 et ↑ de l'amplitude du P100 (↓ par l'administration de magnésium)
Áfra et al. 1998	25 MO, 15 MA	36 (?)	5 jours après la crise	8'	3.1 Hz	100 x 15	N1, P1, N2	Pas de différence dans le 1er bloc en latence et amplitude
Shibata et al. 1998	20 MA, 19 ME (aura, no headache)	41, 48	?	30'	2 Hz	100 x 2	N/5, P100	↑ amplitude juste après la crise. Asymétries de l'amplitude corrélées à la durée de la maladie (migraine)
Oelkers et al. 1999	13 MO, 13 MA	29.1 (5.9)	3 jours avant et après une crise	Basse, intermédiaire et haute	1 Hz	50 x 5	N1, P1, N2	↑ de la latence de N2 dans la MA durant une stimulation à haute fréquence spatiale
Wang et al. 1999	22 MO, 13 ETTH, 20 CTTH	35.3 (9.6) 27.1 (10.9) 27.8 (8.4)	Au moins 1 semaine après la crise	8'	3 Hz	50 x 5	N1, P1, N2	Pas de différence dans le 1er bloc en latence et amplitude
Lahat et al. 1999	53 MO	3.8 (1.2)	Au moins 1 semaine après la crise	basse	2 Hz	? x 2	N1, P1, N2	↑ de l'amplitude de P1/N2
Áfra et al. 2000a	12 MA	34 (16)	Au moins 3 jours avant et après une crise	8'	3.1 Hz	50 x 5	N1, P1, N2	Pas d'↑ de l'amplitude des PEV avec une lumière rouge (mais ↑ chez les SS)
Áfra et al. 2000b	37 MO, 22 MA	36 (11)	Au moins 3 jours avant et après une crise	8'	3.1 Hz	50 x 5	N1, P1, N2	Pas de différence dans le 1er bloc en latence et amplitude
Yucesan et al. 2000	49 MO	33.39 (8.42)	Au moins 1 semaine après la crise	haute	2 Hz	250 x 2	N70, P100	Absence de corrélation entre les amplitudes des PEV et la durée de la maladie migraineuse
Khalil et al. 2000	47 MA, 37 MO, 8 MO+MA	40.2 (12)	?	37,8'	2 Hz	240	P1	↑ de l'amplitude de P1 (↓ chez les patients avec une longue durée d'évolution de leur maladie migraineuse)
Sand and Vingen 2000	6 MA, 15 MO	39.3 (9.2)	Au moins 3 jours après une crise; dans le groupe 'pré-crise', céphalée dans les 24 h suivant le test	33' et 8'	2 Hz	100 x 2	N1, P1, N2	Pas de différence des amplitudes face aux SS
Logi et al. 2001	19 MA 40 MO	35.8 (13.7)	Au moins 10 jours après une crise	14.3' (=3 cpd)	1 Hz	100 x 2	N70, P100	Asymétrie d'amplitude de N70 et P100 entre les 2 hémisphères dans les 2 groupes de migraineux
Kochar et al. 2002	25 MO	?	Durant une crise et 7 jours après une crise	?	?	?	P100	En période interictale, pas de différence. Durant la crise, ↑ significative de la latence du P100.
Spreafico et al. 2004	32 mig	19 MA 34 MO	Au moins 5 jours après une crise	4° 0.5'	3 Hz	100 x 15	P100	↓ de la latence du P100 non retrouvée lors d'un traitement prophylactique.
Shibata et al. 2005	11 MA 14 MO	43.9 (14) 41.1 (11)	Au moins 3 jours avant et après une crise	0.5, 1.0 et 4.0 cpd	1 Hz	100 x 3	N75, P100, N135	↑ des amplitudes des 3 composantes, surtout pour les hautes fréquences spatiales et pour les contrastes élevés.

3.2.2 *Les potentiels évoqués auditifs corticaux et du tronc cérébral*

Les études des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral ont fourni divers résultats dans la migraine. Des latences intercritiques normales (Benna et al. 1985, Yamada et al. 1986, Podoshin et al. 1987, Battistella et al. 1988, Sand and Vingen, 2000, Kochar et al. 2002), augmentées - surtout pour l'onde V - (Bussone et al. 1985, Drake et al. 1990), en particulier durant la crise (Yamada et al. 1986, Podoshin et al. 1987, Kochar et al. 2002), ainsi qu'une asymétrie interauriculaire (Bussone et al. 1985), particulièrement dans la migraine avec aura (Schake et al. 1990) ont été décrites. Une corrélation négative entre l'inconfort face aux intensités de stimulation basses (55 dB) et l'amplitude IV-V a été trouvée dans une étude (Sand and Vingen, 2000).

Les quelques études portant sur les potentiels évoqués auditifs corticaux n'ont montré aucune différence significative entre les migraineux et les sujets contrôles quant à l'analyse des latences et amplitudes des composantes N1, P2 et N2 (Drake et al. 1989, Sand and Vingen 2000).

3.2.3 *Les potentiels évoqués somesthésiques*

Globalement, aucune anomalie n'a été mise en évidence dans les potentiels évoqués somesthésiques obtenus par stimulation du nerf médian dans la migraine (Montagna et al. 1985, Firenze et al. 1988, Chavasirisobhon 1995, Marlowe 1995). De discrètes différences par rapport aux sujets sains ont été rapportées dans quelques études portant sur peu de sujets: une latence du N13 augmentée en période intercritique (Montagna et al. 1985), une amplitude du P22/N30 réduite en période intercritique (de Tommaso et al. 1997), ainsi qu'une augmentation de la latence du N19 associée à une plus faible amplitude durant l'aura (Chavasirisobhon 1995).

3.2.4 *La variation contingent négative et le P300*

La variation contingent négative (VCN) est un potentiel cortical apparaissant durant une tâche de temps de réaction comportant un stimulus d'alerte et un stimulus d'ordre. On lui prête une valeur de reflet des aspects élaborés du traitement de l'information corticale (voir revue par Birbaumer et al. 1990) et est liée au niveau d'activation corticale. Plusieurs études émanant de laboratoires différents concordent en montrant une amplitude de VCN augmentée

chez les migraineux en période intercritique, surtout chez les migraineux sans aura (Schoenen et al. 1985a et b, Maertens de Noordhout et al. 1986, Böcker et al. 1990, Kropp et Gerber 1993). Cette augmentation d'amplitude est plus prononcée pour la composante précoce par rapport aux sujets sains ou aux patients souffrant de céphalées de tension (Kropp et Gerber 1993), ce qui peut être interprété comme un trouble de l'attention et reflétant éventuellement un excès de processus excitateur versus inhibiteur. Une influence familiale des paramètres de la VCN a été mise en évidence par Siniatchkin et al. (2000a) non seulement chez des migraineux mais également chez des sujets sains avec antécédents familiaux de migraine (Siniatchkin et al. 2001).

Les études de la composante P300 obtenue par le paradigme 'oddball' des potentiels évoqués cognitifs dans la migraine ont apporté des résultats contradictoires. Une amplitude réduite de la P300 avec une latence augmentée ont été trouvées avec l'utilisation d'un stimulus auditif (Drake et al. 1989, Wang et al. 1995) à l'exception d'une étude (Mazzota et al. 1995). Dans un autre paradigme utilisant un stimulus visuel, seule une augmentation de la latence du P300 dans la migraine avec aura a été identifiée (Evers et al. 1997, 1998, 1999). Dans le paradigme d'oddball passif, les latences et amplitudes de la composante P3a, reflétant le traitement automatique d'un nouveau stimulus, sont normales en période intercritique (Wang et Schoenen 1998).

3.3. L'habituation

De toutes les données électrophysiologiques obtenues dans la migraine, celles s'intéressant au phénomène d'habituation des potentiels évoqués sont les plus concordantes. Les premières études détaillées de l'habituation ont porté sur les potentiels évoqués visuels.

3.3.1. *Les potentiels évoqués visuels*

Pour plus de clarté, les différentes études sont résumées dans le tableau 2 ci-après. Les premières études furent liégeoises et montrent une diminution d'amplitude des composantes N1-P1 et P1-N2 (en d'autres termes, présence d'une habituation) lors d'une stimulation visuelle répétée (par échiquier) chez les sujets normaux, alors que ces amplitudes restent inchangées, ou augmentent (traduisant une potentiation) chez les migraineux en période intercritique (Schoenen et al. 1995, Áfra et al. 1998a, Wang et al. 1999, Ozkul et al. 2002). Ce déficit intercritique d'habituation des PR-PEV n'a pas été confirmé en tant que tel dans deux

études. La première (Oelkers et al. 1999) a seulement montré une tendance pour un déficit d'habituation de la composante N1-P1 dans la migraine avec aura pour des fréquences spatiales faibles de stimulation, avec toutefois des différences techniques (par exemple, un plus grand contraste de pattern) pouvant expliquer ces résultats. Dans la seconde étude (Sand et Vingen 2000), une majorité des patients migraineux ont eu une crise de migraine dans les 24 heures suivant l'enregistrement, expliquant l'absence de potentiation retrouvée (vide infra), sans habituation significative démontrée pour autant, au contraire des sujets contrôles.

L'absence d'habituation des PR-PEV est corrélée négativement avec l'amplitude du premier bloc de réponses moyennées (Áfra et al. 2000b) suggérant ainsi que dans la migraine son absence peut être due à un niveau réduit de préactivation corticale. La lumière rouge, supposée représenter le stimulus le plus efficace pour le cortex visuel, induit une potentiation chez les sujets sains, mais pas chez les migraineux (Áfra et al. 2000b), ce qui peut aussi indiquer que le cortex visuel est moins répondeur dans la migraine. Une étude comparative du degré d'habituation des PR-PEV chez des paires de migraineux de la même famille et des paires non parentes suggère que l'habituation est déterminée par un facteur familial, vraisemblablement génétique (Sándor et al. 1999a).

Tableau 2. Potentiels évoqués visuels par échiquier (PR-PEV) et habitude. MO = migraine sans aura, MA = migraine avec aura, ETTH = céphalée de tension épisodique, CTTH = céphalée de tension chronique, SS = sujets sains.

AUTEURS	N. sujets & diagnostic	Age moyen (SD)	Moment de l'enregistrement	Fréquence spatiale (taille du damier)	Fréquence de stimulation	N. de stimulations	Composants mesurés	Résultat principal
Schoenen et al. 1995	27 MO, 9 MA	32	≥ 1 semaine après la crise	8°	3.1 Hz	5 x 50	N1, P1, N2	Potentiation des amplitudes de N1-P1 et P1-N2 chez les migraineux; habitude chez les SS.
Áfra et al. 1998	25 MO, 15 MA	36	5 jours après la crise	8°	3.1 Hz	15 x 100	N1, P1, N2	Amplitudes de N1-P1: déficit d'habitude dans MA, potentiation chez MO. amplitudes de P1-N2: faible potentiation dans les 2 groupes. habitude chez SS.
Wang et al. 1999	22 MO, 13 ETTH, 20 CTTH	35.3 (9.6) 27.1(10.9) 27.8 (8.4)	≥ 1 semaine après la crise	8°	3 Hz	5 x 50	N1, P1, N2	↓ de l'habitude de l'amplitude de N1-P1 et P1-N2 dans la migraine, mais pas dans ETTH et CTTH.
Oelkers et al. 1999	13 MO, 13 MA	29.1 (5.9)	≥ 3 jours avant et après une crise	12x15° (0.5, 1, 2 & 4 c.p.d.)	1 Hz	5 x 50	N1, P1, N2	Pas de différences entre les groupes (potentiation de l'amplitude de N1-P1 et P1-N2 non significative dans la MA pour des fréquences spatiales faibles).
Sándor et al. 1999a	40 MO (20 parents et leurs enfants)	44.4 (7.5) 17 (6.1)	≥ 3 jours avant et après une crise	8°	3.1 Hz	5 x 50	N1, P1	Dishabitude similaire dans des paires familiales de migraineux.
Áfra et al. 2000a	12 MA	34 (16)	≥ 3 jours avant et après une crise	8°	3.1 Hz	5 x 50	N1, P1	Potentiation de N1-P1 chez les SS avec des lunettes rouges. Pas d'effet dans la MA.
Áfra et al. 2000 b	37 MO, 22 MA	36 (11)	≥ 3 jours avant et après une crise	8°	3.1 Hz	5 x 50	N1, P1	Corrélation négative entre l'amplitude du 1er bloc et l'habitude.
Sand and Vingen 2000	6 MA, 15 MO	39.3 (9.2)	≥ 3 jours avant et après une crise, 'groupe pré-crise': céphalée dans les 24h suivant le test	33' & 8°	2 Hz	2 x 100	N1, P1, N2	Habitude significative chez les SS pour les petites cases du damier de stimulation, mais pas chez les migraineux (hormis dans le groupe pré-crise).
Ozkul et al. 2002	44 MO, 35 MA	36 (10) 34 (9)	≥ 3 jours avant et après une crise	8°	3.1 Hz	5 x 50	N1, P1	Potentiation des 2 groupes de migraineux se normalisant après traitement par fluoxétine.

3.3.2. *Les potentiels évoqués auditifs et l'aiguillage sensoriel ('sensory gating')*

Seules trois études ont exploré l'habituation des potentiels évoqués auditifs. La première a rapporté une potentiation de l'amplitude de la composante N1-P2 obtenue avec des hautes, et non des basses, intensités de stimulation, contrastant avec une habituation démontrée chez les sujets sains (Wang et al. 1996). Ceci n'a pas été confirmé dans une autre étude (Sand et Vingen 2000) vraisemblablement suite à des différences méthodologiques. Dans une étude récente, Ambrosini et al. 2003 ont mesuré à la fois l'intensité dépendance de la composante N1-P2 et l'habituation du potentiel pour chaque intensité de stimulation. Les résultats initiaux de Wang et al. (1996) ont été reproduits, à savoir une potentiation plus importante pour les hautes fréquences de stimulation que les basses chez les migraineux, mais l'étude a aussi montré qu'à chaque intensité de stimulation l'habituation, observée chez les sujets sains, était inexistante ou remplacée par une potentiation chez les migraineux. Les auteurs en ont conclu que l'intensité-dépendance accrue du potentiel évoqué auditif cortical dans la migraine était en majeure partie une conséquence du déficit d'habituation lors de la répétition des stimulations. La seule étude disponible sur le gating de la réponse auditive P50 (Ambrosini et al. 2001), c.à.d. la diminution d'amplitude de la 2ème réponse après 2 stimuli séparés par 500ms, a montré une diminution significative du gating chez les migraineux face aux contrôles. Contrairement aux schizophrènes, où le gating du P50 est aussi réduit, mais l'amplitude de la 1^{ère} réponse réduite, cette dernière est normale chez les migraineux.

3.3.3. *Les potentiels évoqués somesthésiques*

L'habituation des potentiels évoqués somesthésiques (PES) a été mesurée dans une seule étude. Ozkul et Uckardes (2002) ont trouvé une potentiation de la composante N20 (PES du nerf médian) chez les migraineux, face à une habituation chez les sujets sains. Des résultats opposés ont pourtant été trouvés dans une étude en magnétoencéphalographie (Lang et al. 2004). Enfin, Valeriani et al. (2005) ont trouvé récemment un cycle de récupération des PES plus rapide chez des enfants migraineux (sans aura) ce qui pose l'hypothèse d'un processus de dishabitude également du cortex somesthésique.

3.3.4. *La Variation Contingente Négative (VCN) et le P300*

Une habituation réduite de la VCN a également été mise en évidence en période

intercritique (Schoenen et Timsit Berthier 1993, Kropp et Gerber 1993, 1995), particulièrement pour la composante précoce (Kropp et Gerber 1993, Siniatchkin et al. 2000b). Comme l'habituation de la VCN chez les sujets sains n'apparaît qu'à l'âge adulte, il a été suggéré que les anomalies électrophysiologiques retrouvées dans la migraine pourraient être le reflet d'un problème de maturation cérébrale (Kropp et al. 1999).

Des anomalies de l'habituation ont également été trouvées pour le P300 comme un déficit de l'habituation de l'amplitude P3a (Wang et Schoenen 1998), ou encore un manque d'habituation de la latence du potentiel évoqué cognitif visuel P300 (Evers et al. 1997).

3.3.5. *L'intensité dépendance des potentiels évoqués auditifs corticaux*

La découverte d'une intensité dépendance plus importante des potentiels évoqués auditifs (IDAP pour intensity dependence of auditory evoked potentials) dans la migraine (Wang et al. 1996) a suscité l'intérêt car cette intensité dépendance est attribuée comme inversement proportionnelle à la neurotransmission sérotoninergique centrale chez l'homme (Hegerl et Juckels 1993 et 1994, Hegerl et al. 1996) et dans les modèles animaux (Juckels et al. 1996 et 1997). Un IDAP augmenté est un autre exemple de traitement anormal de l'information dans la migraine en période intercritique. Deux études ont mis en évidence une influence familiale de l'IDAP dans la migraine (Sándor et al. 1999a, Siniatchkin et al. 2000c). Par ailleurs, lorsque étudiés parallèlement chez les patients migraineux, le manque d'habituation des PR-PEV et l'IDAP ne sont pas corrélés (Áfra et al. 2000a), bien que dans un modèle de schéma neuronal ils seraient à même d'être modifiés en parallèle par une modulation de synapses excitatrices ou inhibitrices (Thomas et al. 2002).

L'IDAP n'est pas utilisé en tant qu'outil diagnostique à cause de sa grande variabilité interindividuelle (Sándor et al. 1999b). Par contre, il peut être utilisé chez le même individu pour des études pharmacologiques (Proietti-Cecchini et al. 1997) à condition d'inclure suffisamment de sujets dans l'étude (Roon et al. 1999).

La majeure partie de l'augmentation de l'IDAP dans la migraine semble résulter du déficit d'habituation des potentiels évoqués auditifs, principalement aux intensités de stimulation élevées (Ambrosini et al. 2003).

3.3.6. *Comparaison entre enregistrements intercritiques et contemporains de la crise de migraine*

Dans la migraine, l'ensemble des études de potentiels évoqués, à l'exception de deux (Göbel et al. 1993, Mulder et al. 2001), comparant les enregistrements durant et en dehors de la crise migraineuse a montré des modifications majeures juste avant et pendant la crise. Durant la crise, les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral montrent une augmentation de latence des composantes tardives (Yamada et al. 1986, Podoshin et al. 1987, Kochar et al. 2002) et le P300 auditif des latences et amplitudes augmentées (Mazzotta et al. 1995). La composante précoce de la VCN augmente en amplitude les jours précédant la crise (Kropp et Gerber 1995, 1998, Siniatchkin et al. 1999, 2000d), mais diminue de manière abrupte juste avant et pendant la crise (Schoenen et al. 1985a, Rizzo et al. 1985, Kropp et Gerber 1995, 1998, Siniatchkin et al. 2000d).

Parallèlement, l'absence intercritique d'habituation de la VCN (Kropp et Gerber 1995, Siniatchkin et al. 2000d), de la latence du P300 visuel (Evers et al. 1999), de l'amplitude des PR-PEV, tout comme de l'augmentation de l'IDAP (Judith et al. 2000) se normalise durant la crise de migraine. La normalisation de l'amplitude de la VCN a été trouvée durant les menstruations de patientes souffrant de migraine menstruelle (Nagel-Leiby et al. 1990), même en l'absence de crise migraineuse.

Ces éléments considérés dans leur ensemble indiquent que la crise de migraine s'accompagne précocément dans son déroulement, au stade des éventuels signes prémonitoires, de modifications d'excitabilité du SNC qui ont pour conséquence une quasi normalisation de l'habituation des potentiels évoqués, et donc sans doute du traitement cortical de l'information. Les bases cellulaires et moléculaires qui sous-tendent cette « normalisation » corticale ne peuvent rester que spéculatives, mais elles pourraient impliquer une activation des voies aminergiques sous-cortico-corticales et une augmentation du niveau de préactivation des aires sensorielles (vide infra).

3.4. Interprétation des données des potentiels évoqués dans la migraine

La majorité des études de potentiels évoqués dans la migraine ont montré un déficit d'habituation dans des blocs successifs de réponses moyennés, quelques-unes aussi une amplitude augmentée du grand moyennage de potentiels évoqués. Les mécanismes

neurobiologiques sous-jacents ont été discutés dans Schoenen (1996) et Schoenen et al. (2003).

A première vue, une amplitude augmentée des réponses évoquées corticales semble plaider en faveur de l'hypothèse d'un cortex hyperexcitable dans la migraine en période intercritique (Welch et al. 1990). Il nous faut cependant garder à l'esprit que les réponses évoquées résultent de la moyenne d'un grand nombre de stimulations et que, pour un nombre plus faible de stimulations, les amplitudes chez les migraineux sont plus petites que chez les sujets contrôles. Ainsi, Schoenen et al. (1995) ont avancé l'hypothèse que l'augmentation d'amplitude des potentiels évoqués trouvée dans certaines études n'était pas due à une hyperexcitabilité corticale en soi mais plutôt à un manque d'habituation des réponses durant une stimulation soutenue.

L'habituation des réponses évoquées corticales est un phénomène neurobiologique complexe qui semble dépendre du niveau de préactivation d'excitabilité corticale. Selon la 'théorie du plafond' ('ceiling theory', Knott et Irvine 1973) – la plus communément utilisée pour expliquer la survenue d'une augmentation ou réduction de réponse face à des intensités de stimulation croissantes-, un niveau bas de préactivation corticale des cortex sensoriels permet une plus grande marge d'activation au-dessus du seuil avant d'atteindre le 'plafond' et d'ainsi initier le décrétement de la réponse. L'application de cette théorie aux résultats électrophysiologiques chez les migraineux pourrait expliquer la faible amplitude du premier bloc de réponses moyennées pour la plupart des potentiels évoqués et le déficit d'habituation lors de la répétition des stimuli. Par ailleurs, il semble que le niveau de préactivation corticale dépende des projections sérotoninergiques et adrénérgiques, entre autres, à point de départ du tronc cérébral (Mesulam 1990, Hegerl et Juckel 1993). Schoenen (1996) a ainsi postulé qu'un hypofonctionnement des voies sérotoninergiques raphé-corticales entre les crises pourrait être responsable des anomalies électrophysiologiques retrouvées chez les migraineux. Sur base d'études biochimiques, la migraine a aussi été considérée comme étant dans l'intervalle intercritique une affection hyposérotoninergique (Ferrari & Saxena 1993).

La normalisation des amplitudes ainsi que de l'habituation des potentiels évoqués durant et juste avant la crise de migraine suggère une augmentation du niveau de préactivation corticale à ce moment. Ceci pourrait rentrer dans le processus homéostatique de la théorie biocomportementale de la migraine (Welch 1986). Il a été proposé (Schoenen et al. 2003) qu'une augmentation d'activité dans les voies monoaminergiques sous-cortico-corticales pourrait expliquer cette augmentation du niveau de préactivation corticale. De manière intéressante, il a été démontré que la normalisation de l'habituation du P300 visuel durant la

crise de migraine s'accompagne d'une diminution du contenu en sérotonine des plaquettes (Evers et al. 1999). Par ailleurs, les études de neuroimagerie fonctionnelle décrites dans le chapitre 2.1.2 (Weiller et al. 1995, Bahra et al. 2001, Denuelle et al. 2004, Afridi et al. 2005) montrent durant la crise une activation qui est précisément située dans des régions du tronc cérébral qui comprennent ces noyaux monoaminergiques.

La relation précise entre traitement cortical anormal de l'information et pathogénie de la migraine reste à déterminer. On ne peut exclure à priori qu'il puisse s'agir d'un épiphénomène, reflétant certes un dysfonctionnement du cortex cérébral et des voies sous-cortico-corticales, mais ne jouant pas de rôle causal dans la maladie migraineuse. Il faut toutefois rappeler que l'habituation corticale est également un mécanisme protecteur contre une stimulation excessive (Sappey-Marinier et al. 1992) et que le potentiel de phosphorylation mitochondrial étudié par résonance magnétique nucléaire spectroscopique (NMR) est réduit en période intercritique dans le cerveau des migraineux (Welch et al. 1989, Barbiroli et al. 1992, Montagna et al. 1994). Dans ces conditions, le déficit d'habituation pourrait favoriser lors de certaines circonstances un déséquilibre métabolique pouvant conduire à une activation du système nocicepteur du viscère « cerveau », le système trigéminovasculaire (Schoenen 1994 et 1998). Le fait que certains anti-migraineux préventifs, comme les bêta-bloquants et le valproate, normalisent l'habituation de la VCN et du PEA (Maertens de Noordhout et al. 1986, Sándor et al. 2000) pourrait supporter cette hypothèse.

Chapitre 4. Apport de la stimulation magnétique transcrânienne dans la physiopathologie de la migraine

I. Principes physiologiques de la stimulation magnétique transcrânienne

4.1. Historique et principes généraux

En 1980, Merton et Morton ont surpris le monde des neurosciences en présentant un stimulateur électrique transcrânien (TES) capable de stimuler les aires motrices du cerveau humain à travers le scalp. Ils ont ainsi utilisé un choc électrique bref, de haut voltage et ont obtenu une réponse musculaire relativement synchronisée appelée potentiel évoqué moteur (PEM). Il a été immédiatement évident que cette technique pouvait être très utile avec toutefois le problème majeur de l'aspect douloureux de ce type de stimulation. Cinq ans plus tard, Barker et al. (1985) ont mis au point un nouveau type de stimulateur qui allait révolutionner la technique de stimulation corticale.

Il s'agit d'une puissante batterie de condensateurs que l'on décharge instantanément au travers d'un bobinage de fils de cuivre, induisant au passage de l'anneau de stimulation un champ magnétique intense et bref (100-200 μ s), selon les lois de Faraday et Lenz. Ce dernier induit lui-même un courant transitoire dans les tissus avoisinants ('Eddy currents'), dont le sens de circulation est inverse de celui de l'anneau de stimulation. Ce courant transitoire est capable de dépolariser les structures nerveuses excitables (neurones, muscles). L'avantage de cette stimulation magnétique transcrânienne (SMT) est, entre autres, une déperdition minimale d'énergie dans les tissus mous du scalp et le crâne, ce qui rend les impulsions quasi indolores. Dès lors, la voie était ouverte à une utilisation beaucoup plus large de la stimulation corticale en physiologie comme en clinique. Entretemps, de nouveaux stimulateurs capables de délivrer des impulsions successives à hautes fréquences ont été développés, autorisant de nouveaux types d'explorations du fonctionnement cortical (Hallett 2000). Outre les anneaux circulaires conventionnels de stimulation, des bobines doubles en forme de huit ont été conçues, permettant une stimulation très focale qui se produit surtout à l'intersection des deux bobinages.

4.2. Mécanismes d'action de la stimulation magnétique à impulsion unique (SMT) et de la stimulation magnétique répétitive (SMTr)

Il faut se rappeler que le champ magnétique induit décroît avec le carré de la distance. Une stimulation tangentielle au crâne n'est efficace qu'à une profondeur de 20-30 mm avec un anneau de stimulation plan, ce qui signifie que seules les structures corticales sont activées avec les bobines conventionnelles. De plus, le courant électrique induit est pratiquement nul au centre de l'anneau de stimulation et maximal aux environs de son tiers extérieur.

Selon Ranck (1975), un courant électrique est d'autant plus efficace pour dépolariser un axone que sa direction est parallèle à celui-ci. Comme l'anneau de stimulation magnétique est déposé tangentiellement à la surface du scalp, il n'est donc pas étonnant que ce soient les axones à orientation horizontale par rapport à la surface qui sont activés préférentiellement (Day et al. 1987 et 1989). Depuis la mise au point de cette technique, divers auteurs (Day et al. 1989, Maertens de Noordhout et al. 1989 et 1999, Di Lazzaro et al. 1998) ont montré que, par rapport à la stimulation corticale électrique, la SMT avec un anneau de stimulation circulaire évoquait préférentiellement dans les voies pyramidales des messages descendants (ondes I), trans-synaptiques, plutôt qu'une activation directe des axones pyramidaux. Ces ondes indirectes sont le résultat de l'activation d'interneurones cortico-corticaux excitateurs. C'est la raison pour laquelle les réponses musculaires évoquées par la SMT ont en général une latence de 1.5 à 2 ms plus longue que celles à la stimulation corticale électrique, ce délai additionnel reflétant la conduction dans les axones des interneurones excitateurs ainsi que la transmission synaptique. Au moyen d'un anneau de stimulation focale, en forme de huit, il est néanmoins possible d'évoquer dans les voies pyramidales une onde directe D en adoptant une orientation latéro-médiale de cet anneau, plus parallèle à la direction des axones pyramidaux (Di Lazzaro et al. 1998). Suivant l'orientation donnée à la bobine de stimulation, il est donc possible d'évoquer des réponses musculaires de latences différentes, en fonction des structures corticales préférentiellement activées (Maertens de Noordhout 1998).

Les propriétés de la SMT font qu'elle est particulièrement adaptée pour étudier l'excitabilité du cortex cérébral. De nombreuses pathologies neurologiques peuvent comprendre (ou être causées par) des anomalies de l'excitabilité corticale, ou des interactions tronquées entre les structures corticales et sous-corticales, ce qui peut être décelé par la SMT. Il persiste cependant de nombreuses interrogations quant aux effets cellulaires de la SMT et des études animales complémentaires sont nécessaires afin d'élucider les mécanismes d'action précis de la SMT.

Un train de stimuli de SMT appliqués à la même intensité sur une zone cérébrale et à une fréquence donnée (allant de 1 stimulus par seconde jusque 50 voire plus) est appelé la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr). A côté des effets immédiats de la SMTr (durant l'application du train de stimuli et juste après), elle est également à même de moduler l'excitabilité corticale, ceci perdurant après la stimulation. Cet effet peut aller de l'inhibition à la facilitation selon les paramètres de stimulation utilisés (principalement la fréquence de stimulation). Ceci a été démontré pour la première fois dans le système moteur. La SMTr à haute fréquence de stimulation ($> 5\text{Hz}$) peut transitoirement augmenter l'excitabilité du cortex moteur (Pascual-Leone et al. 1994a) alors que la SMTr à basse fréquence ($< 1\text{Hz}$) va plutôt diminuer temporairement l'excitabilité de ce cortex moteur (Chen et al. 1997). Les mécanismes de ces changements ne sont pas connus mais des analogies avec les phénomènes de potentiation à long terme (LTP) et de dépression à long terme (LTD) de synapses individuelles dans le système nerveux central sont évidentes (Hallett 2000).

4.3. Applications de la stimulation magnétique

4.3.1. *Temps de conduction dans les voies motrices centrales et utilisation clinique*

La première application pratique de la SMT fut et reste la mesure du temps de conduction dans les voies motrices centrales. Les réponses EMG évoquées par la SMT du cortex moteur sont recueillies au moyen d'électrodes de surface. Lors de la stimulation corticale, les paramètres suivants des réponses musculaires sont analysés : seuil d'apparition des réponses, soit l'intensité de stimulation minimale capable d'évoquer des réponses, latence d'apparition des réponses, amplitude et morphologie de celles-ci. La mesure du temps de conduction dans les voies motrices centrales (TCMC) impose de soustraire du temps de conduction total celui des fibres nerveuses périphériques (TCMP). La mesure du TCMP peut être obtenue par la technique des réponses F au moyen de la formule proposée par Kimura (1974). Une méthode alternative a été proposée et repose sur la stimulation magnétique des racines motrices à leur émergence des trous de conjugaison (Hess et al. 1986, Maertens de Noordhout et al. 1988).

4.3.2. La SMT et interruption de l'activité cérébrale

Il existe différentes méthodes complémentaires permettant d'étudier la contribution de circuits corticaux dans l'élaboration de tâches cognitives. L'imagerie par émission de positons (PET) et la résonance magnétique nucléaire fonctionnelle (fMRI) ont ainsi permis de révéler les circuits cérébraux impliqués dans des tâches spécifiques. Cependant ces méthodes souffrent d'un manque de résolution temporelle et ne peuvent prouver à elles seules qu'une zone cérébrale soit essentielle à la réalisation d'une tâche spécifique. La SMT est capable de stopper transitoirement l'activité dans des régions cérébrales focales, permettant ainsi aux scientifiques d'évaluer les fonctions cérébrales à l'échelle de la milliseconde (Hallett 2000).

Par exemple, la SMT délivrée sur le cortex occipital peut induire la perception de phosphènes lorsque appliquée à forte intensité alors qu'un stimulus de plus faible intensité induit au contraire un scotome transitoire. Dans la démonstration initiale (Amassian et al. 1989), des lettres générées aléatoirement par un ordinateur défilaient sur un écran devant des sujets volontaires chez qui la SMT, délivrée 80 à 100 msec après le stimulus visuel, supprimait la vision de ces lettres. Ceci était donc bien la preuve que le traitement de l'information visuelle a été perturbé. Les études suivantes ont précisé les périodes précoces de suppression correspondant à l'arrivée de l'information visuelle dans le cortex occipital (Corthout et al. 1999). La SMT peut également être utilisée dans des paradigmes plus complexes comme par exemple l'étude de perception de mouvement d'un stimulus et le rôle prépondérant de l'aire V5 (Beckers et Zeki 1995).

De même la SMT a été utilisée dans l'étude de différents aspects du contrôle moteur, que ce soit dans des tâches de temps de réaction (Day et al. 1989) ou dans la démonstration du rôle de l'aire motrice supplémentaire dans l'organisation des mouvements à venir dans des séquences motrices complexes (Gerloff et al. 1997). La SMTr utilisée à des fréquences allant de 8 à 25 Hz durant 10 sec sur la région frontale inférieure (gauche chez les droitiers le plus souvent) peut produire un arrêt du langage (Pascual-Leone et al. 1991), technique affinée par la suite par Epstein et al. (1996). La multiplication des études utilisant la SMTr nous interdit un récapitulatif exhaustif dans ce chapitre d'introduction de la technique.

4.3.3. La SMT et physiologie corticale

La SMT peut également être utilisée afin de mesurer différents paramètres des cortex moteur et visuel permettant ainsi d'évaluer divers aspects de l'excitabilité corticale. De telles

mesures sont utiles dans la compréhension de changements dans la physiologie cérébrale survenant dans le phénomène de plasticité cérébrale ou suite à diverses pathologies neurologiques. Ainsi, par exemple, l'intensité de stimulation nécessaire pour provoquer la survenue d'un PEM dans un groupe musculaire au repos (soit le seuil moteur) reflète l'excitabilité d'un groupe de neurones, elle même le reflet de l'excitabilité de chaque neurone individuel du groupe ainsi que leur densité locale (Hallett 2000). Cette notion de seuil peut être appliquée au cortex visuel avec la détermination du seuil de phosphènes, correspondant ainsi à l'intensité minimale de stimulation nécessaire à la survenue de phosphènes lorsque la SMT est délivrée sur le cortex occipital (Barker et al. 1985, Amassian 1989, Meyer et al. 1991).

Une autre approche de l'étude de la physiologie corticale consiste en l'utilisation de stimuli magnétiques couplés (en anglais, *paired-pulse*) permettant d'observer les phénomènes d'inhibition (ICI) et de facilitation intracorticales (ICF), reflétant l'activité d'interneurones corticaux (Kujirai et al. 1993, Ziemann et al. 1996).

4.3.4. La SMT et plasticité cérébrale

Depuis 10 ans, la SMT a été de plus en plus utilisée afin d'explorer les mécanismes et conséquences de la plasticité corticale du cerveau humain intact. Du fait des limites spatiales de la technique, seule la plasticité à un niveau régional peut être étudiée. Actuellement la SMT est utilisée afin d'explorer la réorganisation régionale selon trois optiques différentes.

La première possibilité permet de réaliser une cartographie des changements des réseaux de connectivité au sein et entre différentes aires corticales et leurs projections médullaires. Ainsi des exemples importants de cette approche sont retrouvés dans la représentation du cortex moteur après diverses interventions telles que l'immobilisation, l'acquisition d'une tâche ou encore un accident vasculaire cérébral (Siebner et Rothwell 2003, Delvaux et al. 2003).

La deuxième possibilité réside dans l'utilisation de la SMT dans l'investigation de la signification comportementale de ces changements. En délivrant la SMT dans l'intention d'induire une 'lésion virtuelle', il est possible d'interférer avec la fonction corticale et d'ainsi se demander en quoi la réorganisation consécutive à la plasticité dans une aire corticale distincte améliore la fonction (Walsh & Rushworth 1999).

Enfin, la SMT peut être utilisée dans le but de modifier des fonctions corticales. Ce sera alors la SMTr qui sera utilisée car à même d'induire une réorganisation corticale

fonctionnelle à court terme (par exemple, Hallett et al. 1999). L'importance ainsi que la direction de cette plasticité induite par la SMTr dépendent de facteurs extrinsèques (par exemple, l'intensité de la stimulation, la fréquence utilisée et le nombre total de stimuli magnétiques) et intrinsèques (par exemple l'état fonctionnel du cortex ciblé par la SMTr). Sachant que les effets de la SMTr ne sont pas limités au cortex stimulé mais peuvent également s'observer à distance dans les aires corticales interconnectées (comme l'attestent les données électrophysiologiques et d'imagerie, voir Siebner et Rothwell 2003 pour une revue exhaustive), la SMTr semble donc être un outil fort utile afin d'investiguer la plasticité au sein d'un réseau fonctionnel donné.

4.3.5. La SMT et l'étude de l'excitabilité cérébrale dans diverses maladies neurologiques

La SMT est utile dans l'étude de l'excitabilité corticale dans des pathologies se caractérisant par des désordres de ce niveau d'excitabilité, apportant ainsi une aide à la compréhension des mécanismes pathogéniques sous-jacents ainsi que des modes d'action des différentes thérapeutiques. Le modèle par excellence en est l'épilepsie. Par exemple, le seuil moteur est diminué chez les patients non traités présentant une épilepsie généralisée idiopathique (Reutens et al. 1993), par contre ce seuil moteur est normal chez les patients avec une épilepsie myoclonique progressive mais avec toutefois une perte d'inhibition corticale démontrée par la technique des stimuli couplés à 100-150 msec et une augmentation de la facilitation à 50 msec (Valzania et al. 1999). Les effets spécifiques de chaque anti-épileptique, entre autres, chez les sujets sains ont été attentivement étudiés (Ziemann 2004 pour une revue complète). La SMT permet ainsi de quantifier les effets physiologiques de ces thérapeutiques chez des sujets individuels, ceci pouvant même parfois être plus intéressant qu'un dosage sérique.

La SMT a également été utilisée dans des pathologies impliquant des anomalies dans les noyaux gris de la base, telles que la maladie de Parkinson, la chorée de Huntington ou encore la dystonie (voir revue par Wasserman et Lysanby 2001). Nous aborderons les études portant sur la migraine dans le chapitre 5.

4.3.6. La SMT comme thérapeutique

Délivrer des impulsions magnétiques uniques n'a aucune utilité en clinique de par l'absence d'effet à long terme. Par contre la SMTr peut produire des effets perdurant après la

stimulation, rendant alors possible des espoirs thérapeutiques dans diverses maladies neurologiques.

L'observation initiale en 1994 que la SMTr peut améliorer le temps de réaction chez les patients parkinsoniens a conduit à l'idée que la SMTr pouvait être utilisée comme thérapeutique (Pascual-Leone et al. 1994b). Plusieurs études ont depuis lors été réalisées dans la maladie de Parkinson avec toutefois peu d'effets cliniques intéressants. La dystonie a également fait l'objet d'essais cliniques avec une efficacité limitée (Siebner et al. 1999, Quartarone et al. 2005). La SMTr a été encore utilisée dans la prévention de crises épileptiques dans quelques études, suite à l'étude pilote encourageante de Wedegaertner et al. (1997), avec insuffisamment de données malheureusement que pour attester d'une efficacité réelle actuellement (voir pour une revue Tassinari et al. 2003). Cependant des publications récentes semblent attester d'un intérêt de la SMTr dans certaines formes d'épilepsie, notamment avec malformations corticales (Brasil-Neto et al. 2004, Fregni et al. 2005, Misawa et al. 2005). Nous discuterons dans la 2^{ème} partie de ce chapitre de l'intérêt de la SMTr dans la migraine.

La SMTr est utilisée en psychiatrie suite à l'observation initiale de George et al. (1995). En effet, ces derniers ont utilisé la SMTr à haute fréquence sur le cortex préfrontal gauche chez des patients dépressifs, avec une amélioration significative de l'humeur, donnant l'espoir que la SMTr puisse remplacer le traitement par électrochocs. Depuis lors, plus de 200 publications répertoriées sur le Medline (en 2006) s'intéressant à l'intérêt de la SMTr en psychiatrie sont accessibles. Cependant, malgré la pléthore des études réalisées et la variabilité des résultats, il semble que la SMTr n'ait qu'une place limitée dans le traitement des troubles psychiatriques (Wasserman et Lysanby 2001, Kozel et George 2002, Couturier 2005, Rachid et Bertschy 2006).

II. Résultats dans la migraine

L'objectif de ce chapitre est de résumer les différentes études consacrées à l'utilisation de la SMT et de la SMTr dans la migraine. Leurs résultats seront également brièvement commentés afin d'introduire nos travaux développés dans la 2^{ème} partie de cette thèse. Une synthèse exhaustive des différentes publications consacrées à ce sujet a été publiée récemment (Fumal et al. 2003a).

4.4. Apport de la stimulation magnétique délivrée par impulsion unique (SMT)

4.4.1. *SMT et cortex moteur*

La SMT du cortex moteur dans la migraine repose principalement sur la détermination du seuil moteur (conventionnellement représenté par la réponse électromyographique évoquée dans les muscles de la main). Cette mesure reflète néanmoins plus l'excitabilité membranaire neuronale (Chen 2000) que l'excitabilité corticale. Cette dernière est mieux évaluée par la technique des impulsions couplées (Kujirai et al. 1993) dans laquelle, avec un intervalle inter-train court, la réponse à un stimulus supérieur au seuil est inhibée par un stimulus conditionnant inférieur au seuil, effet attribué à un circuit local d'interneurones inhibiteurs et de collatérales inhibitrices à partir de fibres corticospinales. Un autre moyen d'étudier le cortex moteur avec la SMT repose sur la mesure de la période de silence (PS) qui est la durée de l'interruption de l'activité motrice volontaire après une impulsion unique de SMT. Cette PS est sensée mettre en jeu des mécanismes corticaux et spinaux (Fuhr et al. 1991).

La première étude des seuils moteurs (SM) chez des migraineux a été réalisée dans notre laboratoire (Maertens de Noordhout et al. 1992). Afin d'éviter le problème de l'importante variabilité interindividuelle des SM, il a été décidé d'étudier les migraineux avec des symptômes strictement unilatéraux, et toujours situé du même côté, ceci permettant d'utiliser l'autre hémicrâne comme contrôle intraindividuel. Il a alors été montré qu'en période intercritique le SM est significativement augmenté du côté affecté chez des migraineux avec aura (MA) par comparaison au côté non touché mais également par rapport à des sujets sains. Aucune différence n'a été démontrée dans la migraine sans aura (MO). De plus, l'amplitude maximale des potentiels évoqués moteurs (PEM), exprimée comme le rapport avec la réponse motrice maximale (M) évoquée par une stimulation électrique périphérique (PEM_{max}/M_{max}) a été trouvée réduite du côté de l'aura chez des patients

migraineux avec aura. L'anamnèse et une vérification téléphonique après l'expérimentation ont permis d'éliminer des données les patients ayant eu une crise de migraine la semaine précédant ou suivant ce test électrophysiologique.

Des SM anormalement élevés ont également été rapportés par Bettuci et al. (1992) dans la migraine sans aura et ceci bilatéralement, sans différence entre les enregistrements intercritiques et per crise. Ces résultats n'ont pas été confirmés par van der Kamp et al. (1996) qui ont trouvé des amplitudes de PEM augmentées et des SM réduits en période intercritique chez des migraineux avec et sans aura. Ils ont également rapporté une corrélation positive entre l'amplitude des PEM et la fréquence de crise mais sans mentionner si les migraineux avaient eu une crise de migraine les jours précédant l'étude. Dans une étude ultérieure, van der Kamp et al. (1997) ont, au contraire, rapporté des SM intercritiques augmentés et des amplitudes de PEM réduites chez des patients souffrant de migraine hémiplégique familiale (MHF) du côté où survient le déficit moteur. Ces résultats sont fort similaires à ceux obtenus dans l'étude précurseur de Maertens de Noordhout et al. (1992) susmentionnée. Une autre étude menée dans notre laboratoire (Áfra et al. 1998b) a investigué un plus grand nombre de sujets avec MA et MO. Comme précédemment, l'anamnèse et une vérification téléphonique après l'expérimentation ont permis d'éliminer des données les patients ayant eu une crise de migraine les 3 jours précédant ou suivant l'étude.

Áfra et al. ont trouvé un SM significativement plus élevé, mais seulement durant une contraction isométrique, chez des patients MA par rapport aux sujets sains contrôles. Les rapports PEMmax/Mmax se sont avérés normaux aussi bien chez les patients MA et MO, mais ces patients n'avaient pas toujours leurs symptômes survenant du même côté. La période de silence (PS) a été étudiée également, ainsi que la technique des impulsions couplées, sans résultat notable. Ceci contraste avec les résultats d'Aurora et al. (1999a) qui ont trouvé une PS significativement plus courte dans la MA. Mentionnons qu'un possible artéfact par la survenue d'une possible crise de migraine après les enregistrements n'a pas été vérifié par les auteurs. Werhahn et al. (2000) n'ont pas trouvé de différences dans les SM, PS ou encore dans les réponses aux stimulations couplées chez des patients avec MA ou MHF, alors que Brighina et al. (2002) ont rapporté une tendance à avoir des SM plus élevés dans la MA. Dans une étude récente (Bohotin et al. 2003), nous avons réévalué les SM chez des MO et MA. Aucune différence significative n'a été trouvée par rapport aux sujets sains contrôles, avec toutefois une tendance à avoir des seuils plus élevés chez les migraineux. Gunaydin et al. (2006) ont récemment rapporté des SM et une PS identiques dans des groupes de MO, MA et sujets sains. Les différents résultats sont résumés dans le Tableau 1 ci-après.

Tableau 1. Stimulation magnétique transcrânienne – Cortex moteur. MO = migraine sans aura, MA = migraine avec aura, SS = sujets sains, MHF = migraine hémiplégique familiale, nr = non réalisé.

<i>SMT Cortex Moteur</i>															
Auteur	Diagnostic (N° sujets)	Age moyen	Contrôle de la crise		Méthode		Résultats								
			Avant	Après	Type de coil	Int. max	Seuil Moteur %		Amplitude du MEP	Temps de conduction motrice centrale (ms)	Période de silence cortical (ms)	Inhibition intracorticale			
							Repos	Actif							
Maertens de Noordhout et al. (1992)	MA (10)	36 ± 14	1 semaine	1 semaine	circulaire 130 mm	1.5 Tesla	55±9 (↑)	41±8 (↑)	↓	6.6±0.7	nr	nr			
	MO (10)	39 ± 11					45 ± 6	33±5	normal	6.5±0.7					
	SS (20)	40 ± 14					48 ± 6	33±3	normal	6.5±0.6					
Bettucci et al. (1992)	MO (10)	333	Non	non	?	1.9 Tesla	58±5 (↑)	nr	nr	5.7±0.3	nr	nr			
	SS (10)	31					48±7			5.7±1.3					
Van der Kamp et al. (1996)	MA (10)	35	3 jours	non	circulaire 130 mm	?	37±4	nr	↑	5.7±1.2	nr	nr			
	MO (10)	50					38±9		↑	6.6±1.9					
	SS (10)	30					36±5			5.7±1.3					
Van der Kamp et al. (1997)	MA (10)	35	3 jours	non	circulaire 130 mm	?	37±6	nr	↑	5.7±1.2	nr	nr			
	MHF (10)	30					44±6 (↑)		normal	6.8±1.3					
	SS (6)	30					36±7		normal	5.7±1.3					
Afra et al. (1998)	MA (25)	36 ± 15	3 jours	3 jours	circulaire 130 mm	2.5 Tesla	54±8	43±8 (↑)	normal	nr	101 ± 49	normal			
	MO (33)	36 ± 15					52±12	41±10		nr	100 ± 49	normal			
	SS (27)	33 ± 10					47±7	36±6		nr	101 ± 23	normal			
Aurora et al. (1999)	MA (10)	36 ± 7	1 semaine	non	circulaire 95 mm	2 Tesla	63±14	nr	nr	nr	63 ± 27	nr			
	SS (10)	38 ± 6					58±9			nr	107 ± 20				
Werhahn et al. (2000)	MA (12)	38 ± 14	2 jours	non	8-coil 90 mm	2.2 Tesla	61±12	nr	nr	nr	183 ± 30	normal			
	FHM (9)	37 ± 13					60±10			nr	178 ± 5	normal			
	SS (17)	29 ± 6					55±12			nr	179 ± 30	normal			
Brighina et al. (2002)	MA (13)	39 ± 12	2 jours	2 jours	8-coil 45 mm	2 Tesla	58±5	nr	nr	nr	nr	nr			
	SS (15)	32 ± 10					55±7			nr					
Bohotin et al. (2003)	MA (13)	30 ± 10	3 jours	3 jours	8-coil 70 mm	1.2 Tesla	62 ± 6 %	nr	nr	nr	nr	nr			
	MO (13)						59 ± 9 %								
	SS (33)						25 ± 6	58 ± 7 %							
Gunaydin et al. (2006)	MA (15)	?	?	?	circulaire 135 mm	?	? pas de différence significative	nr	? pas de différence significative	? pas de différence significative	? pas de différence significative	nr			
	MO (15)	?													
	SS (31)	?													

4.4.2. SMT et cortex visuel

Comme expliqué plus haut, la SMT délivrée sur le cortex occipital peut interférer avec la perception visuelle (Amassian et al. 1989) mais aussi induire la vision de phosphènes (Barker et al. 1985, Amassian et al. 1989, Meyer et al. 1991). Aurora et al. (1998), utilisant la SMT sur le cortex occipital, ont rapporté une prévalence intercritique anormalement élevée de phosphènes chez des patients avec MA, ceci favorisant l'hypothèse d'un cortex visuel hyperexcitable dans la migraine. Une nouvelle fois, les auteurs n'ont pas donné d'information quant à une possible crise de migraine survenant les jours suivant l'expérience. Par ailleurs, la plupart des migraineux ont été choisis sur base de crises potentiellement déclenchées par des stimulations visuelles. Le seuil de phosphènes (SP) a été rapporté comme inférieur dans la MA par comparaison à des sujets sains. Aurora et al. (2003, 2005) ont répété leurs résultats de prévalence de phosphènes augmentée dans la MA avec de surcroît des SP significativement plus bas dans leur groupe de MA, et surtout dans un groupe de migraine chronique par abus d'antalgiques (2005) par rapport au groupe de sujets sains.

Aguggia et al. (1999) ont trouvé un SP significativement plus bas chez des patients MA par rapport à des sujets sains, mais également par rapport à des patients souffrant de céphalées de tension. Mulleners et al. (2001a) ont trouvé un SP plus bas dans la MA et la MO, interprétant leurs résultats comme une hyperexcitabilité du cortex visuel, tout comme Gerwig et al. (2005) ayant de surcroît étudié les phosphènes obtenus avec une stimulation magnétique unique et avec une stimulation double (50 ms d'intervalle). Gerwig et al. (2005) n'ont pas trouvé de différence de résultats entre leurs deux types de stimulation. Signalons toutefois que dans leur étude, la proportion de sujets ayant vu des phosphènes n'était pas différente de celle chez les sujets normaux. Dans une autre étude, Mulleners et al. (2002) ont trouvé un effet significatif du valproate de sodium sur les moyennes de SP dans la MA. Après un mois de valproate de sodium, les patients MA, et non MO, ont vu leur seuil de SP augmenter. Mulleners et al. (2001b) ont également montré que la capacité de la SMT à supprimer la perception visuelle était réduite dans la MA, suggérant une activité réduite des circuits inhibiteurs dans le cortex occipital. Ces résultats ont été reproduits (Aurora et al. 2005) et dans la migraine avec aura et dans la migraine chronique. Récemment, Chronicle et al. (2006) ont également reproduit leurs résultats antérieurs sur la perception visuelle dans la MA mais n'ont pas trouvé de différence significative dans le groupe des MO. Battelli et al. (2002) ont étudié la production de phosphènes par stimulation du cortex extrastrié (V5). Ils ont trouvé des SP significativement plus bas dans la MA par comparaison à des sujets sains, sans

différence entre la SMT sur V5 à droite ou à gauche. La prévalence de phosphènes était plus importante chez les migraineux pour les 2 côtés de stimulation. Une autre étude récente (Gunaydin et al. 2006) a également conclu que le SP était plus bas dans les MA et MO.

Au contraire, Áfra et al. (1998b) ont obtenu des résultats opposés: la prévalence de phosphènes était significativement plus basse dans la MA et non dans la MO. De plus, chez les sujets rapportant des phosphènes, le SP moyen était similaire dans les 3 groupes étudiés (MO, MO et sujets sains). Pour tous les patients, un intervalle de 3 jours sans crise de migraine, avant et après l'expérimentation, a été respecté. Brighina et al. (2002) n'ont pas trouvé de différence dans le SP, avec par contre une prévalence de phosphènes plus importante. Valli et al. (2002) ont trouvé cependant une prévalence de phosphènes identique chez les migraineux, avec des SP plus hauts chez les migraineux (MO et MA). Dans notre laboratoire récemment, Bohotin et al. (2003) n'ont pas trouvé de différence dans la prévalence de phosphènes mais bien un SP plus haut dans la MO et MA par rapport aux sujets sains.

Signalons encore l'étude récente de Young et al. (2004) qui ont étudié les SP dans des sous-groupes de migraineux (avec et sans aura, ainsi que chez des migraineuses menstruelles) de manière répétée durant 3 semaines consécutives (8 mesures). Ils ont trouvé des SP significativement plus bas dans tous les groupes de migraineux face aux sujets sains. De plus, la survenue d'une crise de migraine n'a pas modifié les valeurs de SP. Une lecture attentive des résultats de Young montre que la valeur réelle du SP dans le groupe contrôle est en fait de 31% mais a été majorée jusqu'à 55% sur le principe que 20% des sujets n'ont pas visualisé de phosphènes et qu'un SP leur a alors été arbitrairement fixé à 110%. Cette façon de calculer modifie évidemment profondément le résultat. Enfin, Antal et al. (2006) n'ont pas trouvé de différence entre les SP de migraineux avec et sans aura et de sujets sains. Tout au plus, les auteurs ont mis en avant une plus grande variabilité dans la mesure du SP chez les migraineux (ils ont testé le SP à 5 reprises sur une période de 10 semaines). Les résultats des différentes études publiées sont résumés dans le Tableau 2 ci-après.

Tableau 2. Stimulation magnétique transcrânienne – Cortex visuel. MO = migraine sans aura, MA = migraine avec aura, SS = sujets sains, MO + abus = migraine sans aura chronicisée par un abus en antalgiques, MM = migraine menstruelle, TTH = céphalée de tension, nr = non réalisé.

Auteurs	Diagnostic (n° sujets)	Age moyen	Contrôle de la crise		Méthode		Résultats		
			Avant	Après	Type de coil	Int. Max	Prévalence de phosphènes (%)	Seuil de phosphènes (%)	Extinction visuelle
Aurora et al. (1998)	MA (11) SS (11)	37 ± 7 36 ± 7	1 sem	non	circulaire 95 mm	2 Teslas	100 (↑) 27	44,2 ± 8,6 (↓) 68,7 ± 3,1	nr
Afra et al. (1998)	MA (25) MO (33) SS (27)	36 ± 15 36 ± 15 33 ± 10	3 jours	3 jours	circulaire 130 mm	2,5 Teslas	56 (↓) 82 89	46 50 48	nr
Aurora et al. (1999)	MA (14) et MO (1) SS (8)	40 ± 8 37 ± 6	1 sem	non	circulaire 95 mm	2 Teslas	86 (↑) 25	45 (↓) 81	nr
Aguggia et al. (1999)	MA (10) TTH (10) SS (10)	35 ± 10 42 ± 6 37 ± 7	non	non	circulaire	?	nr	58,3 ± 8,2 (↓) 81,9 ± 10,8 83,7 ± 9,7	nr
Mulleners et al. (2001a)	MA (16) MO (12) SS (16)	43 46 43	1 jour	non	circulaire 130 mm	2 Teslas	75 83 94	47 ± 4,7 (↓) 46 ± 3,6 (↓) 66 ± 10,1	nr
Mulleners et al. (2001b)	MA (7) SS (7)	34 ± 12 36 ± 13	non	non	circulaire 130 mm	2 Teslas	nr	nr	↓
Battelli et al. (2002)	MA (16) MO (9) SS (16)	42 ± 14 35 ± 15 40 ± 14	2 sem	non	8-coil 70 mm	2 Teslas	nr	↓ ↓	nr
Brighina et al. (2002)	MA (13) SS (15)	39 ± 12 32 ± 10	2 jours	2 jours	8-coil 45 mm	?	100 (↑) 47	56 ± 7 57 ± 13	nr
Bohotin et al. (2003)	MA (13) et MO (13) SS (33)	30 ± 10 25 ± 10	3 jours	3 jours	8-coil 70 mm	1,2 Teslas	69 62 63	84 ± 12 (↑) 84 ± 12 (↑) 68 ± 12	nr
Aurora et al. (2003)	MA (10) MO (10) SS (10)	38 ± 13 39 ± 10 37 ± 9	1 sem	?	circulaire 95 mm	2 Teslas	100 (↑) 60 (↑) 30	43 ± 11 (↓) 56 ± 12 57 ± 24	nr
Young et al. (2004)	MA (11) MO (10) MM (9) SS (15)	?	protocole différent	protocole différent	circulaire 90 mm	2 Teslas	nr	37 ± 11 (↓) 35 ± 9 (↓) 39 ± 6 (↓) 31 ± 11 (mais seuil moyen de 55% pris en compte)	nr
Aurora et al. (2005)	MO (5) MO + abus (5) SS (5)	? ? ?	3 jours	3 jours	circulaire 90 mm	2 Teslas	nr	↓ ↓↓ ↓	↓ ↓↓
Gerwig et al. (2006)	MA (19) MO (19) SS (22)	32 ± 8 39 ± 10 30 ± 4	3 jours	3 jours	8-coil 100 mm	2 Teslas	nr	53 ± 6 58 ± 12 64 ± 10	nr
Gunaydin et al. (2006)	MA (15) MO (15) SS (31)	? ? ?	?	?	circulaire 135 mm	?	nr	↓↓ ↓	nr
Chronicle et al. (2006)	MA (8) MO (14) SS (13)	51 ± 9 51 ± 10,8 ?	1 jour	2 jours	circulaire 90 mm	2 Teslas	nr	nr	↓
Antal et al. (2006)	MA (9) et MO (7) SS (9)	25,8 ± 8,7 28,6 ± 6,2	3 jours	3 jours	8-coil 90 mm	147 A/μs	?	testés à 5 reprises sur 10 sem sans différence significative	nr

4.4.3. *Analyse des données SMT sur les cortex moteur et visuel*

Sur la base des études décrites ci-dessus, l'utilisation de la SMT dans la migraine a apporté des résultats pour le moins contradictoires. Certaines différences peuvent être dépendantes du matériel ou des patients utilisés. Ainsi, le type de bobine magnétique (coil) diffère selon les études, ainsi que le type de courant magnétique délivré (monophasique, biphasique, intensité maximale du stimulateur magnétique utilisé, ...). Ces dernières informations n'étant par ailleurs pas toujours disponibles. Un biais méthodologique réside également dans la sélection des patients lorsque l'on se souvient des modifications importantes de l'excitabilité corticale survenant les 24 heures précédant la crise de migraine et se prolongeant jusqu'à 3 jours par la suite. Peu d'études ont contrôlé la possible survenue d'une crise de migraine les jours suivants l'enregistrement électrophysiologique, tout comme les possibles interférences du cycle menstruel sur l'excitabilité corticale (Smith et al. 1999 et 2002, Inghilleri et al. 2004a).

Néanmoins, quelques conclusions peuvent être tirées, particulièrement quant aux expérimentations portant sur le cortex moteur. A l'exception d'une étude (Van der Kamp et al. 1996), les résultats plaident pour une excitabilité réduite du cortex moteur des migraineux en période intercritique dans différentes formes de migraine : les formes unilatérales ou bilatérales de migraine avec aura, la migraine menstruelle sans aura ou encore la migraine hémiplégique. Ces résultats ne plaident pas pour l'hypothèse d'un état permanent d'hyperexcitabilité corticale dans la migraine (Welch et al. 1990). De même, ces changements dans l'excitabilité corticale ne semblent pas résulter d'une dysfonction des interneurons corticaux inhibiteurs. Il semble donc que l'augmentation du seuil moteur dans la migraine corresponde à une diminution de l'excitabilité des larges neurones pyramidaux, vu que des modifications dans les motoneurons spinaux semblent hautement improbables dans la migraine (Schoenen et al. 2003).

Les résultats des études du cortex visuels sont plus contradictoires. Un élément clé des résultats détaillés ci-dessus réside dans la très faible prévalence de phosphènes obtenus dans les groupes contrôles de plusieurs études (Aurora et al. 1998, Battelli et al. 2002, Brighina et al. 2002) face aux résultats dans les études portant uniquement sur les sujets sains (Maccabee et al. 1991, Meyer et al. 1991, Kastner et al. 1998, Stewart et al. 2001). Les valeurs de prévalence chez les sujets normaux obtenues dans nos études à Liège sont fort proches de celles des études références. Cette différence en prévalence peut évidemment fausser l'interprétation des résultats. Les résultats opposés obtenus chez les migraineux, à savoir des

seuils de phosphènes abaissés ou au contraire élevés, dans différents laboratoires mais avec un matériel sensiblement identique suggèrent que les phosphènes sont trop subjectifs et variables que pour pouvoir être utilisés afin de mesurer l'excitabilité du cortex visuel. C'est afin de pallier à cette subjectivité que nous avons développé un protocole d'étude qui permet d'analyser les effets de SMTr sur le potentiel évoqué visuel qui peut être mesuré plus objectivement.

4.5. Apport de la stimulation magnétique répétitive (SMTr)

Nous avons été les premiers à utiliser la SMTr dans l'étude de la pathophysiologie de la migraine. Seules quelques autres études ont été publiées dans la foulée de nos résultats initiaux. Ces résultats étant postérieurs à nos travaux, nous les développerons dans la discussion de nos propres travaux.

Chapitre 5. Objectifs du travail

La physiopathologie de la migraine reste méconnue. Elle comprend deux facettes principales: les mécanismes de la crise de migraine, c.à.d. de l'aura et de la céphalée d'une part, et les anomalies fonctionnelles qui, dans l'intervalle intercritique, prédisposent le cerveau des migraineux à développer des crises d'autre part. Notre travail se focalise résolument sur ces dernières, parce qu'elles pourraient refléter la diathèse migraineuse, c.à.d. des anomalies génétiquement déterminées, et que des anomalies électrophysiologiques intercritiques ont été mises en évidence dans notre laboratoire depuis plusieurs années déjà. Parmi elles le déficit d'habituation observé dans des blocs successifs de réponses moyennés est certainement la particularité fonctionnelle la plus intéressante, mais aussi la plus controversée quant à ses causes sous-jacentes. La stimulation magnétique par impulsion unique du cortex visuel a fourni des résultats contradictoires et d'interprétation malaisée, notamment de par le caractère subjectif des paramètres étudiés, les magnétosphènes, mais la stimulation magnétique transcrânienne répétitive offre un moyen non traumatique unique pour moduler chez les migraineux l'excitabilité du cortex cérébral sous-jacent et étudier les mécanismes physiopathologiques sous-tendant le déficit d'habituation.

Notre objectif dans ce projet est triple :

1. Appliquer pour la 1^{ère} fois la stimulation magnétique répétitive (SMTr) chez des patients migraineux en utilisant comme paramètre d'évaluation de ses effets sur le cortex visuel une mesure objective, l'amplitude du potentiel évoqués visuel, afin d'analyser le rôle du cortex cérébral dans la physiopathologie de la migraine et du déficit d'habituation des potentiels évoqués trouvé en intercritique dans cette maladie.
2. Utiliser la SMTr pour clarifier si possible les résultats contradictoires obtenus dans la migraine après SMT à impulsion unique chez les migraineux.
3. Déterminer si la SMTr a un potentiel thérapeutique dans la prophylaxie anti-migraineuse.

DEUXIEME PARTIE : CONTRIBUTION PERSONNELLE

CHAPITRE 6. Sujets et méthodes

Dans ce chapitre, nous décrivons en détail l'appareillage et les méthodes utilisées dans les différents protocoles expérimentaux. Nous y présenterons aussi brièvement les sujets étudiés, mais ceux-ci seront décrits de manière plus détaillée dans les chapitres ultérieurs. Le chapitre 13 consacré à l'étude de la SMTr délivrée sur le cortex moteur de sujets sains et de migraineux fait appel à une méthodologie différente de celle présentée dans les chapitres précédents. Elle sera décrite en détail dans le chapitre 13.

6.1. Populations de sujets étudiés

Tous les sujets volontaires et patients migraineux recrutés ont rempli un formulaire de consentement éclairé. Les expérimentations réalisées ont été approuvées par le Comité d'Ethique de l'Université de Liège.

Les sujets sains ont été principalement recrutés parmi les étudiants de la Faculté de Médecine de Liège, plus rarement parmi les membres du personnel du Centre Hospitalier Régional de la Citadelle à Liège. Les sujets migraineux ont été pour la plupart enrôlés à partir de la patientèle du Centre Universitaire de Céphalées de la Citadelle, plus rarement parmi les membres du personnel du même hôpital ou les étudiants. Les sujets recrutés étaient exempts d'antécédents personnels et familiaux médicaux particuliers, notamment épileptiques, comme recommandé par les règles de sécurité d'utilisation de la SMTr (Belmaker et al. 2003). Les sujets contrôles étaient plus précisément exempts d'antécédents personnels mais aussi familiaux de migraine. Les sujets migraineux ne recevaient pas de traitement de fond anti-migraineux depuis au moins 3 mois et ils ont été étudiés à distance d'une crise de migraine, c.à.d. au minimum 3 jours après (donnée obtenue par l'anamnèse) et 3 jours avant une crise de migraine (vérification effectuée par entretien téléphonique 4 jours après l'enregistrement). Afin d'éviter les interférences avec des changements de l'excitabilité corticale induits par les variations hormonales (Smith et al. 1999 et 2002, Inghilleri et al. 2004a), les femmes ont toutes été étudiées à mi-cycle, à savoir entre le 12^{ème} et le 16^{ème} jour du cycle menstruel.

Dans le chapitre 7, nous présenterons les effets d'une séance de SMTr sur les potentiels évoqués visuels dans une population de 24 sujets sains. Cette population nous a permis de valider notre méthodologie et d'établir des valeurs de références permettant des

comparaisons entre les groupes de patients et le groupe de sujets témoins.

Le chapitre 8 relatara les résultats de notre étude de la reproductibilité des effets d'une séance de SMTr sur les potentiels évoqués visuels dans une population de 10 sujets sains, en répétant le même protocole à 3 reprises.

Le chapitre 9 est consacré aux effets d'une séance de SMTr sur les potentiels évoqués visuels dans une population de 24 migraineux, 16 souffrant de migraine sans aura et 8 de migraine avec aura.

Dans le chapitre 10, nous décrirons la durée d'action d'une séance de SMTr sur les potentiels évoqués visuels dans une population de 10 sujets sains et 6 migraineux.

Nos premiers résultats nous ont incité à étudier, comme exposé dans le chapitre 11, les effets de séances répétées de SMTr sur les potentiels évoqués visuels. Nous avons donc stimulé 8 sujets sains et 8 migraineux (6 sans aura et 2 avec aura) durant 5 jours consécutifs.

6.2. Matériel et techniques utilisés

6.2.1. *Les potentiels évoqués visuels*

Lors des explorations électrophysiologiques, les sujets étaient confortablement installés dans un fauteuil inclinable et doté de larges accoudoirs, ceci favorisant la relaxation. Pour les mêmes raisons, le local d'enregistrement était maintenu dans une semi obscurité et le silence relatif était de règle.

Les sujets ont été placés à un mètre d'un moniteur de télévision (24 cm x 18 cm, luminance moyenne de 240 cd/m², température de couleur de 9500 K). Les stimuli présentés aux sujets ont consisté en un échiquier de cases blanches et noires (8 minutes d'arc), alternant à une fréquence de 3.1 Hz. Les sujets ont reçu l'instruction de fixer un point rouge dessiné au centre de l'écran, l'œil gauche couvert par un cache. Pour l'enregistrement des potentiels évoqués nous avons utilisé 2 aiguilles électrodes, l'une implantée 2.5 cm au-dessus de l'inion sur la ligne médiane (Oz, électrode active), l'autre au niveau de la région frontale (Fz, électrode de référence), la terre consistant en un bracelet fixé au poignet.

Durant une stimulation visuelle ininterrompue, 6 blocs séquentiels de 100 réponses ont été moyennés, à l'aide d'un moyennneur CED 1401 (Cambridge Electronic Design®, Cambridge, UK) dont le temps d'analyse était de 300 msec et les filtres passe-bas de 1 Hz et passe-haut de 100 Hz. Le temps total de stimulation pour l'enregistrement de 600 réponses était donc de 194 sec.

Nous avons analysé les blocs de 100 réponses moyennées en termes de latences et d'amplitude de pic à pic des composantes N1-P1 et P1-N2. Le pic N1 est défini comme le point le plus négatif entre 60 et 90 ms après le stimulus, P1 comme le point le plus positif suivant N1 et compris entre 80 et 120 ms, et N2 comme le point le plus négatif suivant P1 et compris entre 90 et 200 ms. L'habituation a été définie comme la variation de l'amplitude, exprimée en pourcentage, entre le 1^{er} et le 6^{ème} bloc de 100 réponses, et a été calculée pour les 2 composantes (N1-P1 et P1-N2). Afin de mieux visualiser les changements d'amplitude de ces 2 composantes, la pente d'une droite de régression linéaire des amplitudes moyennes a été calculée sur les 6 blocs de 100 réponses.

6.2.2. *Le stimulateur magnétique et sa méthodologie*

Le stimulateur magnétique

Le stimulateur magnétique que nous avons utilisé est le 'Magstim Rapid®, Magstim, Ltd. Whitland, Dyfed, UK'. Il s'agit d'une batterie de condensateurs se déchargeant à travers un anneau de stimulation également appelé 'coil'. Pour toutes les expérimentations nous avons utilisé un anneau en forme de '8', soit 2 spirales d'un fil de cuivre d'un diamètre de 70 mm chacune juxtaposées (Figure 1). La région stimulée par ce type de bobine se situe juste à l'intersection des 2 spirales et le champ magnétique obtenu est la somme des champs magnétiques provenant des 2 anneaux juxtaposés (Rothwell et al. 1999). Le champ magnétique généré par l'anneau en 8 (Figure 2) est plus focalisé que celui obtenu avec un anneau de stimulation circulaire, et son intensité décroît très rapidement avec la distance (tout comme lors de l'usage d'une bobine circulaire). Le champ magnétique en un point est inversement proportionnel à la troisième puissance de la distance entre ce point et l'anneau de stimulation. A puissance maximale, le courant passant dans le bobinage atteint les 5000 ampères et le champ magnétique induit est maximal (2.2 Teslas) après 110 μ s. L'intensité du champ magnétique et dès lors, la taille de la région stimulée, dépend non seulement de l'intensité du courant appliqué, mais aussi de la forme et de la taille de l'anneau de stimulation, de la distance qui le sépare du crâne et de l'orientation de la bobine par rapport au vertex.

Figure 1. La bobine de stimulation magnétique en forme de 'huit' et le stimulateur magnétique Magstim Rapid®.

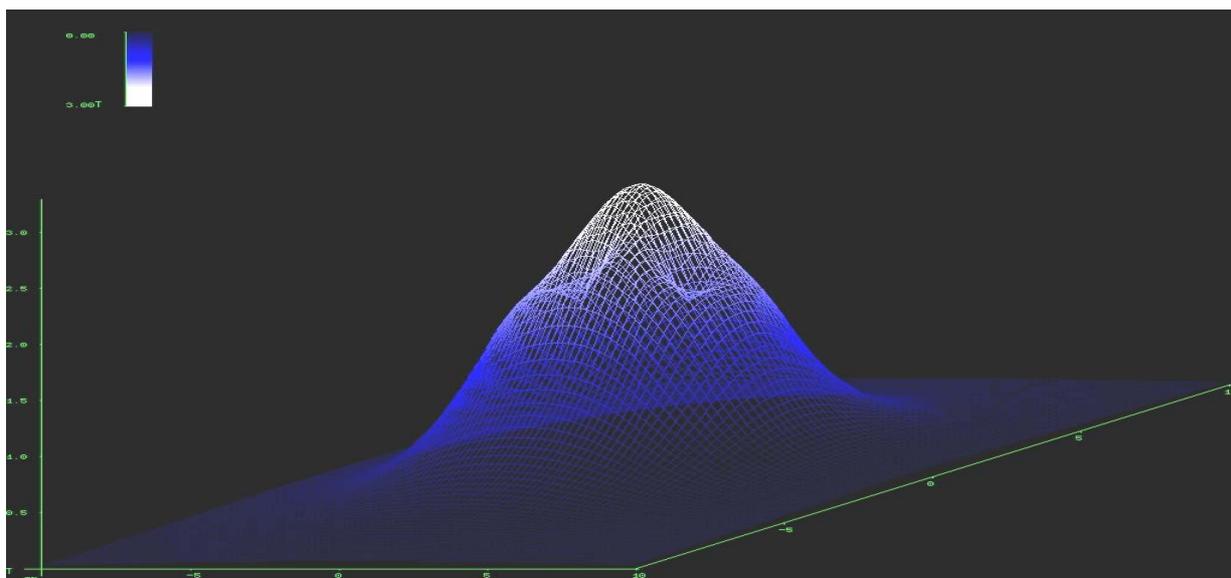
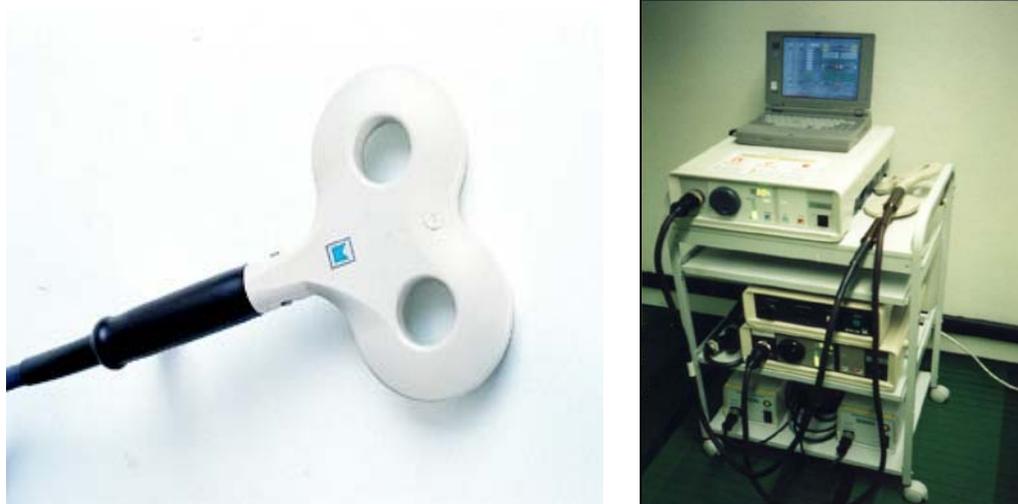


Figure 2. Champ magnétique (étendue et intensité) induit par une bobine en forme de 'huit'.

Paramètres du stimulateur magnétique

Les paramètres de la stimulation magnétique répétitive (SMTr) sont la fréquence et l'intensité de stimulation ainsi que la durée des trains de stimuli magnétiques (et éventuellement, en cas de répétition de trains, l'intervalle entre les trains).

Le premier paramètre à déterminer pour tout projet utilisant la SMTr est l'intensité de stimulation. Historiquement, les travaux dédiés à l'utilisation de la SMTr sur le cortex moteur ont avancé plus vite que ceux étudiant le cortex visuel grâce à la possibilité de mesurer une réponse objective déclenchée par la stimulation magnétique du cortex moteur, le potentiel évoqué moteur (vide supra). Cette mesure a été utilisée afin de calibrer le niveau de stimulation chez chaque individu testé en délivrant la SMT à une intensité correspondant à un pourcentage donné de son seuil moteur. Une méthode standardisée de calibration de l'intensité de stimulation suivant la sensibilité propre de chaque individu est importante pour 2 raisons. D'abord, les recommandations internationales de sécurité d'utilisation de la SMTr utilisent le seuil moteur comme guide (Belmaker et al. 2003); et ensuite, cette méthode standardisée de calibration de l'intensité permet plus facilement de comparer les études entre elles (Steward et al. 2001). Jusqu'au travaux de Steward et al. (2001), le cortex visuel manquait de telle méthode standardisée. Steward et al. ont démontré la reproductibilité du seuil de phosphène (ainsi que Kammer et al. 2001 dans un petit nombre de sujets) permettant son utilisation de manière fiable dans les études portant sur le cortex visuel, d'autant plus qu'ils ont démontré l'absence de corrélation des seuils de phosphène et moteur. Ceci a été confirmé dans une étude réalisée dans notre laboratoire (Fumal et al. 2002a), mais nous y apportons la notion que le seuil de phosphène varie avec le temps. Bien que ces variations ne soient pas statistiquement significatives, elles imposent néanmoins de retester le seuil avant chaque séance expérimentale afin de garder des paramètres de stimulation adaptés à l'individu testé. L'absence de corrélation entre les seuils moteur et de phosphène a également été confirmée par Gerwig et al. (2003). Dans tous les protocoles expérimentaux utilisés dans ce travail, nous avons systématiquement utilisé le seuil de phosphène de chaque individu (100% de ce seuil) comme valeur d'intensité de la SMTr. Dans le cas où un individu ne percevait pas de phosphènes, nous avons utilisé par défaut une intensité équivalente à 110% de son seuil moteur au repos, sachant que le seuil de phosphène est en règle générale légèrement supérieur au seuil moteur (Steward et al. 2001, Fumal et al. 2002a, Gerwig et al. 2003).

Dans notre protocole expérimental, le 2^{ème} paramètre déterminé fut la fréquence de SMTr. Notre projet ayant été la 1^{ère} étude publiée utilisant la SMTr sur le cortex visuel, nous

manquions de données théoriques spécifiques. Nous avons dès lors opté pour des fréquences classiquement utilisées et bien documentées sur le cortex moteur. Voulant comparer les effets d'une fréquence dite inhibitrice, capable de diminuer le niveau d'excitabilité corticale, à ceux d'une fréquence excitatrice, censée augmenter le niveau d'excitabilité corticale, nous avons respectivement utilisé les fréquences de 1 Hz et 10 Hz.

Chen et al. (1997a) ont démontré que 900 stimuli consécutifs à 0.9 Hz délivrés sur le cortex moteur avaient pour effet de diminuer l'excitabilité corticale avec comme effet visible une diminution de la taille du potentiel évoqué moteur. Par la suite, nombre d'études diverses ont utilisé ce schéma qui s'est avéré un protocole classique d'inhibition corticale. Ceci explique pourquoi nous avons utilisé ce protocole (1Hz, 900 stimuli). Pour le schéma excitateur à 10 Hz, les protocoles utilisés dans la littérature varient énormément. Nous avons voulu garder le même nombre de stimuli (900) et avons adapté un schéma expérimental novateur en tenant compte des règles de sécurité (Chen et al. 1997b). Nous avons donc utilisé 18 trains de 50 stimuli (de 5 sec chacun) séparés de 10 sec (correspondant à l'intervalle inter-train).

Détermination des seuils moteur et de phosphènes

Nous avons déterminé les seuils moteurs (SM) et de phosphènes (SP) en utilisant des impulsions magnétiques uniques d'une durée de 100 μ s. Le SP a été défini comme étant l'intensité de stimulation la plus basse (exprimée en pourcentage de l'intensité maximale du stimulateur) à même d'évoquer des phosphènes dans au moins 3 essais sur 5. Pour ce faire, le coil a été placé, en position verticale (le manche étant au-dessus), sur la ligneinion-nasion, avec son bord inférieur positionné 1 cm au dessus de l'inion. Les sujets portaient un masque sur les yeux et étaient placés dans une pièce sombre. Sachant que l'obscurité peut modifier l'excitabilité du cortex visuel (Boroojerdi et al. 2000a), la durée totale de la détermination du SP a été limitée à 10-15 minutes. La stimulation magnétique a été au départ fixée à 40% de l'intensité maximale du stimulateur. Nous avons ensuite augmenté l'intensité par paliers de 5% jusqu'à ce que le sujet mentionne la perception de phosphènes. Le seuil a alors été déterminé de façon plus précise en augmentant et diminuant l'intensité par paliers de 1%. Chez les sujets ne percevant pas de phosphènes à 100%, nous avons alors déplacé le coil de 1 à 2 cm vers le haut ou le bas, et si nécessaire vers la droite ou la gauche, avant d'affirmer l'absence de perception de phosphènes.

Pour la détermination du SM, nous avons placé le coil au niveau du cortex moteur

gauche, de façon à obtenir les réponses les plus amples pour une amplitude donnée. Nous avons défini le SM comme étant l'intensité de stimulation la plus basse à même de produire, au repos, une réponse électromyographique dans le muscle 1^{er} interosseux dorsal de la main droite d'au moins 50 mV (amplitude pic à pic) dans au minimum 5 essais sur 10. Ici aussi, l'intensité de départ a été arbitrairement fixée à 40%, en l'augmentant progressivement, par paliers d'1 %, jusqu'à l'obtention d'un potentiel évoqué moteur.

6.2.3. Protocole expérimental

Lors de chaque séance expérimentale nous avons répété le même schéma. Le sujet volontaire était d'abord accueilli et recevait alors une information complète du protocole expérimental. Après avoir lu le protocole, il lui était demandé de signer le formulaire de consentement éclairé. Ensuite, il était assis dans un fauteuil confortable et nous procédions à la détermination du seuil de phosphènes d'abord, et du seuil moteur ensuite. L'enregistrement des potentiels évoqués visuels (PEV) était l'étape suivante et après les 3 minutes d'enregistrement, nous procédions à la stimulation magnétique répétitive (SMTr). Nous avons utilisé les fréquences de 1 et 10 Hz chez chaque sujet lors de 2 séances séparées, programmées à quelques jours d'intervalle (au minimum 24 heures). L'ordre de stimulation à 1 ou 10 Hz était aléatoire. Chez quelques sujets, une 3^{ème} séance a été programmée afin de réaliser une stimulation non efficace (stimulation dite 'sham'), à l'insu des sujets, et servant de contrôle. La SMTr a été délivrée au niveau du cortex occipital, le coil étant centré sur l'aire du scalp où les phosphènes étaient le mieux perçus. Un nouvel enregistrement des PEV était effectué immédiatement après la SMTr. L'ensemble de ce protocole a duré environ 1 heure par séance.

CHAPITRE 7. Effets d'une séance de SMTr sur les potentiels évoqués visuels chez les sujets normaux

7.1 Introduction

Ce chapitre décrit nos premiers résultats expérimentaux. Nous désirions constituer une population témoin afin de valider notre méthodologie et d'établir des valeurs de référence permettant des comparaisons avec les groupes de patients. Dans ce chapitre, nous décrirons les effets de séances uniques de SMTr, à 1 Hz ou à 10 Hz, sur les potentiels évoqués visuels de sujets normaux. Les résultats décrits dans ce chapitre sont extraits des articles de Bohotin et al. (2002) et Fumal et al. (2003b).

7.2 Méthodologie

Nous ne reviendrons pas en détail sur la méthodologie utilisée dans ce protocole expérimental. Nous référons le lecteur au chapitre 6.2. En bref, chaque sujet a été soumis à une détermination de son seuil de phosphènes puis de son seuil moteur par un stimulus magnétique transcrânien. Ensuite, nous avons enregistré les potentiels évoqués visuels (PEV) durant 194 sec (soit 6 blocs de 100 réponses, à la fréquence de stimulation de 3.1 Hz). Nous avons alors délivré la SMTr à une fréquence de 1 Hz ou de 10 Hz. L'intensité de stimulation a été fixée au seuil de phosphènes. Si le sujet ne percevait pas de phosphènes, nous avons fixé l'intensité à 110% du seuil moteur. Immédiatement après la SMTr, nous avons réenregistré les PEV selon le même protocole que précédemment. Chaque sujet a été soumis à 2 séances de SMTr aux fréquences de 1 ou de 10 Hz selon une séquence différente entre 2 sujets successifs. Nous avons demandé à 6 sujets de se présenter à une 3^{ème} séance afin de subir à leur insu une stimulation factice (stimulation dite 'sham' de la littérature anglo-saxonne) à titre de contrôle. Pour la stimulation factice, la bobine est placée au même endroit que lors des sessions précédentes mais orientée perpendiculairement au crâne, ce qui empêche le champ électro-magnétique d'atteindre le cortex cérébral sous-jacent (Klein et al. 1999). Cette méthode est classiquement utilisée comme contrôle dans les études SMTr.

La population de sujets normaux étudiés était constituée de 24 sujets, dont 14 femmes et 10 hommes. L'âge moyen du groupe était de 23.5 ± 2.5 ans.

Lors de l'analyse des PEV, nous avons calculé les moyennes avec les déviations

standard de l'amplitude (μV), de l'habituation et de la pente des 2 principales composantes des PEV (N1-P1 et P1-N2), avant et après la SMTr aux 2 fréquences de SMTr utilisées (1 et 10 Hz). La potentiation, ou l'habituation, des PEV a été définie comme étant l'augmentation, ou la diminution, de l'amplitude entre le 1^{er} et le 6^{ème} bloc de 100 réponses moyennées et exprimée en pourcentage. Afin de mieux visualiser les changements d'amplitudes, nous avons effectué une régression linéaire sur les amplitudes moyennes des 6 blocs de 100 réponses et calculé la pente de la droite de régression obtenue. Des tests de Student pairés ont été utilisés afin de comparer les variables avant et après la SMTr, à 1 et 10 Hz, pour chaque composante. Des modèles linéaires généralisés (GLM) ont été utilisés afin de comparer les variables en relation avec la SMTr (avant et après 1 ou 10 Hz). Tous les résultats ont été considérés significatifs au niveau de 5% ($p < 0.05$). Les analyses statistiques ont été réalisées avec SAS (Version 6.12 for Windows, SAS Institute, Cary, NC, USA).

Dans le paragraphe 7.3.5, nous avons effectué une sous-analyse dans notre population. Nous avons en effet comparé les sujets stimulés à une intensité égale au seuil de phosphènes aux sujets stimulés à une intensité égale à 110% de leur seuil moteur. Une analyse statistique complémentaire a été réalisée en utilisant un modèle linéaire généralisé mixte (GLMM) afin de tester l'effet de la fréquence de la SMTr (1 et 10 Hz) ainsi que du sous-groupe de sujets.

7.3 Résultats

7.3.1. Seuils de phosphènes et moteur

Les impulsions magnétiques uniques ont provoqué une perception de phosphènes chez 14 des 24 sujets (58%). Ces phosphènes sont décrits comme des « flashes brefs » ou comme des « lignes lumineuses » également fugaces. L'intensité moyenne (soit le seuil de phosphènes) nécessaire à la production de phosphènes était de 66.9 ± 11.9 % (de 40 à 87 %).

Le seuil moteur moyen (soit l'intensité de stimulation moyenne nécessaire à l'activation du muscle 1^{er} interosseux dorsal de la main droite au repos) était de 62.83 ± 7.49 % (de 50 à 70 %).

7.3.2. Latences

Les pics N1, P1 et N2 ont été clairement identifiés dans tous les enregistrements de PEV. Aucun changement de latence n'a été observé après SMTr.

7.3.3. Amplitudes dans le 1^{er} bloc de réponses moyennées

Dans le 1^{er} bloc de 100 réponses moyennées, l'amplitude a diminué après la stimulation à 1 Hz (voir tableau 1) chez 20 des 24 sujets testés pour N1-P1 (83%) et chez 19 sujets (79%) pour P1-N2. La diminution moyenne d'amplitude de N1-P1 chez les 24 sujets était de $1.06 \pm 2.4 \mu\text{V}$ ($p = 0.0002$), et de $0.62 \pm 1.28 \mu\text{V}$ ($p = 0.017$) pour P1-N2. La stimulation à 10 Hz (voir tableau 1) a entraîné une réduction d'amplitude non significative chez moins de la moitié des sujets. La stimulation sham n'a produit aucun changement significatif d'amplitude (voir tableau 1).

7.3.4. Modifications d'amplitude dans les 6 blocs de réponses moyennées

Chez les 24 sujets sains, avant la SMTr, les amplitudes de N1-P1 et P1-N2 ont diminué (voir tableau), entre le 1^{er} et le 6^{ème} bloc de 100 réponses moyennées, ce qui traduit un phénomène d'habituation et confirme les résultats antérieurs de notre laboratoire (Schoenen et al. 1995, Áfra et al. 1998). Après la SMTr à 1 Hz, l'habituation a disparu pour les 2 composantes étudiées: N1-P1 (habituation de $-25.23 \pm 17.33 \mu\text{V}$ avant SMTr et potentiation de 2.89 ± 18.83 après) et P1-N2 (-16.82 ± 14.19 avant, 7.80 ± 31.29 après). La diminution moyenne d'habituation après 1 Hz a été de $28.12 \pm 21.18 \%$ ($p < 0.0001$) pour N1-P1 et de $24.62 \pm 29.19\%$ ($p = 0.0004$) pour P1-N2. Ces résultats contrastent avec ceux obtenus après 10 Hz et le sham. En effet dans ces 2 situations, l'habituation de N-P1 et P1-N2 ne s'est pas significativement modifiée.

Après SMTr à 1 Hz (voir tableau 1), la pente moyenne a augmenté de 0.34 ± 0.28 pour N1-P1 ($p < 0.0001$) et de 0.23 ± 0.28 pour P1-N2 ($p = 0.0005$). Après le sham et la stimulation à 10 Hz, les pentes n'ont pas été significativement modifiées.

L'analyse statistique GLM a révélé une différence significative pour les fréquences de stimulation (1 et 10 Hz) utilisées ($p = 0.0006$) et les 2 composantes des PEV ($p = 0.0032$) quant à l'amplitude. Lorsque les paramètres d'habituation et de la pente sont considérés, il y avait également une interaction entre les fréquences de stimulation ($p < 0.0001$ et $p = 0.0002$) ainsi que des composants des PEV ($p = 0.0067$ et $p < 0.0001$).

Tableau 1. Amplitude initiale, habituation et pente avant et après SMTr (1 et 10 Hz) (moyenne \pm écart-type, astérisque : $p < 0.05$).

	Amplitude (μ V) (1er bloc)		Habituation (%) (6ème bloc-1er bloc/1er bloc)		Pente (sur les 6 blocs)	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
1 Hz SMTr (n=24)						
N1-P1	6.58 \pm 2.39	5.52 \pm 2.11*	-25.32 \pm 17.33	2.89 \pm 18.83*	-0.36 \pm 0.23	-0.02 \pm 0.23
P1-N2	6.11 \pm 2.41	5.49 \pm 2.22*	-16.82 \pm 14.19	7.80 \pm 31.29*	-0.18 \pm 0.20	0.05 \pm 0.25*
10 Hz SMTr (n=24)						
N1-P1	6.56 \pm 2.03	5.97 \pm 1.59	-17.80 \pm 20.01	-15.54 \pm 17.71	-0.27 \pm 0.23	-0.22 \pm 0.29
P1-N2	5.83 \pm 2.19	5.71 \pm 1.93	-9.52 \pm 20.98	-8.69 \pm 22.36	-0.16 \pm 0.16	-0.09 \pm 0.25
Sham (n=6)						
N1-P1	5.04 \pm 0.36	5.20 \pm 1.69	-32.77 \pm 12.99	-36.09 \pm 23.43	-0.23 \pm 0.15	-0.20 \pm 0.13
P1-N2	5.12 \pm 1.53	5.36 \pm 2.02	-37.73 \pm 10.41	-26.50 \pm 19.87	-0.23 \pm 0.13	-0.18 \pm 0.15

Figure 1. Exemple illustratif de 6 blocs séquentiels de 100 réponses moyennées de PEV chez un sujet sain avant et après 1 Hz SMTr.

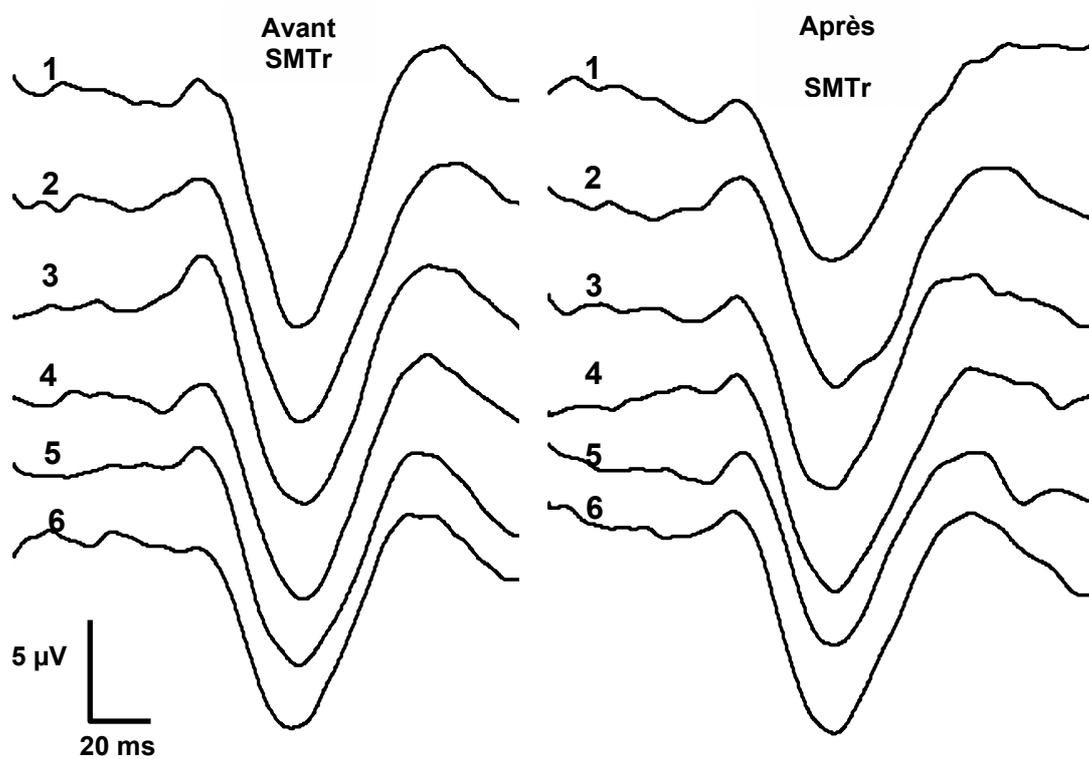
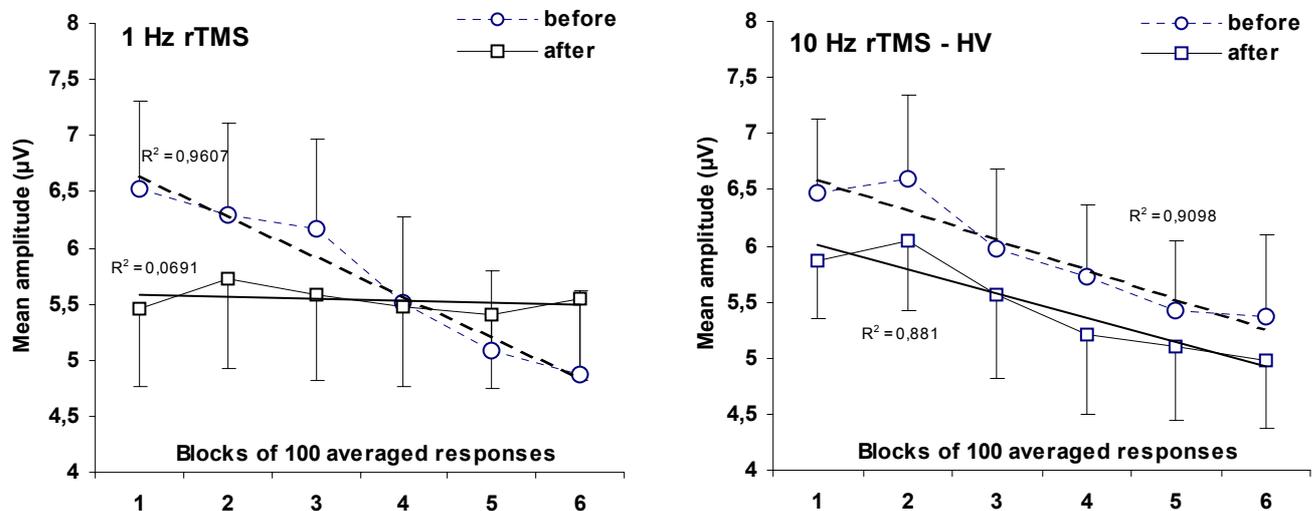


Figure 2. Sujets normaux (n=24): amplitudes moyennes (\pm erreur standard) de N1-P1 dans 6 blocs successifs de 100 réponses moyennées et droites de régression associées avant (pointillés) et après 1 Hz et 10 Hz SMTr (SMTr = rTMS).



7.3.5. Sous-analyse des 24 sujets selon l'intensité de stimulation.

Dans le groupe total de 24 sujets, seuls 14 sujets ont vu des phosphènes (groupe 1) et ont donc été stimulés à une intensité égale à leur seuil de phosphènes (intensité moyenne = $67 \pm 12\%$). Les 10 sujets restants (groupe 2) ont été stimulés à une intensité égale à 110% de leur seuil moteur (seuil moteur moyen de $58 \pm 8\%$). Pour la clarté de la présentation des résultats, seule la composante N1-P1 sera analysée en détail. La 2^{ème} composante (P1-N2) suit la même tendance que N1-P1, mais à un degré moindre, et ne sera que brièvement mentionnée.

Amplitudes dans le 1^{er} bloc de réponses moyennées

L'amplitude de N1-P1 dans le 1^{er} bloc était réduite après SMTr (voir Tableau 2). Après 1 Hz SMTr, elle a significativement diminué de $1.0 \pm 1.3 \mu\text{V}$ ($p < 0.001$) dans le groupe 1 et de $1.2 \pm 1.2 \mu\text{V}$ ($p < 0.001$) dans le groupe 2. Après 10 Hz, la diminution était moins importante et non significative dans les 2 groupes. La composante P1-N2 a sensiblement adopté le même profil de réponse que N1-P1, mais sa diminution d'amplitude après SMTr à 1 Hz n'était pas significative dans le groupe 2. L'analyse GLMM réalisée sur les différences de changements d'amplitudes après la SMTr n'a pas montré d'effet de la fréquence de la SMTr ou du groupe de sujet.

Modifications d'amplitude dans les 6 blocs de réponses moyennées : l'habituation

Chez tous les sujets, avant 1 et 10 Hz, l'amplitude de N1-P1 a significativement ($p < 0.5$) diminué entre le premier bloc et les blocs suivants signant une habituation. Après 1 Hz SMTr, l'habituation a significativement diminué dans les 2 groupes ($p < 0.0001$), atteignant une valeur proche de 0%. Après 10 Hz SMTr, l'habituation n'a pas été modifiée. L'analyse GLMM a confirmé un effet hautement significatif de la fréquence de stimulation sur l'habituation ($p < 0.0001$) dans les 2 groupes. La composante P1-N2 a également vu son habituation réduite de manière significative dans le groupe 1 après 1 Hz, alors que ce ne fut pas le cas dans le groupe 2 (voir tableau 2).

Comme précédemment, une droite de régression a été calculée sur les amplitudes des 6 blocs de réponses successifs. Avant la SMTr, les pentes étaient clairement négatives confirmant le phénomène d'habituation. Après 1 Hz SMTr, la pente de N1-P1 tend à atteindre zéro, indiquant ainsi une réduction significative de l'habituation dans les 2 groupes de sujets. Après 10 Hz, les pentes sont demeurées inchangées dans les 2 groupes. Ceci est vrai également pour la composante P1-N2. L'effet de la fréquence de stimulation a été confirmé par l'analyse GLMM ($p = 0.0014$). Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes ($p = 0.75$). L'analyse statistique a également montré une tendance statistique dans le groupe 2 à avoir une plus grande réduction de l'habituation après 1 Hz. Quant à la composante P1-N2, l'effet de la fréquence de la SMTr a atteint un niveau proche de la signification statistique ($p = 0.068$).

Tableau 2. Amplitude du 1^{er} bloc, habitude et pente de la droite de régression linéaire sur les 6 blocs de 100 réponses moyennées (moyenne \pm écart-type) avant et après 1 Hz ou 10 Hz SMTr dans le groupe 1 de sujets (n=14) stimulés à une intensité égale au seuil de phosphènes et dans le groupe 2 de sujets (n=10) stimulés à une intensité égale à 110% de leur seuil moteur. (astérisque = t test : $p < 0.05$).

		N1-P1		P1-N2	
		Groupe 1 (n=14)	Groupe 2 (n=10)	Groupe 1 (n=14)	Groupe 2 (n=10)
AMPLITUDE du 1er bloc (μv)					
1 Hz	avant SMTR	6,5 (2,5)	6,5 (2,2)	6,1 (2,7)	5,7 (2,0)
	après SMTR	5,6 (2,3)	5,2 (1,7)	4,9 (2,5)	5,8 (1,8)
	différence	-1,0 (1,3)*	-1,2 (1,2)*	-1,2 (1,0)*	0,1 (1,3)
10 Hz	avant SMTR	6,3 (1,9)	6,7 (2,1)	5,6 (2,5)	5,6 (2,0)
	après SMTR	5,8 (1,5)	5,9 (1,8)	5,5 (2,3)	5,5 (1,5)
	différence	-0,5 (1,3)	-0,8 (1,5)	-0,1 (1,4)	-0,1 (1,6)
HABITUATION (%)					
1 Hz	avant SMTR	-28 (16,9)	-25,0 (16,7)	-14,3 (9,9)	-20,4 (18,7)
	après SMTR	1,3 (20,7)	5,2 (16,6)	18,3 (34,1)	-7,0 (20,2)
	différence	29,2 (26,7)*	30,0 (15,6)*	32,6 (31,2)*	13,5 (23,1)
10 Hz	avant SMTR	-13,2 (21,2)	-24,2 (17,2)	-3,1 (19,4)	-18,5 (19,9)
	après SMTR	-11,5 (14,6)	-21,2 (20,8)	-1,0 (23,0)	-19,5 (17,1)
	différence	1,7 (20,2)	3,0 (13,8)	2,1 (35,5)	-0,9 (19,1)
PENTE					
1 Hz	avant SMTR	-0,36 (0,20)	-0,36 (0,27)	-0,14 (0,21)	-0,23 (0,17)
	après SMTR	-0,04 (0,24)	0,00 (0,21)	0,11 (0,24)	-0,04 (0,25)
	différence	0,32 (0,33)*	0,34 (0,22)*	0,25 (0,28)*	0,19 (0,29)
10 Hz	avant SMTR	-0,21 (0,17)	-0,35 (0,29)	-0,09 (0,12)	-0,26 (0,17)
	après SMTR	-0,12 (0,17)	-0,36 (0,37)	0,00 (0,24)	-0,22 (0,20)
	différence	0,09 (0,26)	-0,01 (0,37)	0,09 (0,34)	0,04 (0,28)

7.4 Discussion

A notre connaissance, nous avons été les premiers à réaliser un protocole utilisant une mesure objective, les potentiels évoqués visuels (PEV), afin d'étudier l'influence de la stimulation magnétique répétitive (SMTr) sur l'excitabilité du cortex visuel. Nos résultats démontrent que chez les sujets sains une fréquence basse de SMTr (1 Hz) réduit l'amplitude des composants des PEV (N1-P1 et P1-N2) dans le 1er bloc de 100 réponses moyennées, tout comme l'habituation dans des blocs successifs. A l'inverse après une stimulation à haute fréquence (10 Hz), il n'y a qu'une tendance non significative à la diminution d'amplitude de N1-P1 dans le 1er bloc sans effet notable sur l'habituation des PEV.

Lorsque nous comparons les sujets ayant vu des phosphènes et stimulés à une intensité égale à leur seuil de phosphènes (groupe 1) aux sujets n'ayant pas perçu de phosphènes et stimulés à une intensité égale à 110% de leur seuil moteur (groupe 2), la seule différence est l'absence d'effet significatif sur la composante P1-N2 de la SMTr à 1 Hz dans ce groupe 2. Ceci pourrait être dû au fait que les générateurs neuronaux des 2 composants du PEV ont des localisations anatomiques différentes mais aussi au fait que des intensités de stimulation différentes ont été utilisées. Le cortex strié est considéré générer N1, le cortex extra-strié dorsal la composante précoce de P1 et le cortex extra-strié ventral la composante tardive de P1. N2 proviendrait d'un générateur plus profond dans le lobe pariétal (Di Russo et al. 2002 et 2005). Etant donné que dans notre population de sujets les seuils de phosphènes étaient généralement supérieurs à 110% du seuil moteur, l'intensité de stimulation était en moyenne moindre dans le groupe 2, ce qui pourrait expliquer pourquoi les générateurs neuronaux plus profonds ont été moins affectés par la SMTr et pourquoi il n'y avait pas d'effet significatif sur N1-P2 dans ce groupe. La dissociation de l'effet sur N1-P1 et P1-N2 sera également perceptible lors de l'étude de la durée de l'effet de la SMTr et sera présentée et discutée dans le chapitre 10.

Les changements observés dans cette étude sont selon toute vraisemblance dus à un effet direct de la SMTr sur les neurones corticaux. Connaissant leur localisation anatomique, les générateurs de N1, P1 et N2 semblent en effet accessibles au champ magnétique induit par la stimulation magnétique (Shigeto et al. 1998, Di Russo et al. 2002 et 2005). Cependant, nous ne pouvons exclure qu'une partie des modifications des PEV résulte d'un effet de la SMTr sur des structures plus lointaines. Ainsi, par exemple, une étude (Brandt et al. 2001) a montré que la stimulation transcrânienne électrique du cortex occipital active différents centres interconnectés du système visuel : le noyau géniculé latéral, les cortex strié et extra-

strié, frontal ainsi que l'aire visuelle supplémentaire.

La différence dans l'effet cérébral entre les basses et les hautes fréquences de SMTr a déjà fait l'objet de plusieurs études. La SMTr à 0.9 Hz est connue pour réduire l'amplitude des potentiels évoqués moteurs (Chen et al. 1997a), alors que la SMTr à haute fréquence (de 5 à 20 Hz) augmente cette amplitude et diminue les seuils moteurs (Pascual-Leone et al. 1994). La SMTr délivrée à basse fréquence sur le cortex occipital augmente (Boroojerdi et al. 2000b) le seuil de phosphènes (obtenu par double stimulation) et diminue la performance d'imagerie visuelle (Kosslyn et al. 1999), suggérant ainsi une inhibition du cortex visuel. La diminution de la période de silence après une SMTr de basse fréquence sur le cortex moteur a été attribuée à l'inhibition d'interneurones intracorticaux inhibiteurs (Fierro et al. 2001). Si tel était le cas dans le cortex visuel, nous nous serions attendus à avoir une amplitude augmentée du PEV dans le 1^{er} bloc de réponses moyennées après 1 Hz SMTr, plutôt qu'une diminution. Nous proposons que la réduction de l'habituation des PEV après 1 Hz SMTr est la conséquence d'une inhibition corticale, reflétée aussi par la diminution d'amplitude dans le 1^{er} bloc. Bien que les mécanismes cellulaires et moléculaires de l'habituation soient complexes et encore partiellement incompris, l'habituation des potentiels évoqués corticaux est considérée comme un mécanisme protecteur contre une surstimulation sensorielle (Sapppéy-Marinier et al. 1992), mais aussi comme une forme élémentaire d'apprentissage (Kandel 1992). Dans le modèle dit « du plafond » (Knott et Irvin 1973), l'habituation pourrait dépendre du niveau de préactivation du cortex sensoriel qui détermine, lors d'une stimulation sensorielle répétée, la marge d'activation avant que le 'plafond' ne soit atteint et que le mécanisme protecteur de l'habituation ne s'enclenche (Schoenen 1996). Le niveau de préactivation corticale est déterminé notamment par des projections corticales et thalamiques à point de départ du tronc cérébral, parmi lesquelles les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques jouent un rôle central (Mesulam 1990). La diminution significative de l'amplitude dans le 1^{er} bloc des PEV après 1 Hz SMTr suggère que le niveau de préactivation du cortex visuel a été abaissé, ce qui l'éloigne du « plafond » et retarde ou supprime l'habituation.

Dans la plupart des études portant sur les effets d'une stimulation à haute fréquence, le cortex moteur a été stimulé avec des trains de stimuli relativement courts (de 10 à 30 stimuli), ce qui augmente la taille des potentiels évoqués moteurs, et représente une mesure indirecte de l'excitabilité corticale (Pascual-Leone et al. 1994, Wu et al. 2000). A notre connaissance, seules 3 études ont analysé des trains plus longs à haute fréquence (5 et 10 Hz). Deux des 3 études n'ont pu montrer d'argument en faveur d'une augmentation de l'excitabilité corticale (cortex moteur primaire) (Maeda et al. 2000, Peinemann et al. 2000) alors que la 3^{ème}

(Peinemann et al. 2004) a pu le faire mais seulement lors d'un minimum de 900 stimuli, avec un effet excitateur plus durable après un train de 1800 impulsions. Nos résultats confirment cette tendance d'un manque d'effet excitateur de la fréquence à 10 Hz chez le sujet normal, mais pour le cortex visuel, suggérant même qu'une stimulation prolongée à 10 Hz peut avoir tendance à inhiber le cortex sous-jacent. Ces résultats seront à contraster avec les résultats obtenus chez les migraineux et décrits dans le chapitre 9.

Il n'y a guère de données dans la littérature quant à la durée exacte de l'effet induit par la SMTr chez l'homme. Nous aborderons l'étude de ce paramètre dans le chapitre 10.

CHAPITRE 8. Reproductibilité de l'effet de la SMTr sur les potentiels évoqués visuels des sujets sains

8.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous avons testé la reproductibilité des effets de la stimulation magnétique répétitive (SMTr) sur les potentiels évoqués visuels de sujets sains. Il s'agit d'un aspect important, car un effet biologique est considéré d'autant plus robuste et convaincant qu'il est reproductible. De plus, la reproductibilité est indispensable pour l'étude d'effets cumulatifs qui nécessitent plusieurs sessions de SMTr (voir chap. 11). Les résultats donnés dans ce chapitre font la matière des 2 articles suivants: Bohotin et al. (2002) et Fumal et al. (2003b).

8.2. Méthodologie

Le protocole expérimental est semblable à celui décrit en détail dans le chapitre précédent. Nous avons testé l'effet de séances de SMTr à 1 et 10 Hz chez des sujets sains. La différence réside dans la répétition des séances de SMTr à 3 reprises pour chaque fréquence de stimulation chez tous les sujets, et ce, selon un schéma temporel bien établi. Nous avons réalisé chez chaque sujet 2 sessions (une de 1 Hz et une de 10 Hz) à des intervalles de 1 à 5 jours en séquence alternante et répété ce protocole à 3 reprises: au mois 0, après 4 mois et après 5 mois. Pour chaque session de SMTr, nous avons redéfini l'intensité de stimulation (vide supra).

Dix sujets sains (5 femmes et 5 hommes, âge moyen de 23.5 ± 2.9 ans) ont été choisis parmi les 24 sujets étudiés dans le chapitre 7. Nous ne reviendrons pas en détail sur la méthodologie qui est décrite dans les chapitres 6.2. et 7.2. Le matériel utilisé, le protocole expérimental, les paramètres étudiés ainsi que l'analyse statistique ont été semblables. Par souci de simplification, seuls les résultats concernant la composante N1-P1 du PEV seront présentés.

8.3. Résultats

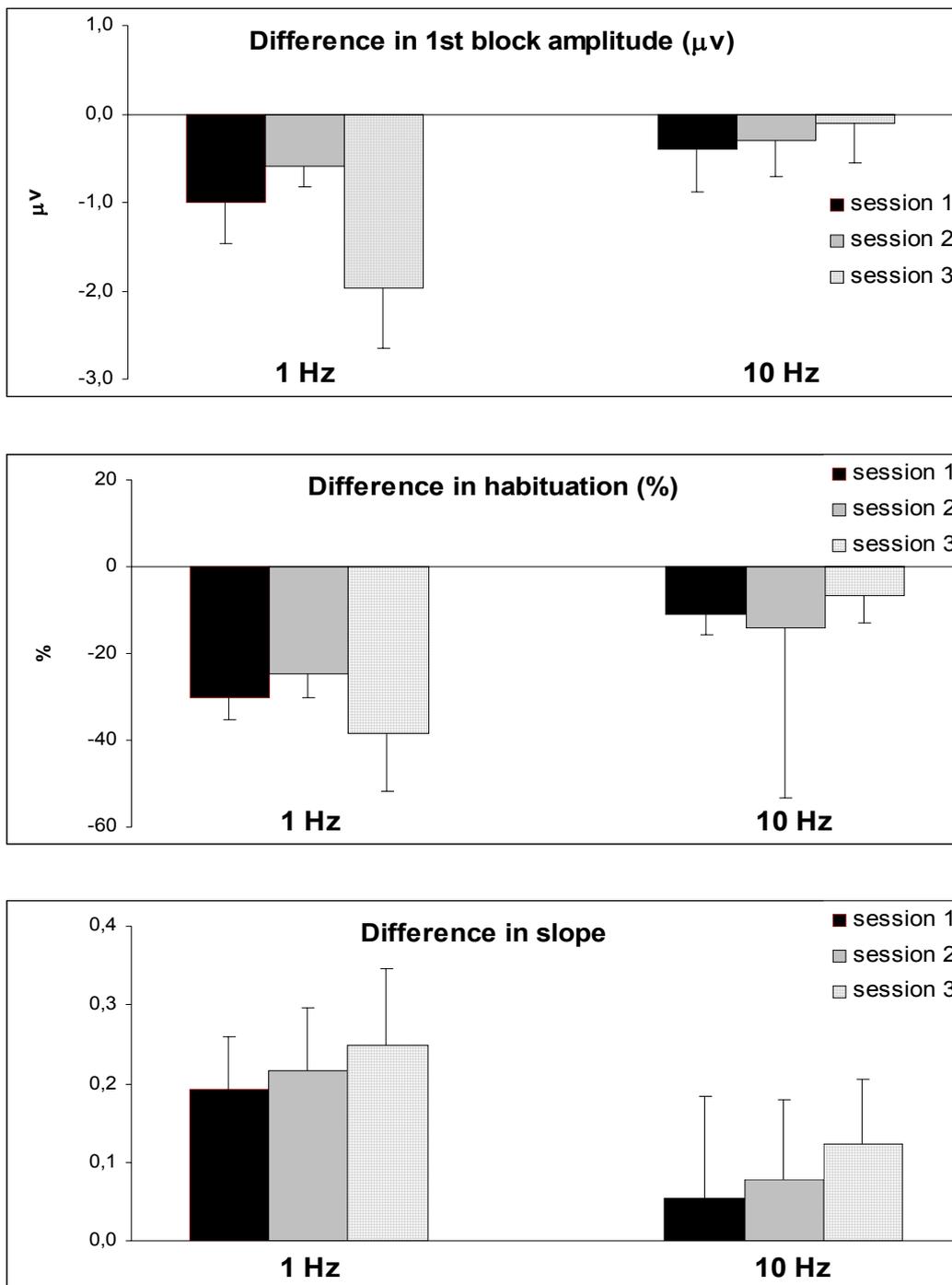
Les 10 sujets inclus dans cette étude de reproductibilité ont visualisé des phosphènes

et ont donc été stimulés à une intensité égale à leur seuil de phosphène.

L'analyse GLMM pour la fréquence de 1 Hz a révélé que la réduction de l'amplitude du 1^{er} bloc de 100 réponses moyennées, bien que significative chez chaque sujet lors des 3 sessions ($p=0.0002$), fut fort variable en importance ($p=0.0137$). Ceci ne fut pas le cas pour la réduction de l'habituation ni pour l'augmentation de la pente (la droite de régression linéaire calculée sur base des amplitudes des 6 blocs consécutifs). En effet, ces 2 changements étaient significatifs pour chaque sujet à chaque session ($p<0.0001$), alors que leur variabilité entre les différentes sessions ne le fut pas ($p=0.55$ pour l'habituation et $p=0.88$ pour la pente).

L'analyse GLMM pour la fréquence de 10 Hz confirma l'absence d'effet significatif sur l'amplitude du 1^{er} bloc ($p=0.19$), sur l'habituation ($p=0.5$) et sur la pente ($p=0.07$), et cela de manière reproductible sur les 3 sessions.

Figure. Modifications après SMTr de l'amplitude du 1er bloc (μV , au-dessus), de l'habituation (% , au milieu) et de la pente (en bas) de la composante N1-P1 des potentiels évoqués visuels lors de 3 sessions à 1 Hz et 10 Hz répétées chez les 10 mêmes sujets sains (moyenne \pm écart type).



8.4. Discussion

Ces résultats confirment que, chez les sujets sains, une fréquence basse de stimulation magnétique répétitive (1 Hz) réduit l'amplitude de N1-P1 dans le 1^{er} bloc de 100 réponses moyennées, ainsi que l'habituation entre le 1^{er} et le 6^{ème} bloc. Ceci contraste avec l'absence d'effet significatif de la SMTr à 10 Hz. La tendance à la diminution de l'amplitude du 1^{er} bloc, après cette fréquence de SMTr n'a pas d'influence sur le profil de l'habituation.

Bien que la variabilité inter-individuelle soit substantielle, les changements induits par la SMTr sont reproductibles à des intervalles de plusieurs mois chez le même individu. La seule exception à cela réside dans la diminution d'amplitude du 1^{er} bloc après 1 Hz SMTr, qui varie en importance au cours des différentes sessions de stimulation, tout en restant évidente et significative. Les modifications des potentiels évoqués visuels induites par la SMTr peuvent donc être utilisées comme une mesure fiable de la réactivité corticale et peuvent être utilisées comme paramètres de mesures d'effets lors d'essais physiologiques ou pharmacologiques, à condition que chaque individu soit pris comme son propre contrôle.

CHAPITRE 9. Effets d'une séance de SMTr sur les potentiels évoqués visuels chez des sujets migraineux

9.1 Introduction

Après avoir décrit dans les chapitres précédents nos résultats chez les sujets sains, nous consacrerons ce chapitre-ci à ceux que nous avons obtenus en étudiant les potentiels évoqués visuels après des séances de SMTr à 1 Hz et à 10 Hz chez des sujets migraineux (avec et sans aura). Ces résultats ont été publiés dans l'article de Bohotin et al. (2002).

9.2. Méthodologie

Nous avons recruté 24 patients migraineux (19 femmes et 5 hommes, âge moyen de $33,5 \pm 10,8$ ans). D'après les critères diagnostiques de l'IHS, 16 patients souffraient de migraine sans aura (MO, code IHS 1.1), 8 de migraine avec aura typique (MA, code IHS 1.2.1). Seuls les migraineux avec une seule forme de migraine ont été enrôlés. Les patients avaient de 1 à 8 crises de migraine par mois (moyenne: $2,31 \pm 2,14$) et une histoire de migraine datant de 1 à 30 ans (moyenne : $13,71 \pm 11,29$). Aucun migraineux n'était sous traitement prophylactique depuis au minimum 3 mois avant l'étude. Les migraineux ont été étudiés à distance d'une crise de migraine : au minimum 3 jours après (donnée obtenue par l'anamnèse) et 3 jours avant une crise de migraine (vérification effectuée par entretien téléphonique 4 jours après l'enregistrement).

Nous ne reviendrons pas en détail sur la méthodologie qui est décrite dans les chapitres 6.2. et 7.2. Le matériel utilisé, le protocole expérimental, les paramètres étudiés ainsi que l'analyse statistique ont été semblables. Comme dans le groupe de sujets sains (voir chapitre7), nous avons proposé à 6 migraineux de se soumettre à une 3^{ème} séance expérimentale qui fut consacrée à la stimulation factice (sham).

9.3. Résultats

9.3.1. *Seuils de phosphènes et moteur*

Les impulsions magnétiques uniques ont provoqué des phosphènes chez 15 (62.5%) des 24 sujets (9 MO et 6 MA). L'intensité moyenne (soit le seuil de phosphènes) nécessaire à la production de phosphènes était de 86.8 ± 12.3 % (de 65 à 100 %) dans le groupe des MO et de 82.8 ± 13.4 (de 59 à 95 %) pour les MA. Ces 2 seuils de phosphènes sont significativement plus élevés que ceux des sujets sains du chapitre 7 (seuil moyen de 66.9%, test de student: $p=0.001$).

Le seuil moteur moyen (soit l'intensité de stimulation moyenne nécessaire à l'activation du muscle 1^{er} interosseux dorsal de la main droite au repos) était de 59.2 ± 9.3 % (de 45 à 81 %) pour les MO et de 62.8 ± 7.5 (de 50 à 70 %) pour les MA, ce qui n'est pas significativement différent du groupe des sujets sains du chapitre 7.

9.3.2. Latences

Les pics N1, P1 et N2 ont été clairement identifiés dans tous les enregistrements de PEV. Aucune différence en latence n'a été observée après SMTr.

9.3.3. Amplitudes dans le 1^{er} bloc de réponses moyennées

Tout comme chez les sujets sains, nous avons observé chez les migraineux une diminution de l'amplitude des composantes du PEV dans le 1^{er} bloc de 100 réponses moyennées après la SMTr à 1 Hz, mais cette diminution ne fut pas statistiquement significative. Ainsi, chez 11 MO (68.8%), l'amplitude de N1-P1 a diminué en moyenne de 0.53 ± 1.14 μ V et celle de P1-N2 en moyenne de 0.16 ± 1.32 μ V. Ce fut le cas également chez 5 MA (62.5 %) pour N1-P1 (diminution moyenne de 0.22 ± 1.23 μ V).

La stimulation à 10 Hz a induit une augmentation significative de l'amplitude dans le 1^{er} bloc chez 14 MO (87.7%) et chez les 8 sujets MA. L'augmentation moyenne d'amplitude a été de 0.81 ± 0.85 μ V ($p = 0.003$) pour N1-P1 et de 0.74 ± 1.39 μ V ($p = 0.05$) pour P1-N2 dans le groupe MO, 2.1 ± 1.79 pour N1-P1 ($p = 0.02$) et 1.94 ± 2.01 pour P1-N2 ($p = 0.04$) dans le groupe MA. Lorsque l'analyse est réalisée sur le groupe total de migraineux ($n=24$), cette augmentation d'amplitude reste significative (N1-P1 : $p=0.0007$, P1-N2 : $p=0.0072$). La stimulation factice n'a produit aucun changement significatif d'amplitude (voir tableau 1).

9.3.4. Modifications d'amplitude dans les 6 blocs de réponses moyennées

Chez les 24 patients migraineux, avant la SMTr, les amplitudes de N1-P1 et P1-N2 ont augmenté entre le 1^{er} et le 6^{ème} bloc de 100 réponses moyennées, (voir tableau 1), confirmant les résultats antérieurs de notre laboratoire et signant ainsi un phénomène de potentiation.

Dans les 2 groupes de migraineux, la stimulation à 1 Hz a augmenté de façon non significative la potentiation (déjà présente avant la SMTr), et ce pour les 2 composantes des PEV (hormis la composante P1-N2 dans le groupe MO). De même, après 1 Hz, la pente (de la droite de régression linéaire sur les amplitudes moyennes des 6 blocs de 100 réponses) n'a pas été modifiée dans le groupe des MO, et elle a augmenté de manière non significative dans le groupe des MA pour la composante N1-P1 (voir Fig 2 et 3).

La stimulation à 10 Hz a réduit la potentiation des PEV, voire même induit une habitude, chez les migraineux (voir Fig 2 et 3). Ce fut le cas chez 15 patients MO (sur un total de 16 patients MO), avec une réduction moyenne de la potentiation de $28.57 \pm 24.22\%$ pour N1-P1 ($p = 0.001$) et de $35.48 \pm 43.47\%$ pour P1-N2 ($p = 0.01$). Une telle diminution de la potentiation a été observée chez tous les patients MA. La diminution moyenne a été de 37.58 ± 13.54 ($p = 0.0003$) pour N1-P1 et de 24.36 ± 23.41 ($p = 0.02$) pour P1-N2. Cet effet sur la potentiation reste significatif lorsque le groupe complet de migraineux (MO et MA) est considéré ($p < 0.0001$ pour N1-P1 et $p = 0.005$ pour P1-N2). La pente a aussi significativement diminué chez les migraineux. Dans le groupe MO, la réduction fut en moyenne de 0.25 ± 0.21 ($p = 0.001$) pour N1-P1, et de 0.19 ± 0.26 ($p = 0.01$) pour P1-N2. Dans le groupe MA, la diminution moyenne a été de 0.47 ± 0.26 ($p = 0.003$) pour N1-P1, et de 0.23 ± 0.22 ($p = 0.04$) pour P1-N2. Lorsque le groupe entier de migraineux est considéré, la diminution de la pente reste significative ($p < 0.0001$ pour N1-P1, et $p = 0.011$ pour P1-N2). La stimulation sham n'a pas significativement modifié la potentiation ni la pente.

L'analyse GLM a confirmé l'effet de la fréquence de la stimulation magnétique chez les migraineux, sans effet par contre des sous-groupes de migraineux (MO et MA), sur l'amplitude du 1er bloc et la pente. Quant au processus d'habitude, les composantes N1-P1 et P1-N2 adoptent le même profil de réponse, sauf que P1-N2 présente une potentiation plus faible dans le groupe MA ($p = 0.012$), ce qui produit un effet de groupe.

Tableau 1. Amplitude initiale, habitude et pente avant et après SMTr (1 et 10 Hz) (moyenne \pm écart-type, astérisque : $p < 0.05$) dans les sous-groupes de migraineux sans aura (MO) et avec aura (MA), ainsi que dans le groupe total de migraineux (Mig, soit MO + MA).

	Amplitude (μ V) (1er bloc)		Habitude (%) (6ème bloc - 1er bloc/ 1er bloc)		Pente (sur les 6 blocs)	
	Avant SMTR	Après SMTR	Avant SMTR	Après SMTR	Avant SMTR	Après SMTR
1 Hz SMTR						
MO (n=16)						
N1-P1	6,38 \pm 3,10	5,85 \pm 2,90	17,78 \pm 21,96	24,94 \pm 34,70	0,06 \pm 0,18	0,06 \pm 0,17
P1-N2	5,29 \pm 2,11	5,13 \pm 2,18	30,95 \pm 39,16	30,14 \pm 34,45	0,20 \pm 0,26	0,17 \pm 0,24
MA (n=8)						
N1-P1	5,57 \pm 1,42	5,17 \pm 1,23	9,74 \pm 16,66	32,98 \pm 39,12	0,09 \pm 0,17	0,18 \pm 0,31
P1-N2	4,86 \pm 2,31	5,08 \pm 2,72	1,82 \pm 32,54	10,98 \pm 35,43	0,05 \pm 0,21	0,10 \pm 0,15
Mig (n=24)						
N1-P1	6,14 \pm 2,71	5,64 \pm 2,48	15,4 \pm 20,39	27,4 \pm 35,22	0,07 \pm 0,18	0,33 \pm 1,64
P1-N2	5,16 \pm 2,10	5,12 \pm 2,28	22,2 \pm 38,91	24,4 \pm 35,00	0,15 \pm 0,23	0,15 \pm 0,21
10 Hz SMTR						
MO (n=16)						
N1-P1	5,59 \pm 2,46	6,40 \pm 2,06*	22,50 \pm 21,89	-6,09 \pm 16,31*	0,16 \pm 0,14	-0,09 \pm 0,14*
P1-N2	5,37 \pm 1,98	6,11 \pm 1,74*	37,70 \pm 35,80	2,23 \pm 20,00*	0,24 \pm 0,23	0,04 \pm 0,19*
MA (n=8)						
N1-P1	5,03 \pm 1,42	7,13 \pm 1,68*	11,50 \pm 18,62	-26,10 \pm 19,21*	0,12 \pm 0,13	-0,35 \pm 0,24*
P1-N2	5,13 \pm 2,31	7,07 \pm 2,58*	12,90 \pm 18,81	-11,40 \pm 26,48*	0,01 \pm 0,17	-0,22 \pm 0,21*
Mig (n=24)						
N1-P1	5,38 \pm 2,30	6,67 \pm 1,91*	18,40 \pm 20,89	-13,54 \pm 35,22*	0,15 \pm 0,11	-0,18 \pm 0,21*
P1-N2	5,28 \pm 2,11	6,46 \pm 2,14*	28,60 \pm 32,45	-2,80 \pm 22,92*	0,15 \pm 0,19	-0,05 \pm 0,24*
Sham (n=6)						
N1-P1	5,87 \pm 0,29	5,86 \pm 0,62	26,71 \pm 26,37	31,08 \pm 29,74	0,20 \pm 0,10	0,16 \pm 0,24
P1-N2	6,03 \pm 1,70	6,26 \pm 1,66	36,02 \pm 28,73	27,82 \pm 28,56	0,29 \pm 0,22	0,18 \pm 0,12

Figure 1. Exemple illustratif de 6 blocs séquentiels de 100 réponses moyennées de PEV chez un sujet migraineux avant et après 10 Hz SMTr.

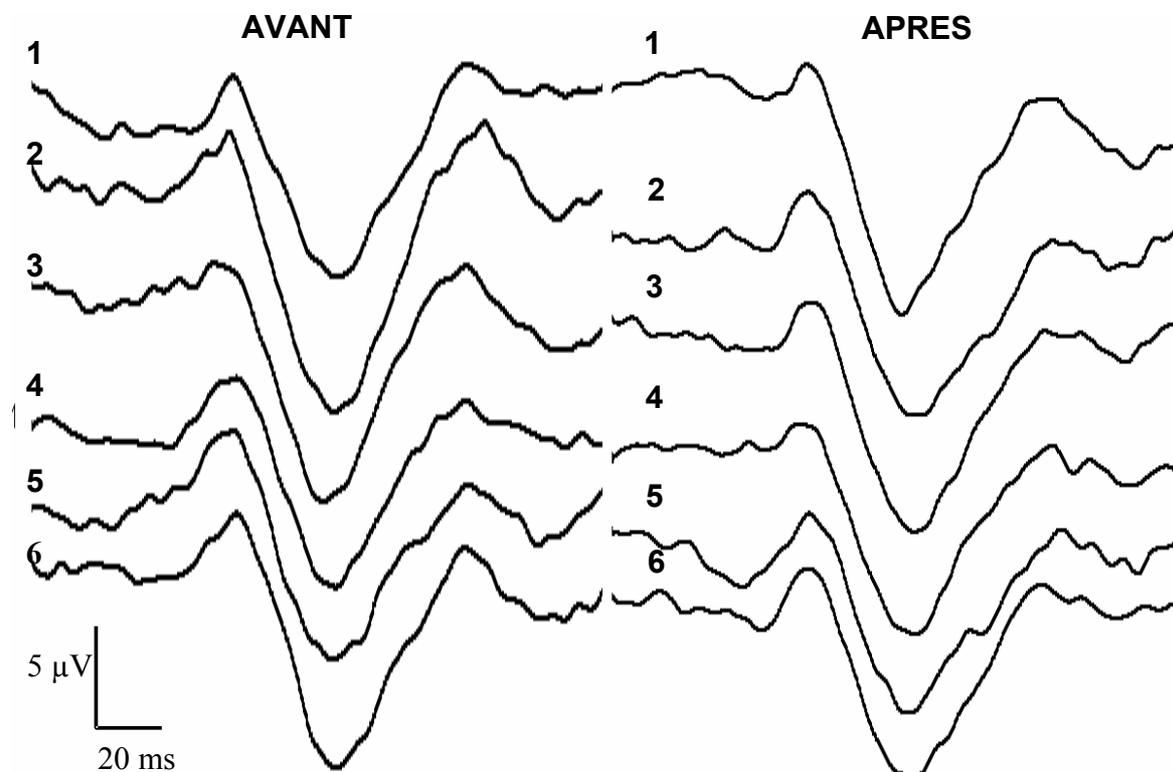


Figure 2. Sujets migraineux sans aura (MO, n=16): amplitudes moyennes (+/- erreur standard) de N1-P1 dans 6 blocs successifs de 100 réponses moyennées et droites de régression associées avant (pointillés) et après 1 Hz et 10 Hz SMTr (rTMS=SMTr).

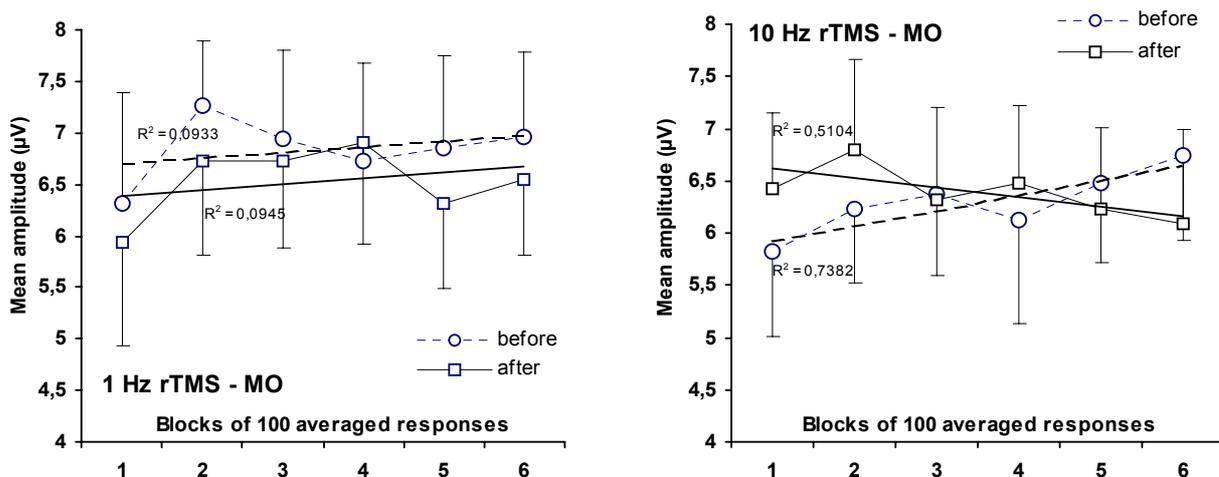
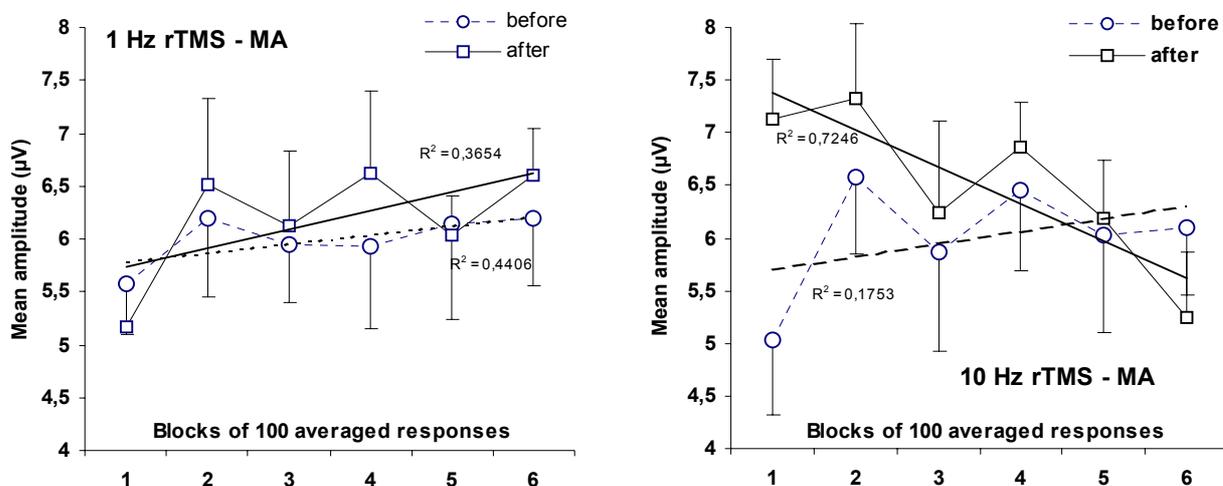


Figure 3. Migraine avec aura (MA, n=8): amplitudes moyennes (+/- erreur standard) de N1-P1 dans 6 blocs successifs de 100 réponses moyennées et droites de régression associées avant (pointillés) et après 1 Hz et 10 Hz SMTr (rTMS=SMTr).



9.4. Discussion

Avant la stimulation magnétique, les migraineux inclus dans le protocole expérimental se caractérisent par une potentiation de l'amplitude des composantes des potentiels évoqués visuels durant une stimulation continue, ce qui confirme les résultats précédemment obtenus dans notre laboratoire (Schoenen et al. 1995). La potentiation de la composante P1-N2 est moins prononcée chez les patients souffrant de migraine avec aura, concordant ainsi avec nos résultats antérieurs (Áfra et al. 1998a).

Après la stimulation à 10 Hz, la potentiation des PEV est remplacée par une habitude, à l'exception de la composante P1-N2 dans la migraine sans aura où la potentiation est seulement diminuée (significativement) sans atteindre une habitude. Comme la potentiation est levée par une SMTr « excitatrice » à 10 Hz, elle pourrait être la conséquence d'un état de préactivation abaissé du cortex visuel. Pour interpréter nos résultats, nous nous référons une fois de plus à l'effet 'plafond' (« ceiling effect » de Knott et Irwin 1973) décrit dans le chapitre 7.5. et nous confrontons les résultats des migraineux à ceux des sujets sains. Chez les patients migraineux, le niveau de préactivation est sans doute abaissé, en quelque sorte proche du 'plancher', ce qui explique pourquoi la SMTr à 1 Hz est incapable de provoquer une diminution 'supplémentaire' de l'excitabilité corticale et n'entraîne qu'une tendance à la réduction de l'amplitude du 1^{er} bloc de réponses moyennées ainsi qu'une augmentation non significative de la potentiation (voir le

tableau 1 et les fig 2 et 3). Chez les sujets sains, au contraire, le niveau de préactivation corticale est proche du ‘plafond’, ce qui est corrélé à une habituation rapide des PEV et permet d’obtenir un effet dépressif robuste de la SMTr à 1 Hz (voir chapitre 7).

Les résultats contrastés des sujets sains et des migraineux, et le léger effet inhibiteur, a priori paradoxal, de la stimulation à 10 Hz chez les sujets normaux, donnent à penser que le niveau de préactivation corticale est capable d’influencer la réponse à la SMTr, outre les autres paramètres connus que sont la fréquence, l’intensité et la durée de stimulation.

CHAPITRE 10. Durée de l'effet d'une séance de SMTr sur les potentiels évoqués visuels chez des sujets sains et des migraineux

10.1. Introduction

Dans ce chapitre nous analyserons un aspect important de la stimulation magnétique transcrânienne, à savoir la durée de l'effet induit sur le cortex cérébral. Dans les chapitres précédents, nous avons démontré qu'une SMTr dite inhibitrice (1 Hz) est capable de supprimer l'habituation des potentiels évoqués visuels des sujets sains, alors qu'elle n'a pas d'effet significatif sur la potentiation des PEV des sujets migraineux. A l'inverse, une fréquence dite excitatrice (10 Hz) peut transformer la potentiation des PEV des migraineux en habituation, alors qu'elle n'a pas d'effet significatif sur l'habituation normalement retrouvée chez les sujets sains. Connaître la durée exacte de ces effets sur le cortex est important sur le plan neurobiologique, mais aussi dans l'évaluation du rôle du déficit d'habituation dans la pathogénie migraineuse et dans la perspective d'une éventuelle utilisation thérapeutique de la SMTr. Les résultats de ce chapitre sont publiés dans les articles de Bohotin et al. (2002) et Fumal et al. (2003b).

10.2. Méthodologie

La méthodologie est en tout point comparable à celle utilisée dans les chapitres 7 et 9. Nous avons en plus enregistré les potentiels évoqués visuels plus longtemps après la séance de SMTr afin de tester la durée d'effet induit. Nous avons répété l'enregistrement des PEV selon le schéma suivant : alternance de 3 minutes d'enregistrement des PEV avec 3 minutes de repos jusqu'à 15 minutes après la SMTr, puis alternance avec des périodes de repos de 7 minutes jusqu'à 43 minutes.

Les sujets étudiés furent 10 sujets sains (5 hommes et 5 femmes, âge moyen de 23.5 ± 2.9 ans) et 6 migraineux (4 femmes et 2 hommes, 4 migraine sans aura et 2 migraine avec aura, âge moyen de 25 ± 3.5 ans).

L'analyse statistique a utilisé les mêmes tests que dans les chapitres précédents.

10.3. Résultats

Parmi les 10 sujets sains testés, 9 ont rapporté des phosphènes et ont donc été stimulés à une intensité égale à leur seuil de phosphènes, le dernier ayant été stimulé à une valeur égale à 110% de son seuil moteur. Les effets d'une séance de 1 Hz sur l'amplitude du 1^{er} bloc de 100 réponses moyennées (diminution) et sur la pente de la droite de régression linéaire (sur les 6 amplitudes) de la composante N1-P1 (augmentation) sont restés statistiquement significatifs durant 23 minutes (voir figure 2). La réduction de l'habituation (composante N1-P1) après 1 Hz s'est avérée plus importante après 9 ($p=0.0285$) et 15 minutes ($p=0.0026$) qu'immédiatement après la SMTr post-stimulus. L'effet de la séance à 1 Hz est resté significatif sur l'habituation durant 33 minutes (voir figure 2). Par ailleurs, le manque d'effet significatif de la stimulation à 10 Hz a persisté durant les 43 minutes de monitoring. L'effet de la stimulation à 1 Hz a persisté moins longtemps sur la composante P1-N2 que sur N1-P1 : 3 minutes sur l'habituation ($p=0.0338$) et sur l'amplitude du 1^{er} bloc ($p=0.0088$). Tout comme pour la composante N1-P1, la stimulation à 10 Hz n'a pas montré d'effet significatif sur P1-N2 durant les 43 minutes de monitoring.

L'effet induit par la stimulation à 10 Hz chez les migraineux est moins durable que celui à 1 Hz chez les sujets sains. En effet, tant l'effet sur l'amplitude du 1^{er} bloc de réponses que celui sur l'habituation n'a pas perduré au-delà de 9 minutes pour les 2 composantes des PEV, hormis pour l'amplitude du 1^{er} bloc de P1-N2 qui est resté augmenté pendant 15 minutes.

Figure 1. Tracés illustratifs de 6 bloc séquentiels de 100 réponses de PEV chez un sujet sain avant, juste après, 12 et 40 minutes après une SMTr à 1 Hz.

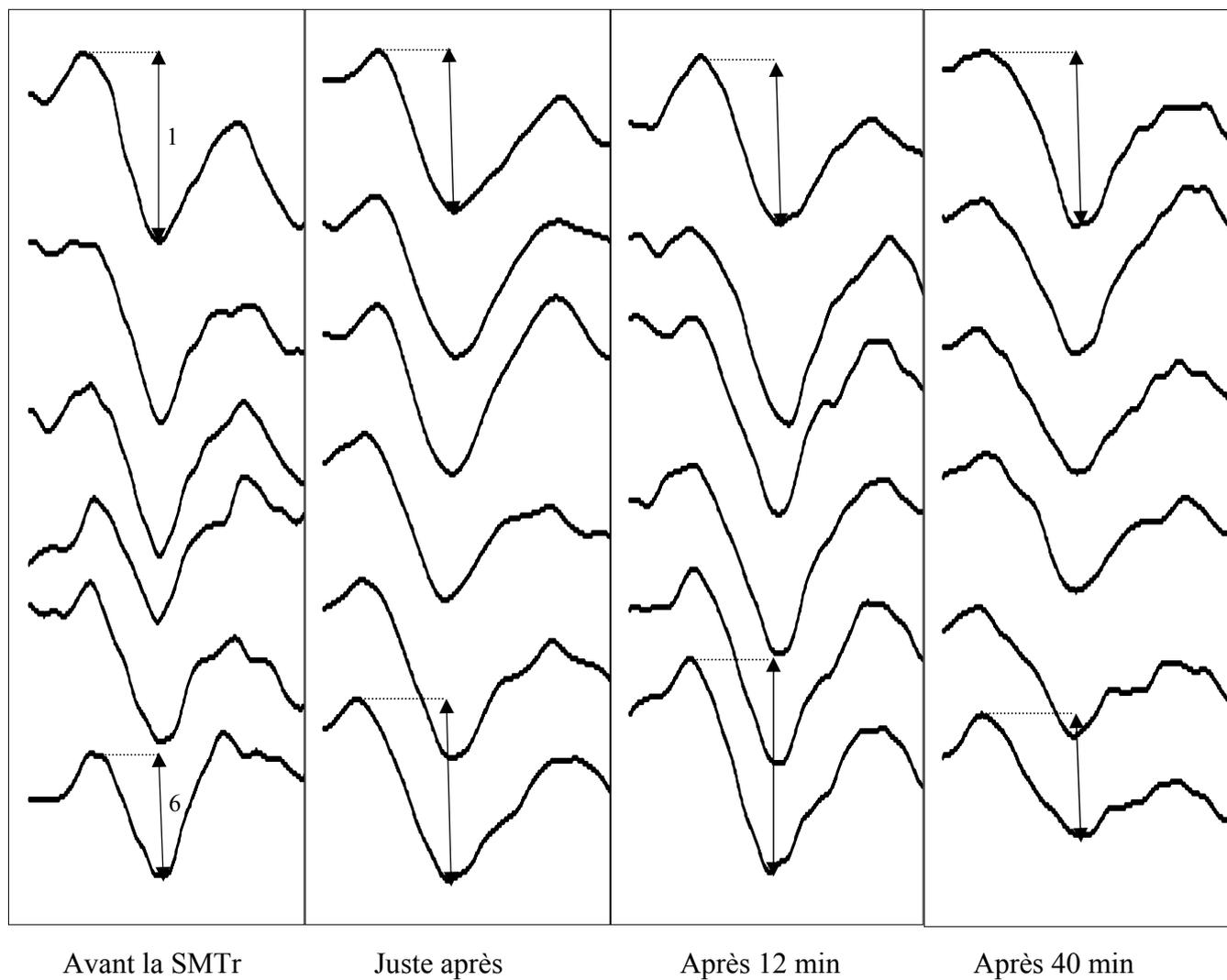


Figure 2. Durée chez les sujets sains de l'effet induit par la SMTr à 1 Hz sur l'habituation (en haut) et l'amplitude du 1^{er} bloc (en bas) de N1-P1 et P1-N2. Astérisque : $p < 0.05$.

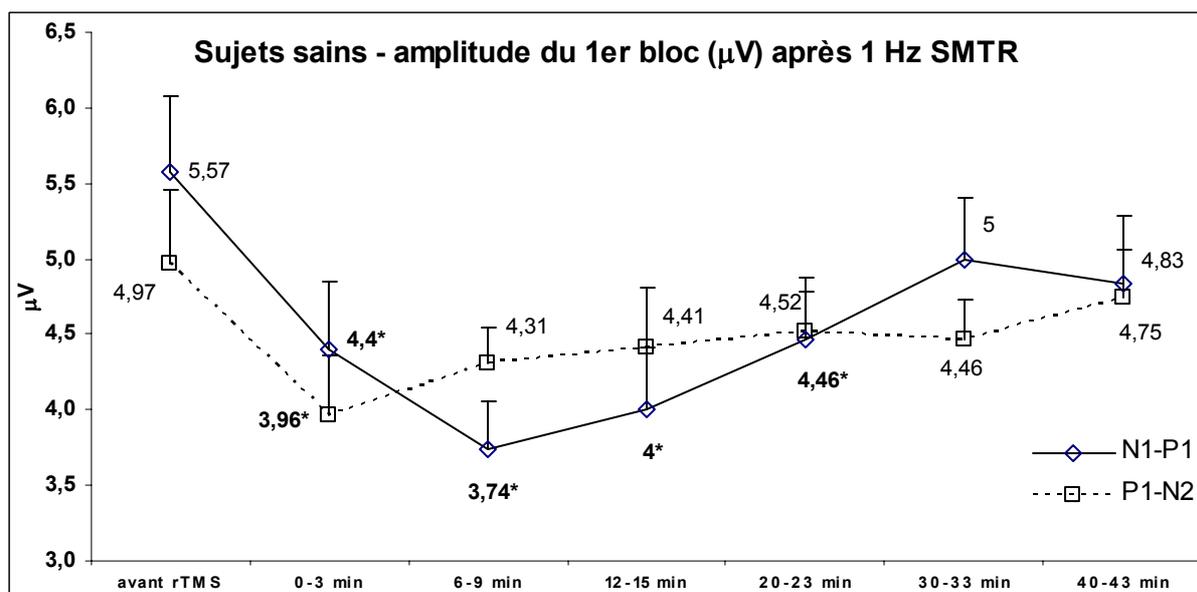
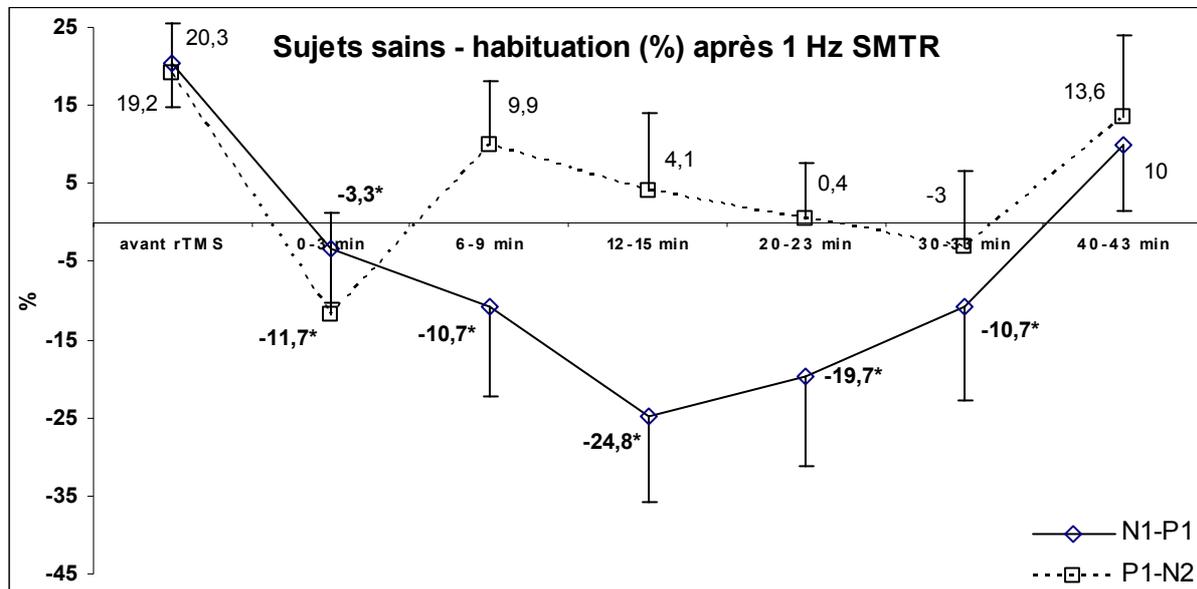
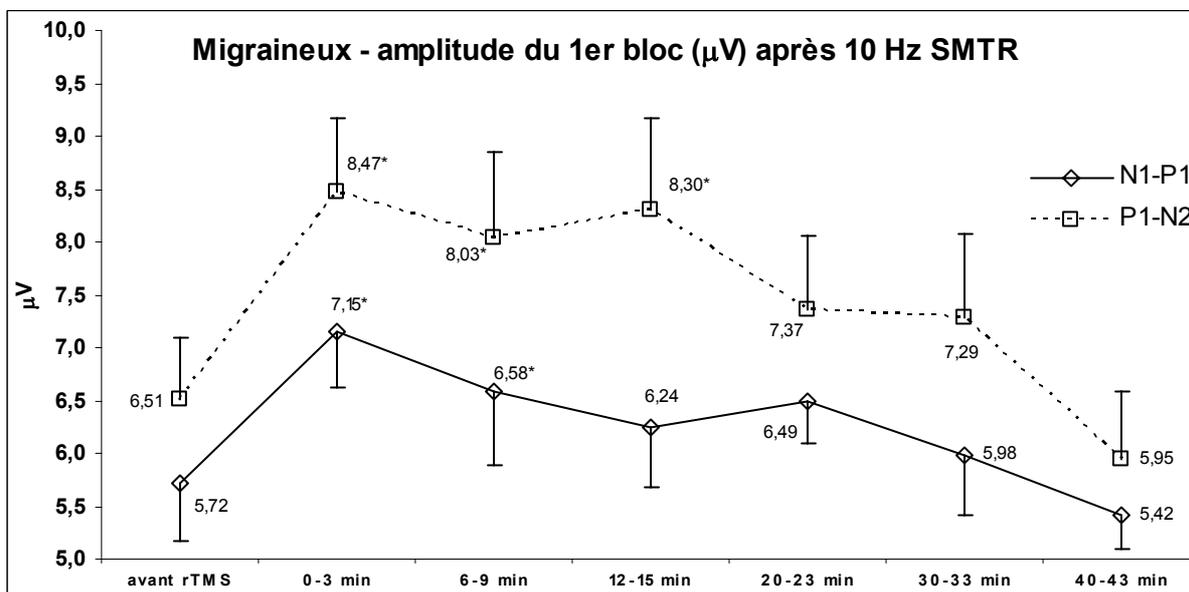
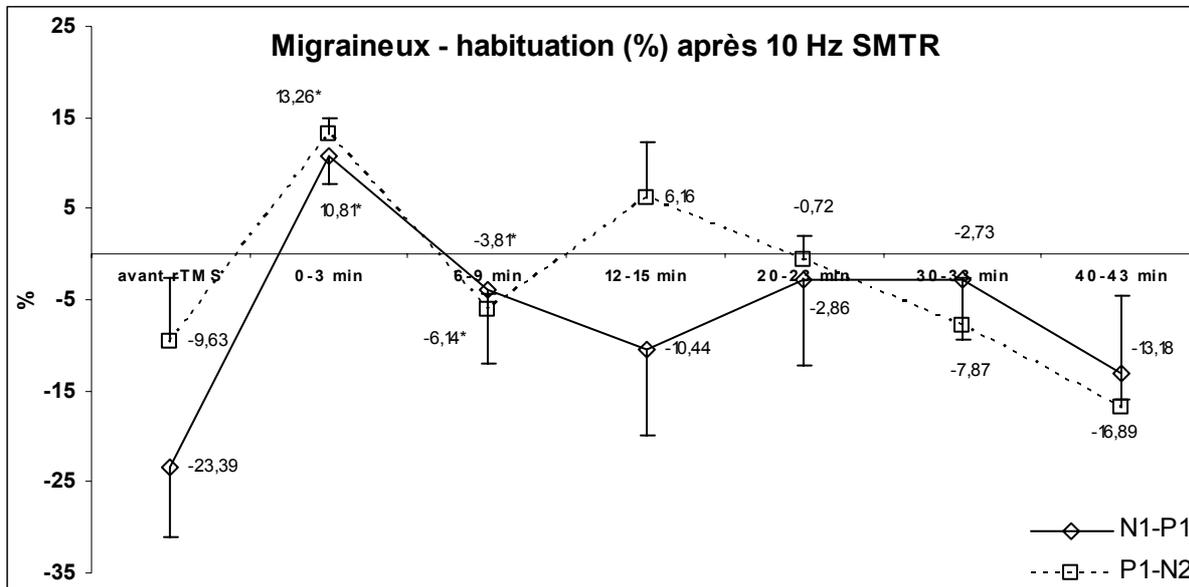


Figure 3. Durée chez les sujets migraineux de l'effet induit par la SMTr à 10 Hz sur l'habituation (en haut) et l'amplitude du 1^{er} bloc (en bas) de N1-P1 et P1-N2. Astérisque : $p < 0.05$.



10.4. Discussion

Chez les sujets sains, la SMTr à 1 Hz a réduit l'amplitude du 1^{er} bloc ainsi que l'habituation pendant une durée totale de respectivement 23 et 33 minutes, avec un effet maximal à 9 et 15 minutes. Un effet post-stimulus crescendo a aussi été décrit lors d'études portant sur le cortex moteur (Romero et al. 2002). Dans d'autres études utilisant des fréquences de stimulation basses, des effets persistants ont également été observés. Citons par exemple les études sur le cortex moteur de Chen et al. (1997a), sur le cortex prémoteur de Gerschlager et al. (2001) ou sur le cortex visuel de Boroojerdi et al. (2000b), où l'effet a persisté de 10 à 15 minutes, mais des délais plus longs n'ont pas été évalués. Enomoto et al. (2001) rapportent une diminution d'environ 100 minutes de l'amplitude des potentiels évoqués somesthésiques (N20p-P25 et P25-N33) après une SMTr à 1 Hz sur le cortex moteur primaire.

Les 2 composantes du PEV, N1-P1 et P1-N2, ne sont pas modifiées par la SMTr à 1 Hz pour des durées égales chez les sujets sains : 33 minutes pour N1-P1, pas plus de 3 minutes pour P1-N2. Nous avons montré dans le chapitre 7.4 un autre exemple de différence entre ces 2 composantes, à savoir l'absence d'effet significatif de la SMTr à 1 Hz sur la composante P1-N2 chez les sujets sains stimulés à une intensité égale à 110% de leur MT. Áfra et al. (1998a) ont aussi trouvé une évolution d'amplitude quelque peu différente des 2 composantes lors de stimulations visuelles prolongées chez des sujets sains et des migraineux.

Dans notre étude, les effets de la SMTr à 10 Hz n'ont globalement pas duré plus de 9 minutes chez les migraineux. Il n'y a guère de données dans la littérature sur la durée des effets d'une stimulation magnétique à haute fréquence, la grande majorité des études publiées s'étant focalisée sur les effets de trains de stimulation courts (10 à 30 impulsions) sur le cortex moteur. Signalons néanmoins les travaux de Maeda et al. (2000) qui ont trouvé une facilitation, perdurant seulement 2 minutes, des potentiels évoqués moteurs (PEM) après 240 impulsions à 20 Hz. Les travaux de Peinemann et al. (2004) sont plus proches de notre protocole expérimental. Ces auteurs ont en effet stimulé le cortex moteur primaire (intensité fixée à 90% du seuil moteur) à une fréquence de 5 Hz et étudié les modifications d'amplitude des PEM. Un train de 150 impulsions s'est avéré sans effet, alors qu'un train de 900 impulsions a engendré une augmentation significative des PEM durant 5 minutes. Ils ont également testé un train de 1800 impulsions qui a eu le même effet sur les PEM mais pour une durée de 40 minutes. Ceci confirme bien l'importance du nombre de stimuli délivrés sur l'effet escompté.

CHAPITRE 11. Effet de séances quotidiennes de SMTr sur les potentiels évoqués visuels de sujets sains et de migraineux

11.1. Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons déterminé la durée exacte de l'effet de séances de SMTr sur les PEV. Une session à 1 Hz supprime chez les sujets normaux l'habituation de la composante N1-P1 des PEV pour une durée moyenne de 33 minutes, alors qu'une session à 10 Hz ne supprime la potentiation des migraineux que pour une durée de 9 minutes. On a proposé que le déficit intercritique d'habituation joue un rôle pathogénique dans la migraine (Schoenen et al. 1996). Si cette hypothèse est correcte, la normalisation de l'habituation des PEV par une SMTr à haute fréquence devrait être capable de prévenir la survenue de crises de migraine. Pour qu'une telle stratégie soit réalisable, et éventuellement exploitable en thérapeutique, il est nécessaire d'obtenir des effets qui durent plus de 9 minutes. Or, il a été montré pour le cortex moteur que des effets cumulatifs de longue durée peuvent être obtenus par plusieurs sessions successives de SMTr (Mc Kay et al. 2002, Mottaghy et al. 2002, Baumer et al. 2003). Ceci pourrait expliquer une partie des effets thérapeutiques attribués à la SMTr (Wasserman et Lysanby 2001).

Nous avons dès lors testé l'effet sur l'habituation du PEV de 5 séances de SMTr à 1 Hz chez des sujets sains et de 5 séances à 10 Hz chez des migraineux. Les résultats exposés dans ce chapitre sont publiés dans Fumal et al. (2006a).

11.2. Méthodologie

Nous avons étudié 8 sujets sains (3 femmes et 5 hommes, âge moyen de 23.2 ± 1.9 ans) et 8 migraineux (6 sans aura et 2 avec aura typique, 5 femmes et 3 hommes, âge moyen de 23.3 ± 1.0 ans). Les migraineux avaient une fréquence moyenne de 1 à 2 crises de migraine par mois (moyenne de 1.8 ± 0.4) avec une durée de la maladie variant entre 2 à 9 ans (moyenne de 5 ± 3.2).

L'enregistrement des potentiels évoqués visuels a été réalisé dans les mêmes conditions que précédemment (voir chapitre 6.2.1 pour plus de détails). La stimulation visuelle a été réalisée à la fréquence de 3.1 Hz au damier durant 3 minutes sans interruption,

les PEV étant analysés en 6 blocs successifs de 100 réponses moyennées. Les enregistrements étaient faits avant et immédiatement après la SMTr. Afin d'évaluer la durée de l'effet induit par la SMTr, les PEV ont été monitorés jusqu'à 123 minutes après la stimulation magnétique selon le protocole suivant: jusqu'à 15 minutes post-SMTr, nous avons enregistré les PEV toutes les 3 minutes, alternant avec 3 minutes de repos; par la suite, nous les avons enregistrés en alternance avec des périodes de repos de 7 minutes jusqu'à 60 minutes en post-stimulus, puis en alternance avec des périodes de 12 minutes de repos jusqu'à 123 minutes post-SMTr. Nous avons répété ce protocole durant 5 jours au même moment de la journée. Après ces 5 jours, nous avons réenregistré les PEV durant 3 minutes 2 jours de suite, puis une fois par semaine chez les sujets présentant des modifications persistantes des PEV après la SMTr.

Les 8 sujets sains ont été stimulés à une fréquence de SMTr de 1 Hz comme décrit ci-dessus (voir chapitre 6.2.), alors que les 8 migraineux ont été stimulés à une fréquence de 10 Hz. 4 sujets sains et 4 migraineux ont été choisis au hasard pour être soumis à un protocole identique mais avec une stimulation factice (voir plus haut ; 1 Hz « sham » pour les sujets sains et 10 Hz « sham » pour les migraineux).

Les données ont été recueillies comme précédemment. Par souci de clarté, nous ne présentons que les résultats de la composante N1-P1. Afin d'obtenir une vue globale de l'évolution des PEV après les sessions de SMTr, nous avons déterminé le rapport des amplitudes de N1-P1 dans les 1^{er} et 6^{ème} blocs pour chaque enregistrement de PEV (ordonnée) durant les 123 minutes d'enregistrement après la SMTr (abscisse) et mesuré l'aire (positive) sous la courbe (ASC) (c'est-à-dire la potentiation) pour chaque sujet et pour chaque jour de stimulation. Pour les 2 groupes de sujets, l'ASC moyenne et l'écart-type (SD) ont été calculés. Les moyennes \pm SD ont été calculées pour l'habituation le 1^{er} jour de SMTr et des tests appariés de Student ont été utilisés afin d'évaluer l'effet de la SMTr sur le PEV chez le même individu. Le seuil de phosphènes (moyennes \pm SD) a aussi été déterminé durant les 5 jours de stimulation. Un modèle mixte linéaire généralisé (GLMM) a été utilisé afin d'étudier l'évolution du seuil de phosphènes durant les 5 jours de stimulation. L'ASC et l'ASC moyenne ont également été analysées avec ce modèle statistique. Les variations ont été considérées comme significatives au niveau de 5% ($p < 0.05$). Les analyses statistiques ont été réalisées avec SAS (version 8.2 pour Windows, SAS institute, Cary, NC, USA) et S-Plus (version 6.0 pour Windows, Insightful Corp, USA).

11.3. Résultats

11.3.1. *Changements induits lors de la 1ère session de SMTr*

Avant la 1^{ère} session de SMTr à 1 Hz, l'habituation moyenne chez les sujets sains était de $-14 \pm 11\%$. Après la session (durant les 3^{èmes} minutes d'enregistrement des PEV), cette habituation a significativement diminué pour devenir une potentiation de $9 \pm 19\%$ ($p=0.0028$). Chez les migraineux, la potentiation moyenne avant la 1^{ère} session à 10 Hz était de $22 \pm 18\%$, et elle a été significativement diminuée à $0 \pm 17\%$ durant les 3^{èmes} minutes d'enregistrement après la SMTr ($p=0.043$). Après la stimulation sham, l'habituation du PEV ne s'est statistiquement modifiée dans aucun des 2 groupes de 4 sujets.

11.3.2. *Evolution sur les 5 jours de stimulation*

Chez les 8 sujets sains, l'effet de la stimulation à 1 Hz, soit la diminution de l'habituation voire même l'instauration d'une potentiation, était encore présent à la fin de la période d'enregistrement (123 minutes) lors de la 5^{ème} session. Dans le groupe des 8 migraineux, l'effet moyen de la stimulation à 10 Hz, soit la réduction de la potentiation, persistait aussi à la fin de la période d'enregistrement lors de la 5^{ème} session. Cependant, en examinant les résultats individuels des migraineux, on constate que 2 sujets sur 8 n'ont pas d'effet prolongé de la stimulation entre les 5 sessions.

L'aire sous la courbe après la SMTr est restée en moyenne positive entre les 1^{er} et 5^{ème} jours de stimulation dans les 2 groupes de sujets. Ceci illustre que la 'déshabituation' induite par la SMTr à 1 Hz chez les sujets sains a persisté et que l'inversion de la potentiation par 10 Hz chez les migraineux s'est avérée incomplète sur la période de 5 jours (Figure 1). Quantitativement cependant, les changements de l'ASC ont différé significativement entre les 2 groupes de sujets ($p=0.023$). Chez les sujets sains, l'ASC a significativement augmenté ($p=0.0096$) alors que chez les migraineux, elle a eu tendance à diminuer avec le temps sans toutefois atteindre le niveau de signification statistique ($p=0.068$). Ceci indique que la 'déshabituation' induite chez les sujets sains par la stimulation quotidienne à 1 Hz (Figure 2) et la diminution de la potentiation induite chez les migraineux par la stimulation quotidienne à 10 Hz (Figure 3) se sont chacune accrues entre le 1 et le 5^{ème} jour. L'habituation n'a pas significativement changé dans les 2 groupes de stimulation factice durant les 5 jours de stimulation.

11.3.3. *Evolution après les 5 jours de stimulation*

Quatre sujets sains, avec une ‘déshabitude’ persistant à la fin de la période d’enregistrement le 5^{ème} jour, avaient recouvré leur habitude basale le jour qui a suivi la dernière session de SMTr. Chez les 4 autres, l’effet a persisté plus longtemps. Chez 1 sujet l’effet de la SMTr a persisté jusqu’au 21^{ème} jour après la dernière session, mais il avait disparu lors de l’enregistrement de contrôle du 28^{ème} jour. Un autre sujet a gardé l’effet jusqu’au 28^{ème} jour, le troisième jusqu’au 42^{ème} et le dernier sujet jusqu’au 63^{ème} jour après la SMTr.

Quatre migraineux, avec une diminution de leur potentiation persistant à la fin de la période d’enregistrement du 5^{ème} jour de SMTr, avaient recouvré la potentiation de base le jour suivant. Seuls 2 migraineux ont eu un effet persistant au-delà du jour de la dernière session de stimulation. Chez l’un, l’effet avait disparu 2 jours après la dernière session, mais chez l’autre qui souffrait de migraine avec aura, l’effet de la SMTr sur les PEV a duré 7 jours.

11.3.4. *Evolution du seuil de phosphènes*

Les seuils de phosphènes (SP) n’étaient pas significativement différents dans les 2 groupes. Durant les 5 jours de stimulation, la moyenne des SP a diminué significativement de 74% à 67% chez les sujets sains, et de 75% à 69% chez les migraineux ($p < 0.05$).

Figure 1. Evolution durant les 5 jours de SMTr de l'aire positive sous la courbe (ASC) chez les 8 sujets sains et les 8 migraineux (moyennes \pm erreurs standards).

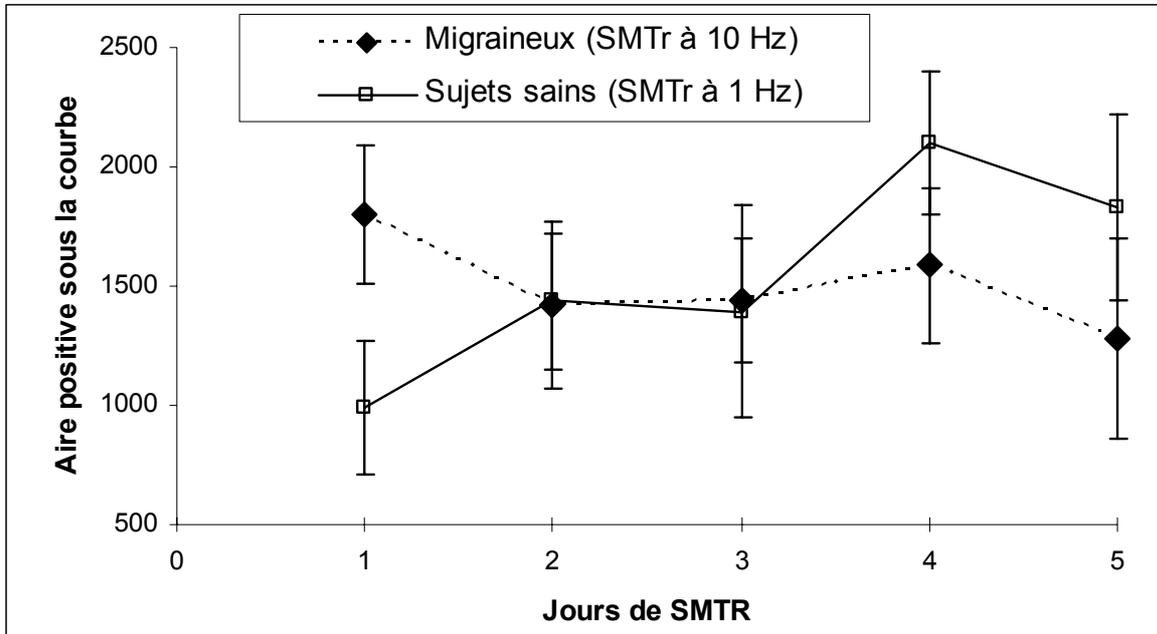


Figure 2. Evolution de la composante N1-P1 chez les 8 sujets sains durant les 123 minutes suivant la 1^{ère} et la 5^{ème} session de SMTr.

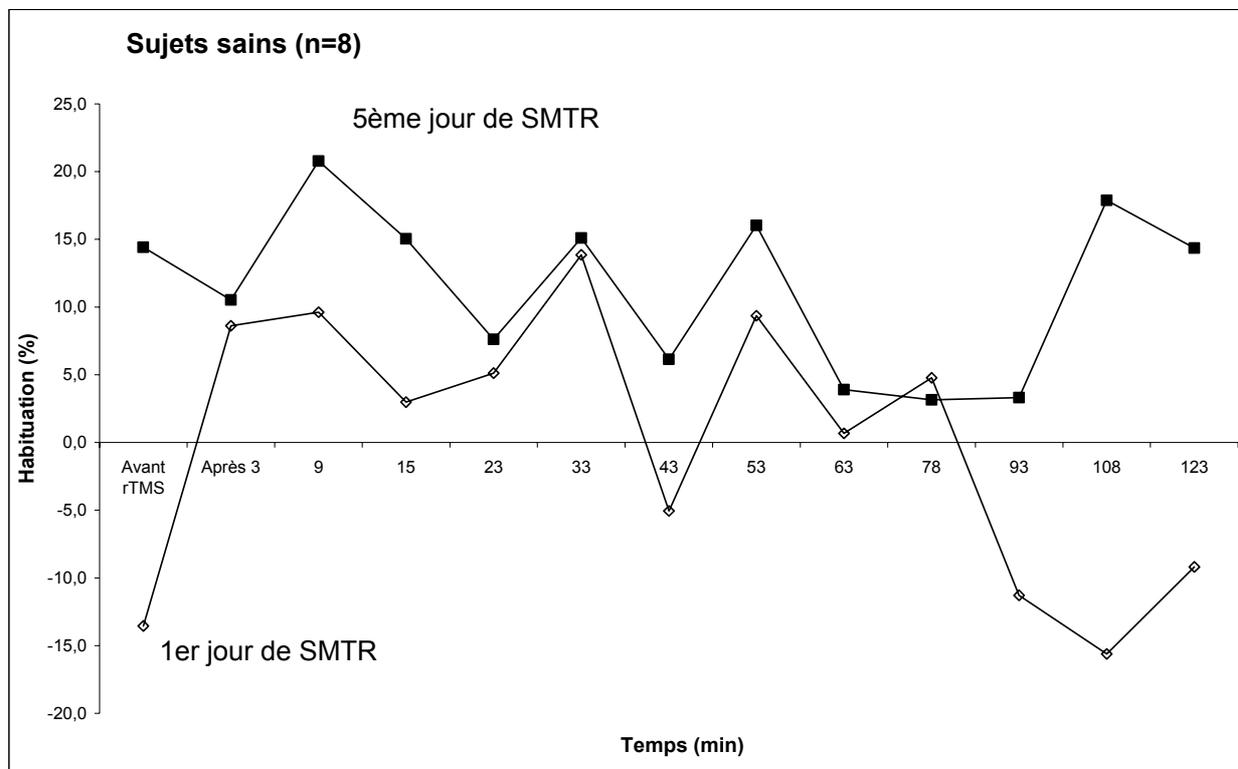
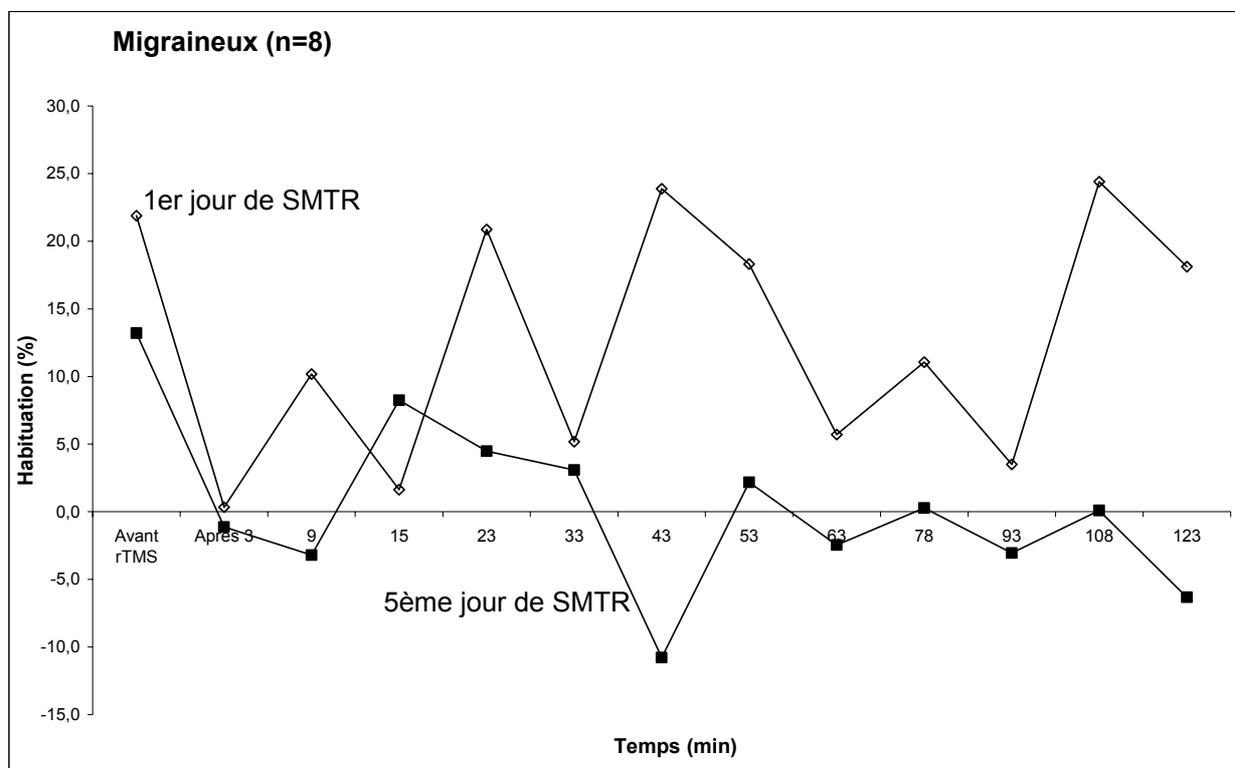


Figure 3. Evolution de la composante N1-P1 chez les 8 sujets migraineux durant les 123 minutes suivant la 1^{ère} et la 5^{ème} session de SMTr.



11.4. Discussion

Cette étude démontre, pour la première fois, que la SMTr délivrée quotidiennement durant 5 jours consécutifs sur le cortex occipital a un effet cumulatif sur l'excitabilité du cortex visuel chez les sujets sains et la plupart des sujets migraineux testés. L'effet dure plusieurs semaines chez 50% des sujets sains, mais seulement quelques heures chez la plupart des migraineux, à l'exception de 2 patients chez qui l'effet a persisté respectivement 2 et 7 jours.

Dans cette étude, nous n'avons pas trouvé de différence dans le seuil de phosphènes (SP) entre les sujets sains et les migraineux avant la SMTr. Cette étude ne fut pas conçue pour évaluer les changements du SP induits par les sessions de SMTr et nous n'avons dès lors pas retesté le SP après chaque session de SMTr, mais seulement avant chaque session afin de redéfinir l'intensité de stimulation. Nous avons néanmoins constaté que le SP a diminué entre la 1^{ère} et la 5^{ème} séance de SMTr dans les 2 groupes de sujets. Ceci peut paraître paradoxal pour la SMTr à 1 Hz chez les sujets normaux qui est censée inhiber le cortex sous-jacent,

alors qu'on pouvait s'y attendre chez les migraineux qui ont reçu la SMTr activatrice à 10 Hz. Ce dernier résultat contraste avec celui de Brighina et al. (2002) qui ont décrit chez des patients souffrant de migraine avec aura une diminution du SP après SMTr à 1 Hz. La raison de ces résultats contradictoires n'est pas claire. Il faut toutefois garder à l'esprit que la perception de phosphènes est une expérience hautement subjective qui manque de fiabilité (Fumal et al. 2002a) et que leur détection peut être facilitée lors de séances répétées par un effet d'apprentissage. En effet, en répétant à plusieurs jours d'intervalle la recherche du SP par des stimulations magnétiques uniques, Young et al. (2004) ainsi que Antal et al. (2006) ont constaté une diminution du SP avec le temps aussi bien chez des sujets sains que chez des migraineux.

Chez 4 sujets sains, la SMTr à 1 Hz a aboli l'habituation du PEV durant quelques semaines, transformant ainsi leur profil électrophysiologique habituel en un profil de migraineux. Seulement 2 migraineux ont présenté de façon durable (2 et 7 jours) une réduction de la potentiation de leur PEV. La différence dans la durée de l'effet cumulatif entre les 2 groupes de sujets peut être liée à la fréquence différente de la SMTr (1Hz chez les sujets sains, 10 Hz chez les migraineux). Comme le suggèrent différents travaux publiés, une fréquence basse de SMTr peut produire un effet plus durable qu'une fréquence de stimulation élevée. Par exemple, une diminution de 15 minutes des potentiels évoqués moteurs a été trouvée après une stimulation de 15 minutes du cortex moteur à 0.9 Hz (Chen et al. 1997a), alors que la diminution de l'inhibition intracorticale après une stimulation à 15 Hz ne dure que 3 minutes (Wu et al. 2000). Une stimulation à 1 Hz sur le cortex prémoteur réduit l'amplitude des potentiels évoqués moteurs durant 15 minutes, alors que les modifications induites dans l'excitabilité intracorticale durent jusqu'à 1 heure (Munchau et al. 2002). Un autre facteur pouvant expliquer la différence d'effet cumulatif provoquée par la SMTr dans notre étude peut être le fait que le cortex des patients migraineux en période intercritique est caractérisé par un trouble de l'excitabilité avec déficit d'habituation.

Schoenen (1996) a postulé que le déficit d'habituation du traitement de l'information corticale pouvait jouer un rôle pathogénique dans la migraine, en favorisant un déséquilibre métabolique favorisé par la perturbation du métabolisme énergétique mitochondrial (Montagna et al. 1994) avec accumulation de lactate (Sappey-Marinier et al. 1992, Sándor et al. 2005) et qui pourrait conduire à l'activation du système trigémino-vasculaire et à la crise de migraine. Pas un seul de nos sujets sains n'a présenté une crise de migraine durant la période de l'étude, avec un suivi d'un an, malgré la persistance pendant plusieurs semaines d'une 'déshabitude'. Ceci peut être lié à la faible durée de l'effet (de 3 à 9 semaines) de la

SMTr face au déficit d'habituation la vie durant des migraineux, mais aussi bien sûr à l'absence de trouble du métabolisme mitochondrial chez les sujets sains. Nos résultats suggèrent que la seule présence d'un déficit d'habituation des PEV pendant plusieurs semaines ne suffit pas pour entraîner une activation du système trigémino-vasculaire et des céphalées. Par corollaire, la question se pose de savoir si la correction du déficit d'habituation par la SMTr à 10 Hz chez les migraineux est capable de réduire la survenue de crises migraineuses. Dans notre étude, l'effet de la SMTr à 10 Hz a été trop bref dans le groupe des migraineux pour pouvoir tirer la moindre conclusion à ce sujet. La brièveté de l'effet observé est d'ailleurs un argument contre la possibilité d'utiliser la SMTr comme traitement préventif des crises de migraine. Un moyen d'y remédier est de modifier le protocole de SMTr par exemple en appliquant plus de trains à 10 Hz, ou encore en utilisant une fréquence plus élevée comme 20 Hz. Une étude récente (Brighina et al. 2004) montre, en effet, que plusieurs sessions de SMTr à 20 Hz sur le cortex préfrontal peuvent améliorer la fréquence des crises, l'index de céphalées ainsi que le nombre de prises d'anti-douleurs dans la migraine chronique.

Un fait intéressant dans l'étude du déficit d'habituation chez les migraineux est sa normalisation juste avant et pendant une crise de migraine (Judit et al. 2000, Kropp et al. 1995). Ceci a coïncidé dans une étude (Evers et al. 1999) avec la diminution du contenu plaquettaire en sérotonine et dès lors l'augmentation de son compartiment plasmatique biologiquement actif. Or le niveau de préactivation des aires sensorielles est supposé être proportionnel au taux de sérotonine disponible (Hegerl et al. 1993). Ces données suggèrent que la crise de migraine pourrait être immédiatement précédée par une augmentation de l'activation corticale (Siniatchkin et al. 1999, Kropp et al. 1995), elle-même favorisée par l'activation de noyaux sérotoninergiques du tronc cérébral (voir Weiller et al 1995, Bahra et al. 2001). Si c'est le cas, il n'est pas impossible que la demande métabolique supplémentaire qui en résulte puisse activer le système trigéminovasculaire et provoquer la céphalée. Cette hypothèse peut être testée en étudiant l'effet préventif éventuel de SMTr à basse fréquence immédiatement avant la crise. Ceci est faisable pour des crises prévisibles, comme les crises cataméniales. Une étude préliminaire (Bohotin et al. résultats non publiés) semble en effet suggérer que chez certaines patientes sous contraception hormonale des crises péri-menstruelles peuvent être prévenues par une SMTr quotidienne à 1 Hz durant la semaine d'arrêt de pilule. Un protocole semblable peut être utilisé pour des crises induites expérimentalement par l'administration de nitroglycérine. L'utilisation dans ces cas de la fréquence de 1 Hz permettrait de pallier le manque d'effet cumulatif probant de la SMTr à 10

Hz.

CHAPITRE 12. Intérêt des études électrophysiologiques dans la classification physiopathologique des céphalées: l'exemple du 'HaNDL'

12.1. Introduction

Des épisodes de céphalées avec déficit neurologique transitoire et lymphocytose du liquide céphalo-rachidien (LCR) sont suggestifs d'un syndrome bénin et de résolution spontanée décrit pour la 1^{ère} fois par Bartleson et al. (1981) et ayant reçu en 1995 par Berg et Williams (1995) l'acronyme HaNDL (pour « headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis »). Gómez-Aronda et al. (1997) ont rapporté une série importante de tels patients (n=50) et ont préféré appeler ce syndrome « pseudomigraine avec symptômes neurologiques transitoires et pléïocytose lymphocytaire ». Dans la 2^{ème} édition de l'International Headache Society (2004) il a été classé sous le code 7.8. comme « céphalée secondaire attribuée à une cause non vasculaire intra-crânienne ».

Les critères diagnostiques en sont les suivants :

- A. Episodes de céphalées d'intensité modérée à sévère d'une durée de quelques heures et de résolution complète, et remplissant les critères C et D;
- B. Présence d'une pléïocytose du LCR, avec prédominance lymphocytaire (>15 cellules/ μ l), neuroimagerie, culture du LCR et autres tests étiologiques normaux;
- C. Les épisodes de céphalées sont accompagnés (ou suivent rapidement l'apparition) de déficits neurologiques transitoires en relation temporelle étroite avec le développement de la pléïocytose du LCR;
- D. Les épisodes de céphalées ainsi que les déficits neurologiques disparaissent en moins de 3 mois.

L'étiologie ainsi que la physiopathologie de ce syndrome restent inconnues. Plusieurs auteurs ont toutefois souligné les similarités phénotypiques avec la migraine avec aura (Gómez-Aronda et al. 1997, Caminero et al. 1997, Fuentes et al. 1998a et b), mais le fait que dans la classification de l'IHS le HaNDL ne soit pas classé dans le chapitre des migraines souligne le doute qui entoure cette filiation.

Nous avons eu l'opportunité de dresser le phénotype électrophysiologique d'une patiente se présentant avec un syndrome HaNDL typique et nous l'avons comparé à celui retrouvé habituellement chez les migraineux, en particulier ceux qui présentent des crises avec aura.

Pour ce faire, nous avons utilisé les techniques électrophysiologiques déjà décrites dans ce travail avec en outre, l'apport de l'électromyographie de fibre musculaire unique (SFEMG). En effet, des anomalies modérées et infra-cliniques de la transmission neuromusculaire peuvent être détectées avec cette dernière technique chez des patients migraineux avec auras complexes (Ambrosini et al. 2001a) et/ou prolongées (Ambrosini et al. 2001b).

Les résultats décrits dans ce chapitre ont été publiés dans Fumal et al. (2005).

12.2. Description du cas clinique

Une jeune femme de 16 ans, sans histoire personnelle de migraine, présente un matin durant 20 minutes des paresthésies et une faiblesse musculaire localisées à l'hémicorps gauche face exclue. Par la suite, elle se plaint d'une céphalée temporale droite intense et pulsatile qui dure la journée et s'accompagne de photophobie, acouphobie et nausées. Elle n'a pas présenté d'épisode infectieux ou de fièvre dans les jours ou semaines précédents. L'examen neurologique réalisé durant la présence de la céphalée s'avère normal. La ponction lombaire montre une pléïocytose lymphocytaire avec 126 globules blancs/mm³ dont 95% de lymphocytes, une glycorachie de 62 mg/dL (pour une glycémie de 97 mg/dL) et une hyperprotéïnorachie à 77 mg/dL. L'électroencéphalogramme montre des activités lentes sur les régions fronto-temporales droites qui disparaissent 3 jours plus tard. Le scanner cérébral aux RX ainsi que l'imagerie par résonance magnétique nucléaire de l'encéphale (avec séquences angiographiques) sont normaux. Un bilan biologique exhaustif (microbiologique, sérologique et immunologique) reste négatif. La patiente présente 4 épisodes similaires à une semaine d'intervalle avant d'être référée vers notre département. Une 2^{ème} ponction lombaire est réalisée 2 jours après le 5^{ème} et dernier épisode, montrant une lymphocytose du LCR (260 globules blancs/mm³ dont 69% de lymphocytes), avec toujours une hyperprotéïnorachie à 90 mg/dL. Après un suivi d'un an, la patiente n'a plus présenté de céphalées. Elle a une histoire familiale de migraine sa mère souffrant de migraine sans aura (code ICHD-II 1.1) et son père de migraine avec aura visuelle (code ICHD-II 1.2.1).

12.3. Méthodologie

Tous les enregistrements électrophysiologiques ont été réalisés deux fois, la 1^{ère} session durant l'épisode de HaNDL en l'absence de céphalée, au moins 3 jours avant et après une crise de céphalée, la 2^{de} un an après la résolution des troubles neurologiques. Les deux

sessions étaient similaires en terme de protocoles, sauf que la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) n'a pas été réalisée lors de la 2^{ème} session à cause de problèmes logistiques. Nous avons commencé le matin par l'électromyographie de fibre musculaire unique, suivie l'après-midi par l'enregistrement des potentiels évoqués auditifs corticaux. Nous avons alors attendu 1 heure avant d'enregistrer les potentiels évoqués visuels (juste avant et après une séance de SMTr).

12.3.1. L'électromyographie de fibre musculaire unique (SFEMG)

L'activité d'une fibre musculaire isolée a été enregistrée selon un protocole déjà décrit en détail dans 2 publications de notre laboratoire (Ambrosini 2001a et b). Nous avons utilisé un appareil Nicolet® Viking IV et enregistré une fibre musculaire au sein du muscle extensor digitorum communis (EDC) durant la stimulation de la branche motrice correspondante du nerf radial. Les résultats ont été exprimés sous forme de 'valeur moyenne des différences consécutives' (soit l'acronyme anglo-saxon MCD pour Mean Consecutive Differences) qui exprime en μsec la variation moyenne de latence avec laquelle les potentiels de fibre musculaire apparaissent après la stimulation du nerf moteur. La valeur normale obtenue (encore appelée « jitter ») dans notre laboratoire dans un groupe de 16 sujets sains (âge moyen de 34.7 ± 11.2 ans) est de $17.1 \pm 2.6 \mu\text{sec}$ (MCD moyen) pour un ensemble de 20 fibres musculaires analysées et le MCD le plus élevé est de $39 \mu\text{sec}$ (Ambrosini 2001a et b).

12.3.2. L'intensité-dépendance des potentiels évoqués auditifs corticaux (IDAP)

L'IDAP a été mesuré comme décrit précédemment par notre équipe (Ambrosini et al. 2003) en délivrant des sons de 1000 Hz dans les 2 oreilles à 4 intensités sonores différentes délivrées dans un ordre aléatoire (50, 60, 70 et 80 dB au dessus du seuil de perception) et en moyennant les réponses générées dans le cortex auditif. Les composantes N1 (entre 50 à 150 msec après le stimulus) et P2 (entre 90 et 230 msec après le stimulus) ont été identifiées. L'amplitude pic-à-pic de N1-P2 a été mesurée pour chaque intensité de stimulation et la pente de la fonction amplitude/intensité du stimulus a été calculée (IDAP). La valeur normale de l'IDAP obtenue dans notre laboratoires dans un groupe de 14 sujets sains (âge moyen de 35.7 ± 14.7 ans) est de $0.64 \pm 0.45 \mu\text{V}/10\text{dB}$ (Ambrosini et al. 2003). Il a été montré dans le laboratoire que la forte intensité-dépendance du PEA observée chez les migraineux (Wang et al 1996) était due à un déficit d'habituation des réponses surtout aux intensités de stimulation élevées (Ambrosini et al. 2003).

12.3.3. Les potentiels évoqués visuels (PEV) et la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr)

Nous nous référons au chapitre 6.2 pour la technique des PEV et de la SMTr. De manière simplifiée, le sujet a subi la détermination de son seuil de phosphènes puis de son seuil moteur. Par la suite, nous avons enregistré les potentiels évoqués visuels durant 194 sec (soit 6 blocs de 100 réponses, à la fréquence de stimulation de 3.1 Hz). Nous avons alors délivré la SMTr sur le cortex visuel à une fréquence de 10 Hz (18 trains de 50 impulsions chacun, avec un intervalle inter-train de 10 s). L'intensité de stimulation a été fixée au seuil de phosphènes. Immédiatement après la SMTr, nous avons réenregistré les PEV selon le même protocole que précédemment.

12.4. Résultats

12.4.1. Première session (durant l'épisode de HaNDL mais en dehors d'épisode de céphalée)

La SFEMG a montré un MCD moyen anormal (37.1 μ sec) et 20% de fibres avaient un jitter supérieur à 50 μ sec. L'IDAP exprimé comme la pente de la fonction amplitude/intensité du stimulus s'est avéré clairement supérieur (3.49 μ V/10dB) à celui calculé chez les sujets sains. Avant la session de SMTr (10Hz), l'amplitude de la composante N1-P1 des PEV a augmenté progressivement dans les blocs successifs de réponses moyennées, indiquant une potentiation (24%). Après la SMTr, cette potentiation a été remplacée par une habitude (-28%). En calculant la pente de la régression linéaire sur les amplitudes de N1-P1 dans les 6 blocs successifs de réponses moyennées, la pente initiale pré-SMTr (0.32) a clairement diminué (-0.25) après SMTr.

12.4.2. Deuxième session (après la résolution de l'épisode de HaNDL)

La SFEMG a montré un MCD moyen anormal (36.2 μ sec) et 20% de fibres ayant un jitter supérieur à 50 μ sec. L'IDAP était toujours supérieur à celui des sujets sains (3.3 μ V/10dB). Les PEV ont également montré une franche potentiation (13%).

Tableau.

SFEMG: MCD moyen (μsec) et pourcentage de fibres ayant un jitter supérieur à 50 μsec chez notre patient HaNDL (durant l'épisode de HaNDL et un an après sa résolution), valeurs normales de la littérature (Gilchrist et al. 1992) pour les sujets de moins de 20 ans (extensor digitorum communis muscle), et valeurs normales obtenues (Ambrosini et al. 2001a) dans notre laboratoire (n=16 sujets sains, âge moyen de 34.7 ± 11.2 ans).

IDAP: amplitudes moyennes de N1-P2 (μV ; moyenne \pm écart-type) lors d'intensités de stimulation croissantes et pente de la fonction amplitude/intensité du stimulus chez notre patient HaNDL (durant l'épisode de HaNDL et un an après sa résolution) ainsi que chez 14 sujets sains dans notre laboratoire (Ambrosini et al. 2003).

PEV : amplitude (μV) des 6 blocs de 100 réponses moyennées, pourcentage d'habituation entre le 1^{er} et le 6^{ème} bloc et pente de la droite de régression sur les 6 blocs avant et après SMTr à 10 Hz chez notre patient HaNDL (durant l'épisode de HaNDL et un an après sa résolution sans SMTr) et chez 24 sujets sains (âge moyen de 23.5 ± 2.5 ans) servant de contrôle dans notre laboratoire (Bohotin et al. 2002).

SFEMG				
	patient HaNDL durant la phase de HaNDL	patient HaNDL après la phase de HaNDL	sujets sains dans la littérature	sujets sains dans notre laboratoire
MCD moyen	37,1	36,2	upper limit = 34,9	17,1 \pm 2,6
% de fibres avec un jitter > 50 μsec	20	20	<10	0
IDAP				
	patient HaNDL durant la phase de HaNDL	patient HaNDL après la phase de HaNDL	sujets sains dans notre laboratoire	
50 dB	12,78	10,9	5,22 \pm 2,27	
60 dB	12,04	10,91	6,35 \pm 3,07	
70 dB	17,48	16,37	6,75 \pm 2,63	
80 dB	22,61	20,09	7,23 \pm 3,11	
slope	3,49	3,3	0,64 \pm 0,45	
PEV				
	patient HaNDL durant la phase de HaNDL	patient HaNDL durant la phase de HaNDL	patient HaNDL après la phase de HaNDL	sujets sains dans notre laboratoire
	avant SMTR	après SMTR	sans SMTR	sans SMTR
bloc 1	4,4	4,3	5,5	6,5 \pm 2
bloc 2	3,1	3,3	6,0	6,6 \pm 2,2
bloc 3	3,6	3,4	6,1	6,0 \pm 2,2
bloc 4	6,6	3,5	6,3	5,7 \pm 2
bloc 5	4,1	2,5	6,0	5,4 \pm 1,8
bloc 6	5,4	3,1	6,2	5,4 \pm 2,2
pente	0,32	-0,25	0,11	-0,27 \pm 0,23
habituation	24%	-28%	13%	-17,8 \pm 20 %

12.5. Discussion

Ce patient qui présente des épisodes de céphalées avec déficit neurologique transitoire et lymphocytose du liquide céphalo-rachidien (HaNDL) possède un profil électrophysiologique identique à celui retrouvé dans certaines formes de migraine avec aura. Ainsi, il a des anomalies discrètes mais indubitables de la SFEMG ainsi qu'un IDAP augmenté et une potentiation des PEV. Les anomalies des potentiels évoqués sont caractéristiques des migraines avec ou sans aura dans l'intervalle intercritique (vide supra) et celles du SFEMG ont été trouvées dans des sous-groupes de migraineux, ceux qui présentent une aura complexe et/ou prolongée (Ambrosini et al. 2001a et b). De plus, il présente un profil de réactivité corticale à une SMTr à 10 Hz identique à celui des migraineux (voir chapitre 9) : remplacement de la potentiation du PEV par une habitude après la stimulation magnétique. Ce profil électrophysiologique est resté identique après de la résolution de l'épisode de HaNDL.

On pourrait reprocher à notre étude de s'être adressée à une patiente de 16 ans, catégorie d'âge pour laquelle il y a peu de données publiées sur les valeurs électrophysiologiques normales. Cependant, les données normatives de SFEMG par classes d'âge ont été établies (Gilchrist et al. 1992) et des données similaires ont été définies dans notre laboratoire pour l'IDAP et les PEV (Sándor et al. 1999a) : les comparaisons montrent qu'il n'y a pas de différences significatives des données disponibles entre adolescents et adultes.

L'étiopathogénie du HaNDL reste inconnue. Une étude de Döppler transcrânien (Kappler et al. 1997) a montré lors d'épisodes de HaNDL et peu après, des fluctuations asymétriques dans le débit et la pulsatilité de l'artère cérébrale moyenne, suggérant que des modifications vasomotrices intracrâniennes pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie du HaNDL. Ces résultats semblent fort similaires à ceux observés durant les crises de migraine avec et sans aura (Thie et al. 1990, Zanette et al. 1992). La tomographie à émission mono-photonique (TEMP) a montré une réduction du débit sanguin cortical chez 6 patients sur 8 (Caminero et al. 1997, Fuentes et al. 1998a et b) sur l'hémisphère cérébral responsable des signes neurologiques déficitaires durant un épisode de HaNDL, suivie d'une normalisation progressive. Les auteurs ont suggéré que les données TEMP, électroencéphalographiques et échographiques (doppler transcrânien) associées à la progression clinique des symptômes neurologiques étaient compatibles avec une dépression corticale propagée (DCP), qui est aussi tenue pour responsable de l'aura migraineuse

(Lauritzen 1994, voir chapitre 2.1.1.). Un autre argument indirect en faveur d'un dénominateur physiopathologique commun entre la migraine avec aura et le HaNDL est l'absence de changement de diffusion en IRM cérébrale pendant l'épisode de HaNDL (Gekeler et al. 2002). A côté de l'hypothèse étiopathogénique migraineuse, une hypothèse infectieuse a été formulée, sans qu'une preuve d'infection ne fût jamais apportée. Il a été postulé qu'une infection pourrait induire une inflammation stérile du système vasculaire leptoméningé (Gómez-Aronda et al. 1997). Une étude génétique récente (Chapman et al. 2003) chez 10 patients présentant un HaNDL n'a pu mettre en évidence des anomalies au sein du gène CACNA1A (19p13) anormal dans la migraine hémiplégique de type 1. Malheureusement à cette époque, les deux autres gènes impliqués dans les autres formes de migraine hémiplégique (ATP1A2 et SCN1A) n'avaient pas encore été identifiés et n'ont donc pu être testés dans le HaNDL.

Un esprit critique pourrait reprocher aux anomalies électrophysiologiques trouvées chez ce patient d'être simplement le reflet d'une prédisposition migraineuse, au vu de ses antécédents familiaux de migraine (sa mère souffre de migraine sans aura et son père de migraine avec aura). Des anomalies de l'amplitude ainsi que de l'habituation de la variation contingent négative (VCN) ont en effet également été trouvées dans des familles de migraineux chez des membres non symptomatiques 'à risque' car ayant un parent du 1^{er} degré migraineux (Siniatchkin et al. 2001). Ceci n'a pas été rapporté pour d'autres tests électrophysiologiques, mais dans des familles de migraineux les profils d'habituation des PEV et l'IDAP sont semblables entre sujets provenant de la même famille, mais dissemblables entre sujets qui ne sont pas parents (Sándor et al. 1999a). Il n'y a pas de données disponibles sur la SFEMG. Cependant, comme les anomalies de la SFEMG sont seulement trouvées chez les migraineux avec aura complexe et/ou prolongée (Ambrosini et al. 2001a et b) et que le père du patient souffre d'une migraine avec aura visuelle typique monosymptomatique, il semble improbable qu'il présente des anomalies de la SFEMG qu'il aurait pu transmettre à sa fille. Celle-ci n'a par ailleurs jamais présenté de migraine au préalable.

Les anomalies de la SFEMG peuvent être réversibles suite à un traitement par inhibiteur de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) dans certaines formes de migraine avec aura (Ambrosini et al. 2003). Ceci suggère qu'elles pourraient être provoquées par un dysfonctionnement de canaux ou pompes ioniques puisque l'acétazolamide est un traitement symptomatique efficace dans plusieurs maladies des canaux ioniques centraux dont l'ataxie épisodique (Athwal et al. 1996, Battistini et al. 1999). Par ailleurs, le déficit d'habituation des

PEV et un IDAP augmenté pourraient la conséquence d'un niveau réduit de préactivation corticale (voir chapitre 3.4.), qui peut être inversé par une SMTr à haute fréquence (voir chapitre 9). Le fait que le HaNDL soit associé lors des périodes intercritiques, mais également après sa résolution, à de telles modifications de l'excitabilité corticale et de la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire suggère qu'il pourrait être un sous-type de migraine avec aura peut-être dû à une anomalie de canaux/pompes ioniques. Bien que notre patient n'ait jamais présenté de crises de migraine avant (ni après, jusqu'ici) son HaNDL, il présente très clairement un profil électrophysiologique de migraineux. Au vu de la forte prévalence de migraines dans les cas de HaNDL (Gómez-Aronda et al. 1997), notre patiente risque sans doute de développer une forme de migraine plus classique dans l'avenir.

12.6. Conclusion

Cet exemple illustre l'apport de l'électrophysiologie dans l'étude des syndromes céphalalgiques. La classification du HaNDL reste controversée; il est considéré par certains comme un sous-type de migraine avec aura, par d'autres comme une maladie inflammatoire leptoméningée. Nos résultats électrophysiologiques apportent des arguments en faveur de l'hypothèse migraineuse en montrant chez une patiente avec un HaNDL un déficit d'habituation des potentiels évoqués corticaux et une réduction du facteur de sécurité dans la transmission neuromusculaire, c.à.d. des anomalies identiques à celles retrouvées dans des formes de migraines avec aura complexe et/ou prolongée.

Chapitre 13. SMTr du cortex moteur de sujets sains et de migraineux

13.1. Introduction

Dans les chapitres précédents, nous nous sommes attachés à investiguer les effets de la SMTr sur le cortex visuel de migraineux et avons ainsi tenté de répondre aux résultats contradictoires obtenus par la SMT décrits dans le chapitre 4.4.2. Encouragés dans notre approche par les résultats intéressants décrits précédemment dans ce travail, nous avons fait de même en utilisant cette fois la SMTr sur le cortex moteur vu qu'il existe également des résultats contradictoires dans la littérature suite à l'utilisation de la SMT sur le cortex moteur (voir chapitre 4.4.1.).

Nous avons choisi comme paradigme expérimental l'évolution de la taille des potentiels évoqués moteurs (PEM) produits par des séries de stimulations magnétiques délivrées à des intensités et fréquences différentes. En effet, ce phénomène a été relativement bien étudié chez l'homme sain (Pascual-Leone et al. 1994a, Jennum et al. 1995, Berardelli et al. 1998, Romeo et al. 2000, Sommer et al. 2001, Lorenzano et al. 2002, Tings et al. 2005, Arai et al. 2005). Suivant l'intensité et la fréquence de stimulation utilisées, on peut observer une augmentation ou une diminution de l'amplitude des PEM durant un train de SMTr. Les mécanismes sous-jacents à ces modifications d'amplitude des PEM semblent d'origine corticale sans être pour autant réellement élucidés. Ces mécanismes seront discutés plus loin dans ce travail.

L'attention des neurophysiologistes s'est presque uniquement focalisée sur le cortex sensoriel des migraineux, délaissant ainsi les autres aires corticales, notamment le cortex moteur. Il serait cependant intéressant de savoir si les anomalies du traitement de l'information au niveau sensoriel peuvent se rencontrer ailleurs ou, en d'autres termes, si le statut d'excitabilité corticale est anormal chez le migraineux de façon diffuse. Les résultats décrits dans ce chapitre font l'objet d'un manuscrit en préparation lors de la rédaction de cette thèse mais sont partiellement disponibles sous forme d'abstract (Fumal et al. 2002b).

13.2. Méthodologie

13.2.1. *Sujets étudiés*

Un total de 40 sujets a été étudié: 18 sujets sains (SS : 9 femmes et 9 hommes, âge moyen: 22.94 ± 2.29 ans) sans antécédents personnels ni familiaux de céphalées ainsi que 22 sujets migraineux (15 femmes et 7 hommes, âge moyen: 27.5 ± 11.52 ans). Parmi ces 22 migraineux, 11 présentaient une migraine sans aura (MO, code IHS 1.1) et 11 une migraine avec aura visuelle typique (MA, code IHS 1.2.1). Ces 22 sujets migraineux avaient une fréquence mensuelle de crise de migraine allant de 1 à 4 (moyenne: 1.83 ± 1.29) et une maladie évoluant depuis 11 ± 12.55 ans en moyenne (de 1 à 40 ans). Tous ces sujets étaient droitiers et remplissaient les critères d'inclusion décrits au chapitre 6.1, notamment aucun migraineux n'était sous traitement prophylactique depuis au minimum 3 mois avant l'étude et ils ont été étudiés à distance d'une crise de migraine : au minimum 3 jours après (donnée obtenue par l'anamnèse) et 3 jours avant une crise de migraine (vérification effectuée par entretien téléphonique 4 jours après l'enregistrement).

13.2.2. *Méthodologie*

La stimulation

Ici aussi, nous avons utilisé le 'Magstim Rapid®, Magstim, Ltd. Whitland, Dyfeld, UK', avec un anneau de stimulation en forme de '8', soit 2 spirales d'un fil de cuivre d'un diamètre de 70 mm chacune juxtaposées. Nous avons commencé la séance expérimentale en déterminant le seuil moteur (SM) du sujet au repos comme décrit au chapitre 6.2.2. Les sujets portaient un bonnet de piscine en latex adhérent intimement au scalp, nous permettant ainsi de marquer la place optimale pour l'obtention du SM (le 'hotspot'). La bobine de stimulation a été placée sur le scalp avec le manche vers l'arrière (direction du courant : postéro-antérieur). Durant l'ensemble du protocole, les sujets ont gardé les yeux ouverts, hormis pour le clignement, et se trouvaient dans une pièce avec un éclairage standard.

La SMTr a été délivrée par des trains de 20 impulsions magnétiques chacun avec 3 paramètres différents : un train à 1 Hz et une intensité fixée à 110% du SM, un train à 5 Hz à

une intensité de 110% du SM et enfin, un dernier train à 1 Hz à 130% du SM. L'espace entre les trains était de 6 minutes. Chaque sujet a reçu 3 séries randomisées de 5 trains sur le cortex moteur primaire gauche (hotspot) avec les 3 paramètres différents sus-décrits. Pour chaque paramètre, nous avons calculé le 'train moyen' à partir des 5 trains. Les PEM ont été obtenus en l'absence de contraction musculaire, tout comme le seuil moteur.

Afin de tester la durée de l'effet induit par le train de SMTr, nous avons sélectionné au hasard 10 sujets (4 SS, 3 MO et 3 MA) et avons enregistré 3 PEM supplémentaires après la fin du train de 20 stimulations magnétiques, et ce, pour la fréquence de 5 Hz uniquement. Ainsi, nous avons délivré 3 stimulations magnétiques supplémentaires respectivement 1, 3 et 5 secondes après la fin du train de 20 stimulations. Nous avons répété ce protocole pour les 5 trains et avons moyenné ces 3 PEM supplémentaires afin de les intégrer au 'train moyen'.

Afin d'exclure une origine périphérique distale comme proximale à nos résultats, nous avons également enregistré la réponse F au niveau de l'avant-bras droit ainsi que les potentiel d'action musculaire composé ou PAMC. La réponse F a été obtenue par une stimulation électrique du nerf cubital au poignet à une intensité supra-maximale (soit une intensité supérieure à celle nécessaire pour obtenir un PAMC au niveau du 1^{er} interosseux dorsal d'amplitude maximale ou M_{max}). La stimulation électrique a été délivrée par une électrode bipolaire fixée de 30 mm, la cathode étant proximale. Nous avons stimulé à 2 fréquences : 1 et 5 Hz pour un total de 20 stimulations électriques. Nous avons enregistré les PAMC ainsi que les réponses F. La signification respective de ces réponses F et des PAMC sera discutée plus bas.

Enregistrements et mesures

Les PEM ainsi que les PAMC ont été enregistrés à l'aide d'électrodes de surface (Ag-AgCl) placées sur le muscle 1^{er} interosseux dorsal droit. Le signal a été filtré (bande passante : 30 Hz – 3 kHz) et amplifié par un amplificateur Digitimer® D200 (Digitimer Ltd, Hertfordshire, UK). La taille des PEM évoqués par la stimulation magnétique durant les trains de stimulation ainsi que la taille des PAMC évoqués par la stimulation électrique au poignet ont été mesurées de pic à pic. Les amplitudes ont été exprimées en fonction (pourcentage) de la réponse initiale du train. Nous avons également mesuré l'amplitude des réponses F de pic à pic ainsi que leur latence minimale et les avons ensuite moyennés pour chaque fréquence de stimulation électrique (1 Hz et 5 Hz). Nous présentons les valeurs des amplitudes des réponses F comme le rapport entre les amplitudes moyennes des réponses F et des PAMC

(mF/mM) pour le train de 20 stimuli comme recommandé dans la littérature (Peioglou-Harmoussi et al. 1985).

Analyse statistique

Nous avons analysé notre population avec un modèle linéaire généralisé (GLM) quant à la répartition de l'âge dans les différents groupes de sujets, un t-test de Student quant à la répartition de l'âge parmi les sexes, et un test exact de Fisher (2-Tail) pour la répartition du sexe dans les groupes.

Afin d'analyser la progression des amplitudes des 20 PEM, nous avons utilisé une analyse GLM sur les 3 groupes de sujets, mais aussi sur des paires de groupes afin de comparer leurs réponses. D'autres analyses GLM (incluant les 3 groupes) ont été réalisées afin d'évaluer la dernière (la 20^{ème}) et la 2^{ème} amplitude de PEM pour les 3 paramètres de SMTr. Un test de Student (non pairé) a été utilisé pour comparer la 2^{ème} réponse (PEM) à la réponse initiale dans chaque groupe et pour chaque paramètre de SMTr. Un test de Student (non pairé) a également été utilisé afin de comparer à la réponse initiale les 3 PEM supplémentaires obtenus chez 10 sujets à la fréquence de 5 Hz. Pour évaluer l'évolution de l'amplitude des PAMC, nous avons utilisé une analyse GLM sur les 3 groupes pour les 2 fréquences de stimulation électrique utilisées. Les valeurs de mF/mM ainsi que les latences minimales des réponses F pour chaque groupe et pour chaque fréquence ont été comparées par un test de Student (non pairé).

Tous les résultats ont été considérés significatifs au niveau de 5% ($p < 0.05$). Les analyses statistiques ont été réalisées avec SAS (Version 6.12 for Windows, SAS Institute, Cary, NC, USA).

13.3. Résultats

13.3.1. *Sujets*

Une analyse GLM utilisant l'âge comme variable n'a pas montré de différence d'âge parmi les 3 groupes de sujets ($p=0.155$). De plus, la procédure t-test a montré la même répartition d'âge parmi les sexes ($p=0.9442$). La répartition du sexe parmi les 3 groupes était identique ($p=0.265$) comme l'a montré le test de Fisher.

13.3.2. SMTr à 1 Hz et 110% du SM (tableau 1 et figure 1)

En comparant l'amplitude du 2^{ème} PEM à celle du 1^{er}, nous avons trouvé un effet inhibiteur significatif dans tous les groupes de sujets (Student's t test; SS: $p=0.0001$, MA: $p=0.0001$ and MO: $p=0.0001$). L'analyse GLM (sur les 3 groupes) sur la 2^{ème} réponse a montré une différence significative de réponse selon les groupes ($p=0.0157$), cet effet résultant d'une très basse amplitude chez les MA, alors que les SS et les MO restaient fort similaires. Afin d'apprécier l'évolution temporelle des PEM durant la SMTr, nous avons appliqué une autre analyse GLM sur les 3 groupes. Cette méthode a montré une évolution parabolique dans les 3 groupes (évolution avec le temps*temps). De plus, cette évolution était différente dans chaque groupe ($p=0.0012$). Lorsque nous avons comparé les groupes par une analyse GLM pairée, nous avons trouvé une différence entre les SS et les MO ($p=0.0036$) mais pas entre les SS et les MA ($p=0.6368$). Les MO étaient différents des MA ($p=0.0364$). Nous avons finalement analysé la dernière réponse parmi les 3 groupes avec une autre analyse GLM : nous n'avons pas trouvé de différence significative ($p=0.1444$) entre les groupes.

13.3.3. SMTr à 1 Hz et 130% du SM (tableau 1 et figure 1)

En comparant l'amplitude du 2^{ème} PEM avec celle du 1^{er}, nous avons seulement trouvé un effet inhibiteur significatif chez les migraineux (test de Student, SS: $p=0.0722$, MA: $p=0.0136$ and MO: $p=0.0086$). L'analyse GLM (sur les 3 groupes) sur la 2^{ème} réponse n'a pas montré une différence significative de réponse selon les groupes ($p>0.05$). Afin d'apprécier l'évolution temporelle des PEM durant la SMTr, nous avons appliqué une autre analyse GLM sur les 3 groupes. Cette méthode a montré une évolution parabolique dans les 3 groupes (évolution avec le temps*temps). De plus, cette évolution était différente dans chaque groupe ($p=0.0012$). Lorsque nous avons comparé les groupes par une analyse GLM pairée, nous avons trouvé une différence entre les SS et les MO ($p=0.0005$) ainsi qu'entre les SS et les MA ($p=0.0359$). Les MO et les MA n'étaient pas différents ($p=0.1655$). Nous avons finalement analysé la dernière réponse parmi les 3 groupes avec une autre analyse GLM : nous n'avons pas trouvé de différence significative ($p=0.1235$) entre les groupes.

13.3.4. SMTr à 5 Hz et 110% du SM (tableau 1 et figure 1)

En comparant l'amplitude du 2^{ème} PEM avec celle du 1^{er}, nous avons seulement trouvé

un effet inhibiteur significatif chez les migraineux avec aura (test de Student; SS: $p=0.7941$, MA: $p=0.0001$ and MO: $p=0.9087$). L'analyse GLM (sur les 3 groupes) sur la 2^{ème} réponse a montré une différence significative de réponse parmi les groupes ($p=0.0002$), cet effet résultant de la très basse amplitude du 2^{ème} PEM dans le groupe des MA, alors que les SS et les MO sont fort semblables. Afin d'apprécier l'évolution temporelle des PEM durant la SMTr, nous avons appliqué une autre analyse GLM sur les 3 groupes. Cette méthode a montré une évolution parabolique dans les 3 groupes (évolution avec le temps*temps). De plus, l'évolution était différente dans chaque groupe ($p=0.0001$). Lorsque nous avons comparé les groupes par une analyse GLM pairée, nous avons trouvé une différence entre les SS et les MO ($p=0.0001$) et entre les SS et les MA ($p=0.0001$). Les MO n'étaient pas différents des MA ($p=0.8871$). Nous avons finalement analysé la dernière réponse avec une autre étude GLM et avons trouvé une différence entre les groupes ($p=0.0007$) sans différence toutefois entre les MA et les MO.

Le test de Student réalisé sur les 3 réponses supplémentaires obtenues chez 10 sujets après le train de 20 stimulations afin de tester la durée de l'effet induit par la SMTr n'a pas montré de différence significative entre ces 3 réponses et la réponse initiale ($p>0.05$) quelque soit le groupe de sujets (SS, MO et MA).

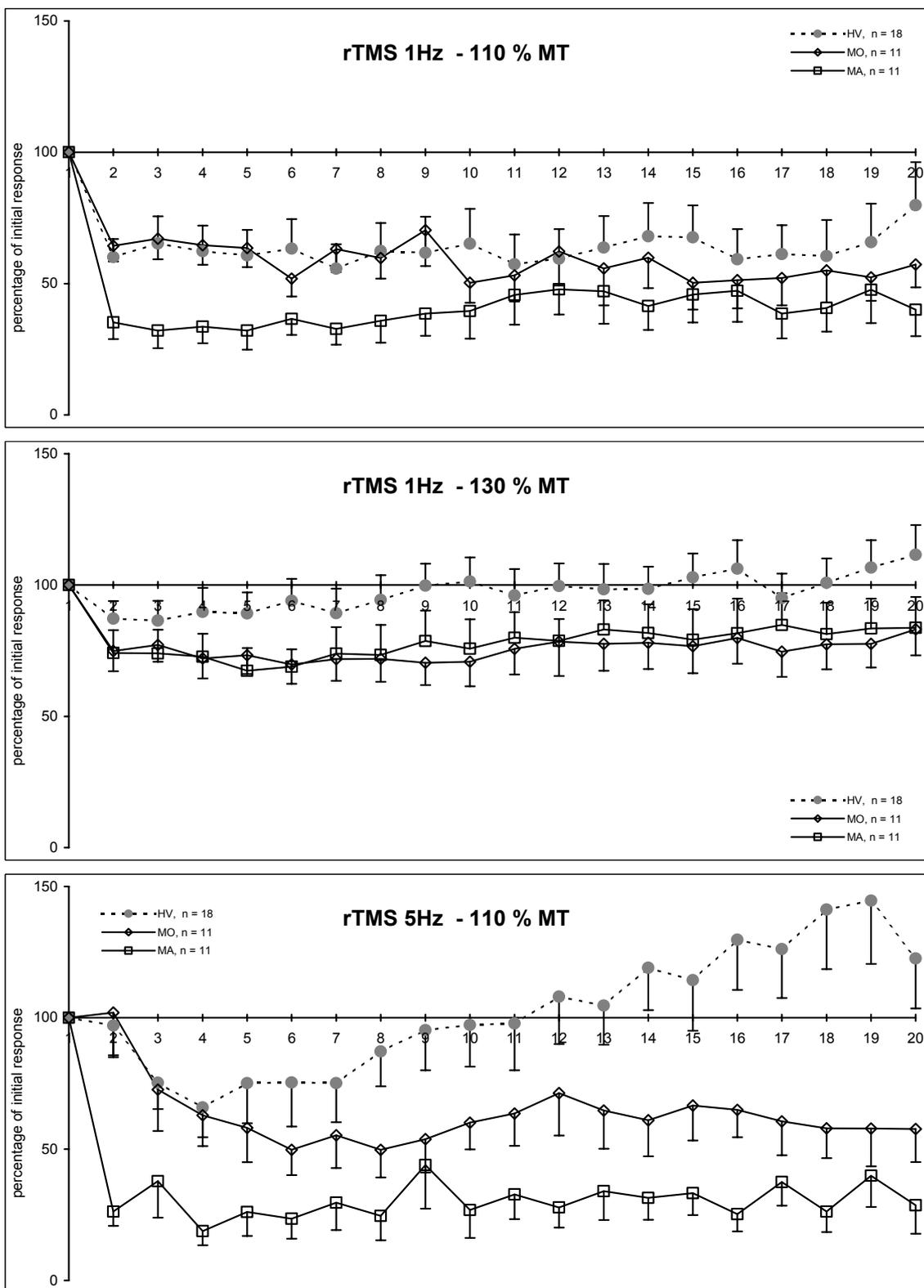
13.3.5. Stimulation électrique (tableau 1)

Nous n'avons pas trouvé de différence dans l'évolution des 20 PAMC pour les 2 fréquences dans l'ensemble des groupes (analyse GLM, $p>0.05$). Il n'y avait également pas de différences dans les mF/mM ainsi que les latences minimales moyennes des réponses F entre les groupes pour les 2 fréquences (test de Student, $p>0.05$).

Tableau 1. Amplitudes moyennes des 20 potentiels évoqués moteurs (PEM) consécutifs Durant la SMTr, amplitudes moyennes des 20 potentiels d'action musculaires composés (PAMC), latences minimales moyennes des réponses F et rapports des amplitudes moyennes des réponses F sur les amplitudes moyennes des PAMC (mF/mM) durant la stimulation électrique du nerf cubital pour les sujets sains (SS, n=18), les migraineux sans aura (MO, n=11) et avec aura (MA, n=11). Les PEM et les PAMC sont exprimés en fonction de la réponse initiale (1^{ère} réponse = 100%).

		Amplitudes moyennes des PEM durant le train de SMTr (20 stimuli)																			
Stimuli		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1 Hz SMTr - 110% SM																					
SS		100	60	65	62	61	63	56	62	62	65	57	59	64	68	68	59	61	61	66	80
MO		100	64	67	65	64	52	63	60	70	50	53	62	56	60	50	51	52	55	52	57
MA		100	35	32	34	32	37	33	36	39	40	46	48	47	41	46	47	39	41	48	40
1 Hz SMTr - 130% SM																					
SS		100	87	86	90	89	94	89	94	100	101	96	100	98	99	103	106	95	101	107	112
MO		100	75	77	72	73	70	72	72	70	71	76	78	78	78	77	80	75	77	78	83
MA		100	74	74	73	67	69	74	73	79	76	80	79	83	82	79	82	85	81	84	84
5 Hz SMTr - 110% SM																					
SS		100	97	75	66	75	75	75	87	95	97	98	108	105	119	114	130	126	141	145	123
MO		100	102	73	63	58	50	55	50	54	60	64	71	65	61	67	65	61	58	58	58
MA		100	26	38	19	26	23	30	25	44	27	33	28	34	31	33	25	38	26	40	29
		Amplitudes moyennes des PAMC durant le train électrique (20 stimuli)																			
Stimuli		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Stimulation cubitale - 1 Hz																					
SS		100	100	102	102	103	103	103	102	103	103	103	103	103	104	104	104	104	104	104	104
MO		100	100	101	101	101	103	103	102	103	103	103	104	105	105	104	105	104	105	104	105
MA		100	102	102	103	103	102	103	103	103	103	103	103	104	103	104	104	104	104	104	104
Stimulation cubitale - 5 Hz																					
SS		100	103	105	105	107	108	108	108	108	109	109	110	110	110	110	110	111	110	110	110
MO		100	106	107	110	109	110	109	110	112	112	113	113	114	114	114	114	116	116	116	115
MA		100	106	108	109	109	110	112	113	115	115	115	116	116	116	116	116	117	117	117	117
		Réponses F moyennes durant le train électrique (20 stimuli)																			
		Stimulation cubitale - 1 Hz										Stimulation cubitale - 5 Hz									
		mF/mM (%)					Latence minimale (ms)					mF/mM (%)					Latence minimale (ms)				
SS		2,3					30,2					4,3					30,3				
MO		2,1					30,8					4,6					31,1				
MA		2,3					28,1					3,6					28,1				

Figure 1. Représentation de l'évolution moyenne des 20 PEM consécutifs (\pm SE) durant la SMTr (=rTMS) chez les sujets sains (HV, n=18), les migraineux avec (MA, n=11) et sans aura (MO, n=11). Les PEM sont exprimés en fonction de la réponse initiale (1^{ère} réponse = 100%).



13.4. Discussion

On peut résumer nos résultats de la façon suivante. La SMTr à 1 Hz (intensité de stimulation fixée à 110% du SM) induit une diminution significative d'amplitude de la 2^{ème} réponse (soit une inhibition) dans tous les groupes, et plus particulièrement dans le groupe des MA. L'évolution au fil du train de SMTr montre une relative stabilité de l'amplitude des PEM chez les migraineux (valeurs d'environ 40-50% de la réponse initiale) alors que l'amplitude chez les SS tend à augmenter à la fin du train, sans revenir au niveau initial toutefois. La SMTr à 1 Hz et 130% du SM induit une diminution significative de l'amplitude de la 2^{ème} réponse chez les migraineux, alors que l'évolution de l'amplitude du PEM sur les 20 réponses ne montre pas de différence entre les groupes. Une inhibition en fin de train est seulement présente dans les 2 groupes de migraineux. Enfin, la SMTr à 5 Hz (110% du SM) provoque une diminution significative d'amplitude de la 2^{ème} réponse dans le groupe des MA uniquement, alors que l'évolution sur les 20 réponses diffère significativement entre les 2 groupes des migraineux d'une part et les sujets sains de l'autre. A la fin du train de 20 stimuli, il y a une inhibition chez les migraineux avec une tendance non significative pour une inhibition plus importante dans la MA. Au contraire, les dernières réponses chez les SS sont d'amplitude plus importante qu'au départ (entre 120-150%). Chez les 10 sujets testés 1, 3 et 5 secondes après la fin de la SMTr à 5 Hz, l'amplitude du PEM ne diffère plus de celle obtenue pour la 1^{ère} impulsion du train de 20 stimuli dans aucun des 3 groupes de sujets.

Si ce protocole expérimental est appliqué pour la première fois chez les sujets migraineux, des données comparatives sont disponibles chez l'homme normal mais, comme déjà signalé, les migraineux n'ont pas été systématiquement écartés des groupes de sujets considérés comme normaux. Ainsi Berardelli et al. (1998) ont démontré qu'une stimulation à 5 Hz (train de 20 impulsions, intensité fixée à 120% du seuil moteur ou SM) entraîne une progressive augmentation de taille du PEM (l'amplitude de la dernière réponse étant pratiquement le triple de celle de la réponse initiale, augmentation d'amplitude présente de manière importante dès le 2^{ème} PEM), corroborant les résultats de Pascual-Leone et al. (1994). Tings et al. (2005) ont trouvé des résultats fort similaires à 5 Hz (intensité de stimulation non précisée, fixée au-dessus du SM), tout comme Lorenzano et al. (2002) avec des trains de 10 stimuli (120% SM). Pascual-Leone et al. (1994) ont également étudié d'autres fréquences de stimulation. Ainsi, avec 1 Hz notamment, ils ont démontré l'absence d'effet significatif sur l'amplitude des PEM, avec toutefois un aspect de fluctuation cyclique pour des

intensités égales à 110% du SM, disparaissant avec des intensités plus hautes (130-150% du SM). Jennum et al. (1995) ont reproduits les résultats de Pascual-Leone avec 1 Hz, en montrant l'absence d'effet significatif. Ils ont de plus, testé la fréquence de 5 Hz (train de 9 impulsions seulement, intensité de 120% du SM) avec des résultats quelque peu différents de Pascual-Leone et al. (1994), Berardelli et al. (1998) et Tings et al. (2005). Ils ont ainsi trouvé des PEM inhibés par cette fréquence alternant avec des PEM d'amplitude plus importante que celle du PEM initial, résultat confirmé par la suite par Sommer et al. (2001). Ces derniers ont trouvé une augmentation progressive de l'amplitude des PEM déjà à une fréquence de 1 Hz, mais aussi avec 2 et 5 Hz (intensité de stimulation non précisée, fixée au-dessus du SM). Romeo et al. (2000) n'ont pas trouvé de modification de l'amplitude des PEM durant des trains de 20 stimuli à 1, 2, 3, 5, 10 et 15 Hz et à des intensités de 110 et 140% du SM. Arai et al. (2005) ont montré l'absence de changement significatif avec des trains de 20 stimuli à 1 Hz (intensité fixée à 105% du SM), alors que des trains à 3 Hz (20 stimuli, 105% du SM) entraînent une progressive augmentation d'amplitude du PEM. Globalement, il semble que la SMTr à 1 Hz n'entraîne pas de modification significative de l'amplitude des PEM, alors qu'une stimulation à 5 Hz provoque une augmentation de l'amplitude du PEM, facilitation visible dès le 2^{ème} stimuli. Remarquons cependant la relative hétérogénéité des résultats disponibles dans la littérature. Nos résultats chez les SS contrastent quelque peu avec ces données. Si nos résultats à 1 Hz et 130% du SM sont fort proches de ceux décrits ci-dessus, ceux à 1 Hz et 110% du SM et à 5 Hz s'en distinguent. Ainsi, nous trouvons une inhibition significative à 1 Hz (110% du SM) se maintenant durant tout le train. A 5 Hz, s'il existe également une inhibition au début du train, elle se normalise et même s'inverse sur la fin du train de 20 stimuli. Cette évolution en 2 phases durant un train à 5 Hz n'a jamais été décrite. Il faut cependant signaler la multiplicité dans les études publiées de protocoles différents, tant dans le nombre et la fréquence d'impulsions magnétiques délivrées, que le type de bobine ou de stimulateur magnétiques utilisés. Ceci peut sans doute expliquer une partie de l'hétérogénéité des résultats disponibles dans la littérature. Les conditions expérimentales peuvent également influencer les résultats. Citons notamment, la notion ou non de privation visuelle, les variations de l'excitabilité corticale durant le cycle menstruel, ...

Les études spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire ont montré des anomalies dans le cerveau des migraineux (voir chapitre 2.2.2). Ceux-ci ont un potentiel de phosphorylation moindre (métabolisme mitochondrial oxydatif) indiquant que les cellules cérébrales (mais également musculaires) ont une réserve d'énergie diminuée et sont donc moins à même de répondre à une dépense d'énergie importante. Ceci est plus marqué dans la

migraine avec aura. Il n'est pas exclu que nos résultats résultent, en partie du moins, de ce déficit énergétique mitochondrial, particulièrement dans le groupe des MA. La SMTr serait donc un stimulus suffisamment puissant à même de révéler les troubles métaboliques mitochondriaux. Il est cependant difficile de croire que le déficit énergétique modeste mis en évidence dans la migraine soit responsable d'un effondrement du PEM dès la 2ème stimulation de SMTr à 5Hz. De plus, une seconde à peine après le train de 20 stimuli à 5 Hz, l'amplitude du PEM est revenue à son niveau basal. Il est difficile d'imaginer dans ces conditions que les anomalies du métabolisme mitochondrial soient les principales responsables des anomalies constatées dans cette étude.

L'excitabilité du cortex moteur reflète l'excitabilité globale des voies motrices. Il semble donc bien qu'il faille trouver l'origine de la diminution d'amplitude du PEM observée pendant la SMTr au sein de modifications survenant dans ces voies motrices, soit le cortex moteur (neurones corticospinaux, interneurones inhibiteurs et excitateurs), les synapses cortico-spinales, les neurones moteurs ou la jonction neuro-musculaire et le muscle lui-même.

Kimura (1983) a démontré la stabilité des PAMC (ou présence d'un léger incrément, ce qui est également le cas dans notre étude) chez les sujets sains lors d'une stimulation électrique répétitive. Dans notre étude, les réponses musculaires obtenues par stimulation électrique du nerf cubital (PAMC) étant semblables et stables dans les 3 groupes de sujets, ni le muscle ni la jonction neuro-musculaire ne semblent impliqués. Signalons d'ailleurs qu'un protocole de stimulation périphérique similaire chez les migraineux (Ambrosini et al. 2001) a montré des résultats identiques aux nôtres.

Par ailleurs, depuis que l'on sait que la genèse des ondes F est influencée par la balance entre les potentiels post-synaptiques excitateurs et inhibiteurs des motoneurones spinaux, l'étude des amplitudes des ondes F est proposée afin d'étudier les changements de l'excitabilité motoneuronale (Fischer 1980, Fischer et al. 1994). Dans notre étude, les valeurs moyennes des latences minimales des ondes F ainsi que le rapport entre les amplitudes moyennes des ondes F et des CMAP sont similaires dans les 3 groupes de sujets pour les 2 fréquences de stimulation électriques utilisées. Ceci ne plaide donc pas pour une modification d'excitabilité des motoneurones spinaux; des études consacrées au réflexe H (Berardelli et al. 1998, Modugno et al. 2001, Touge et al. 2001) ayant par ailleurs abouti aux mêmes conclusions. Dès lors la réduction d'amplitude des PEM doit être attribuée à une diminution d'efficacité de la voie cortico-spinale, soit au niveau de la synapse cortico-motoneuronale, soit au sein du cortex moteur.

Arai et al. (2005) ont enregistré les PEM durant des trains de SMTr (20 stimuli à 3 Hz) ainsi que lors d'une stimulation au niveau du foramen magnum (technique décrite initialement par Ugawa et al. 1994). Ils ont montré que l'amplitude des PEM étaient modifiée par la SMTr mais non par la stimulation au niveau du foramen magnum, concluant que les modifications étaient induites au niveau cortical, et non sous-cortical. Il sembler néanmoins possible d'induire des modifications d'excitabilité au sein des voies corticospinales et même à un niveau spinal (Touge et al. 2001, Quartarone et al. 2005, Arai et al. 2005) mais seulement avec des trains prolongés (≥ 1500 stimuli) et d'intensité importante ($>$ seuil moteur obtenu lors d'une contraction musculaire).

Un autre argument en faveur d'un mécanisme cortical provient de la stimulation électrique transcrânienne (SET). Historiquement plus ancienne, la SET a été bien étudiée et il a été démontré qu'une stimulation de faible intensité délivrée sur le cortex moteur active préférentiellement le faisceau pyramidal. Ceci résulte en une volée descendante unique au sein du faisceau pyramidal, cette volée a été appelée onde D - pour directe (Day et al. 1987 et 1989, Hess et al. 1987, Patton et al. 2001). En augmentant l'intensité du stimulus électrique délivré, on engendre une activation indirecte des neurones pyramidaux. On met ainsi en évidence des séries d'ondes I – pour indirecte – suivant l'onde D. Des enregistrements épидурaux des volées descendantes au sein de la moelle épinière de patients humains conscients ont confirmé la similarité d'activation du cortex moteur par la SET chez l'homme et chez l'animal (Burke et al. 1993, Di Lazzaro et al. 1995). Le même type d'expérimentation a confirmé que la SMT du cortex moteur (au niveau de la représentation de la main) active préférentiellement les cellules pyramidales indirectement (activation transsynaptique) via des interneurones excitateurs (Day et al. 1987 et 1989). C'est la raison pour laquelle les réponses musculaires à la SMT ont en général une latence 1.5 à 2 ms plus longue que celles obtenues par la SET, ce délai additionnel reflétant la conduction dans les axones des interneurones excitateurs ainsi que la transmission synaptique. Cependant, en utilisant des intensités de stimulation plus importantes, ou en donnant une orientation latéro-médiale à la bobine de stimulation, il est possible d'évoquer dans les voies pyramidales une onde D (Di Lazzaro et al. 1998, Maertens de Noordhout 1998). Il reste difficile de savoir actuellement si la SMT active les cellules pyramidales via une voie bi- ou polysynaptique chez l'homme. Avec les intensités de stimulations utilisées dans ce travail de SMTr, il semble fort probable que nous ayons activé le faisceau pyramidal par le biais d'interneurones corticaux (Di Lazzaro et al. 2004). Berardelli et al. (1998) ont montré que l'amplitude des PEM se modifiait lors de la SMTr,

mais non pendant la SET, ce qui est un argument en faveur du rôle prépondérant des interneurons corticaux dans ce phénomène. Des travaux récents confirment que ces interneurons sont bien plus sensibles à la SMTr que les neurones pyramidaux (par exemple, Heide et al. 2006).

Avant de discuter du rôle de ces interneurons corticaux, l'on peut se poser la question du rôle de l'information sensorielle provenant de la contraction musculaire engendrée par la SMTr. En effet, la SMTr délivrée à une intensité supérieure au SM engendre une contraction musculaire et il se pourrait que ces contractions musculaires répétées modulent par un feedback sensoriel les effets de la SMTr. Maeda et al. (2000a) et Gangitano et al. (2002) notamment ont répondu à cette question en trouvant des effets similaires de la rTMS délivrée à une intensité supérieure et inférieure au SM (n'engendrant alors pas de contraction musculaire).

Il est connu actuellement que la SMT active des populations distinctes d'interneurons inhibiteurs et excitateurs (Ziemann et al. 1996), l'effet de la SMTr résultant en une sommation de l'activation de ces différentes populations neuronales. Le mécanisme sous-jacent à l'augmentation de l'amplitude des PEM avec une SMTr à 5 Hz est le plus probablement une diminution par la stimulation magnétique du seuil d'activation des interneurons corticaux excitateurs (Pascual-Leone et al. 1994, Berardelli et al. 1998, Di Lazzaro et al. 2002 et 2004) permettant ainsi le recrutement d'un plus grand nombre d'interneurons excitateurs. Le mécanisme par lequel la SMTr induit une augmentation de l'excitabilité corticale est vraisemblablement une potentiation synaptique à court terme (Sanes et Donoghue 2000, Ziemann et al. 2001), un phénomène dépendant principalement de l'augmentation de la libération de glutamate se fixant alors sur les récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (Malenka et Nicoll 1999). Cette théorie de potentiation synaptique a été renforcée par différentes modulations pharmacologiques (Inghilleri et al. 2004b avec différents anti-épileptiques, et Inghilleri et al. 2005 avec la lidocaïne). Les données manquent dans la littérature quant aux mécanismes à la base des modifications induites par un train de SMTr à basse fréquence (1 Hz) sur l'amplitude des PEM et ce, d'autant plus que les résultats semblent moins tranchés qu'avec des fréquences plus hautes. Comme détaillé plus haut, certains auteurs n'ont pas montré d'effet d'un train bref de SMTr à 1 Hz sur l'amplitude des PEM alors que d'autres ont montré une facilitation. Nos résultats avec la SMTr à 1 Hz chez les SS semblent plaider en faveur d'une activation préférentielle des interneurons inhibiteurs mais également confirmer l'hétérogénéité des résultats obtenus avec cette technique (Maeda et al.

2000b).

Pour expliquer les résultats obtenus dans notre population de migraineux, on peut s'en référer au concept de plasticité homéostatique qui fait référence aux mécanismes neuronaux maintenant l'excitabilité dans un intervalle physiologique normal. Ainsi par exemple, Siebner et al. (2004) ont démontré qu'un préconditionnement avec une stimulation électrique anodale transcrânienne à courant direct augmente l'excitabilité corticale qui est par la suite diminuée par une SMTr à 1 Hz, alors qu'une stimulation cathodale réduit l'excitabilité corticale qui est par contre augmentée par après par une SMTr à 1 Hz. Ce concept de plasticité homéostatique a également été illustré récemment (Daskalakis et al. 2006) dans une étude portant sur les effets de la SMTr sur l'inhibition corticale étudiée par la technique des stimuli pairés (Kujirai et al. 1993). Les résultats de cette étude suggèrent que la SMTr (plusieurs fréquences de stimulation utilisées) peut augmenter l'inhibition corticale mais principalement chez les sujets ayant un niveau de base d'inhibition réduit. Peu d'études se sont intéressées au niveau d'inhibition basal du cortex moteur des migraineux. Les études d'Afra et al. (1998) et de Werhahn et al. (2000) se sont penchées sur ce problème sans qu'il n'y ait de différence significative entre les migraineux et les sujets contrôles dans les différents paramètres étudiés (inhibition et facilitation intra-corticales). Signalons toutefois une tendance à avoir une inhibition corticale diminuée chez Afra et al. (1998) lors de l'utilisation d'intervalle entre les 2 stimuli à 3 et 5 msec. Récemment, Brighina et al. (2005) ont répété ce protocole de stimuli pairés et ont trouvé une diminution significative de l'inhibition corticale dans un groupe de migraineux avec aura (ils n'ont pas étudiés de migraineux sans aura). La présence d'une inhibition réduite du cortex moteur chez les migraineux, et donc d'une activation de base réduite des interneurons inhibiteurs, pourrait dès lors expliquer que ces interneurons soient plus excitable et préférentiellement recrutés par la SMTr. Tout comme dans le cortex visuel, le niveau d'excitabilité corticale de départ influence donc le profil de réponse face à la SMTr (voir chapitre 9.4).

Nous sommes cependant frappés par l'importance de l'inhibition obtenue chez les migraineux, surtout avec aura, avec la SMTr à 5 Hz, inhibition qui atteint vite un plancher semblable à celui retrouvé pour les potentiels évoqués visuels. Nous postulons dès lors qu'un déficit d'habituation pourrait aussi caractériser le fonctionnement des interneurons inhibiteurs corticaux dans la migraine. Afin de vérifier expérimentalement cette hypothèse, il est nécessaire de recourir à des modulations pharmacologiques permettant d'étudier séparément les interneurons excitateurs et inhibiteurs. Citons entre autres les agonistes des récepteurs de type A du GABA (acide γ -aminobutyrique) pouvant augmenter l'inhibition

corticale, et certains anti-épileptiques à même de moduler les interneurons excitateurs (voir Ziemann 2004 pour une revue exhaustive). Cette modulation de l'activité des interneurons devrait également permettre d'expliquer l'effet facilitateur paradoxal de la SMTr à 1 Hz sur le cortex moteur de migraineux avec aura démontré récemment par Brighina et al. 2005. Un autre moyen simple de moduler l'inhibition corticale (cortex moteur) semble être la privation visuelle. Ainsi, il a été démontré récemment (Leon-Sarmiento et al. 2005) que la privation visuelle (durant 30 minutes) diminue l'inhibition du cortex moteur en démasquant les connections occipito-frontales (neurones visuomoteurs). Ces connections sont soit cortico-corticales soit cortico-thalamo-corticales (Pandya & Kuypers 1969). Il existe également une autre technique permettant de diminuer l'inhibition corticale, à savoir l'hyperventilation (Sparing et al. 2006). Nous proposons donc dans le futur de refaire notre protocole de SMTr décrit dans ce chapitre en modifiant l'excitabilité corticale par la privation visuelle, l'hyperventilation et l'administration d'un agoniste des récepteurs de type A du GABA (benzodiazépine).

A la lumière de ces données récentes de la littérature, on peut spéculer que le niveau réduit de préactivation corticale au niveau visuel chez les migraineux entraîne une diminution de l'activation des interneurons corticaux inhibiteurs qui pourrait rendre le cortex visuel du migraineux proche de celui du sujet sain après une privation visuelle prolongée (Borojerdi et al. 2001). Cet état d'excitabilité intercritique pourrait démasquer ces connections occipito-frontales et diminuer l'activité des interneurons inhibiteur du cortex moteur, expliquant ainsi les résultats décrits dans ce chapitre.

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

Chapitre 14. Discussion générale

14.1. Synthèse de nos résultats

14.1.1. *Travaux sur le cortex visuel*

A notre connaissance, nous avons été les premiers à évaluer par une mesure objective, le potentiel évoqué visuel (PEV), l'influence de la stimulation magnétique répétitive (SMTr) sur l'excitabilité du cortex visuel.

Nos résultats démontrent que chez les sujets sains une fréquence basse de SMTr (1 Hz) réduit l'amplitude des 2 composantes du PEV (N1-P1 et P1-N2) dans le 1er bloc de 100 réponses moyennées, tout comme l'habituation, c.à.d. la diminution d'amplitude survenant normalement dans des blocs successifs pendant une stimulation ininterrompue. En revanche, après une SMTr à haute fréquence (10 Hz), il n'y a qu'une tendance non significative de diminution de l'amplitude de N1-P1 dans le 1er bloc sans effet notable sur l'habituation des PEV. Lorsque nous comparons les sujets sains qui ont perçu des phosphènes et qui ont été stimulés à une intensité égale à leur seuil de phosphènes (groupe 1) aux sujets n'ayant pas visualisé de phosphènes et ayant été stimulés à une intensité égale à 110% de leur seuil moteur (groupe 2), la seule différence est l'absence d'effet significatif à 1 Hz sur la composante P1-N2. Cela pourrait être dû au fait que les générateurs neuronaux des composantes du PEV ont des localisations anatomiques différentes mais aussi au fait que des intensités de stimulation différentes ont été utilisées.

Chez les migraineux, après SMTr à 10 Hz la potentiation des PEV est remplacée par une habituation, à l'exception de la composante P1-N2 dans la migraine sans aura où la potentiation s'est seulement significativement réduite sans se transformer en habituation. Comme la potentiation est abolie par une SMTr 'excitatrice' à 10 Hz, elle pourrait être la conséquence d'un état de préactivation corticale abaissé. Pour expliquer nos résultats, nous nous référons au modèle du 'plafond' (« ceiling effect » de Knott et Irwin 1973) décrit dans le chapitre 7.5. et nous devons confronter les résultats obtenus chez les migraineux à ceux obtenus chez les sujets sains. Chez les patients migraineux, le niveau de préactivation est abaissé, en quelque sorte proche du 'plancher', ce qui peut expliquer pourquoi la SMTr à 1 Hz est incapable de provoquer une diminution 'supplémentaire' de l'excitabilité corticale, et n'entraîne que des modifications non significatives du PEV. Chez les sujets sains, au contraire, le niveau de préactivation corticale est proche du 'plafond', ce

qui est corrélé à une habitude rapide des PEV et permet d'obtenir un effet dépressif robuste de la SMTr à 1 Hz (voir chapitre 7). Les résultats contrastés des sujets sains et des migraineux, et le léger effet inhibiteur « paradoxal » de la stimulation à 10 Hz chez les sujets normaux, donnent à penser que le niveau de préactivation corticale peut lui-même influencer la réponse à la SMTr, en plus des autres paramètres connus que sont la fréquence, l'intensité et la durée de stimulation.

Dans notre étude chez les sujets sains, la SMTr à 1 Hz modifie le PEV de respectivement 23 et 33 minutes, avec un effet plus marqué 9 et 15 minutes qu'immédiatement après la stimulation. Par contre, les effets de la stimulation à 10 Hz chez les migraineux ne durent globalement pas plus de 9 minutes.

Malgré une grande variabilité inter-individuelle, les changements induits par la SMTr sont reproductibles à des intervalles de plusieurs mois chez le même individu (10 sujets sains testés). Les modifications des PEV induites par la SMTr peuvent donc être utilisées comme une mesure fiable de la réactivité du cortex visuel et peuvent être utilisées comme marqueurs dans des études physiologiques ou pharmacologiques du cerveau, à condition que chaque individu soit pris comme son propre contrôle.

Nous avons également démontré, pour la première fois, que la SMTr délivrée quotidiennement durant 5 jours consécutifs sur le cortex occipital a un effet cumulatif sur l'excitabilité du cortex visuel chez les sujets sains et la plupart des sujets migraineux testés (8 sujets dans chaque groupe). L'effet dure plusieurs semaines chez 50% des sujets sains, mais seulement quelques heures chez la plupart des migraineux, à l'exception de 2 sujets qui ont présenté un effet persistant respectivement de 2 et 7 jours. Aucun sujet sain de notre étude n'a présenté une crise de migraine après la SMTr, jusqu'à un délai d'un an, et ce malgré l'induction et la persistance pendant plusieurs semaines d'une 'déshabitude'. Ceci démontre que le déficit d'habitude dans le traitement cortical des informations sensorielles n'est pas à lui seul une condition suffisante pour activer le système trigémino-vasculaire et déclencher des céphalées migraineuses. D'autres anomalies fonctionnelles doivent y être associées, comme par exemple une insuffisance du métabolisme énergétique mitochondrial, ce qui est le cas chez les migraineux. Chez ces derniers, précisément, l'effet de la SMTr à 10 Hz qui normalise l'habitude, est trop bref pour pouvoir tirer la moindre conclusion quant à son éventuel effet prophylactique sur la survenue de crises.

14.1.2. Travaux sur le cortex moteur

Vu l'existence de résultats contradictoires dans la littérature suite à l'utilisation de la SMT sur le cortex moteur également, nous avons étudié la réponse du cortex moteur à une stimulation magnétique répétitive afin de mieux cerner le profil d'excitabilité des interneurons corticaux. Nous avons choisi comme paradigme expérimental l'évolution de la taille des potentiels évoqués moteurs (PEM) produits par des séries (de 20 stimuli) de stimulations magnétiques délivrées à des intensités et fréquences différentes (1 et 5 Hz à 110% du seuil moteur ou SM, et 1 Hz à 130% du SM).

Nos résultats peuvent se résumer de la façon suivante. La SMTr à 1 Hz (intensité de stimulation fixée à 110% du seuil moteur) induit une diminution significative d'amplitude de la 2^{ème} réponse (soit une inhibition) dans tous les groupes, et plus particulièrement dans le groupe des migraineux avec aura (MA). L'évolution au fil du train de SMTr montre une relative stabilité de l'amplitude des PEM chez les migraineux (valeurs d'environ 40-50% de la réponse initiale) alors que l'amplitude chez les sujets sains tend à augmenter à la fin du train, sans revenir au niveau initial toutefois. La SMTr à 1 Hz et 130% du SM induit une diminution significative de l'amplitude de la 2^{ème} réponse chez les migraineux, alors que l'évolution de l'amplitude du PEM sur les 20 réponses ne montre pas de différence entre les groupes. Une inhibition en fin de train est seulement présente dans les 2 groupes de migraineux. Enfin, la SMTr à 5 Hz (110% du SM) provoque une diminution significative d'amplitude de la 2^{ème} réponse dans le groupe des MA uniquement, alors que l'évolution sur les 20 réponses diffère significativement entre les 2 groupes des migraineux d'une part et les sujets sains de l'autre. A la fin du train de 20 stimuli, il y a une inhibition chez les migraineux avec une tendance non significative pour une inhibition plus importante dans la MA. Au contraire, les dernières réponses chez les sujets sains sont d'amplitude plus importante qu'au départ (entre 120-150%). L'effet induit par la SMTr ne dure que l'espace du train de stimuli.

Les mécanismes à la base de ces modifications d'amplitude des PEM siègent dans le cortex moteur et plus particulièrement au niveau des interneurons corticaux. Nous formulons l'hypothèse d'une activation plus importante par la SMTr des interneurons inhibiteurs corticaux dans le groupe de migraineux par un mécanisme de plasticité homéostatique qui se base sur des mécanismes neuronaux maintenant l'excitabilité dans un intervalle physiologique normal. Une inhibition corticale (cortex moteur) diminuée chez les migraineux peut expliquer l'activation préférentielle des interneurons inhibiteurs par la SMTr, quelle que soit la

fréquence ou l'intensité de stimulation. Tout comme dans le cortex visuel, le niveau d'excitabilité corticale de départ semble influencer le profil de réponse face à la SMTr.

14.2. Perspectives

Afin d'avancer précisément dans la recherche d'une explication de nos résultats avec la *SMTr du cortex moteur* chez les migraineux, il est nécessaire de recourir à des expérimentations complémentaires visant à modifier l'excitabilité des interneurons inhibiteurs et à étudier alors leur profil de réponse face à la SMTr. Nous avons donc planifié d'appliquer le protocole de SMTr décrit dans cette thèse avant et après modification de l'excitabilité corticale par l'administration d'un agoniste des récepteurs de type A du GABA (cette technique permet d'augmenter l'inhibition corticale) et par une hyperventilation ou une privation visuelle durant 60 minutes (ces deux techniques permettent de diminuer l'inhibition corticale).

Sur un plan physiopathologique, de nouveaux paradigmes expérimentaux sont actuellement développés dans le domaine de la SMT. Citons notamment l'utilisation de stimulations couplées (intervalle très bref entre les deux stimuli) délivrées de façon répétée. Suivant l'intervalle entre les deux chocs pairés ainsi que la fréquence de stimulation, une augmentation (Thickbroom et al. 2006) ou une diminution (Khedr et al. 2004) de la taille des potentiels évoqués moteurs ont été décrites. Une autre approche réside en l'exploitation d'une nouvelle technique de SMTr, la « theta burst » stimulation (Huang et al. 2004 et 2005), qui permet de stimuler, avec un nouveau type de stimulateur magnétique, à de plus hautes fréquences (50 Hz) et durant une durée brève. Ceci augmente fortement la durée d'action des effets de la stimulation magnétique. Il a ainsi été démontré qu'une stimulation à basse fréquence pendant une dizaine de secondes peut avoir des effets significatifs durant une heure après le stimulus conditionnant (Huang et al. 2005). Enfin, un autre paradigme en cours d'évaluation consiste à conditionner le cortex étudié par un train de SMTr ('priming' stimulation) avant l'expérimentation par la SMT proprement dite (Iyer et al. 2003, Daskalakis et al. 2006). Cette technique se rapproche du conditionnement par stimulation électrique transcrânienne à courant direct (Siebner et al. 2004). Nous projetons de l'utiliser dans nos études futures pour moduler l'excitabilité des interneurons corticaux avant d'analyser l'évolution des PEM durant un train court de SMTr.

Les potentialités thérapeutiques éventuelles de la SMTr dans la migraine méritent d'être explorées. Toutefois, à cause de la brièveté des effets observés dans notre travail chez les migraineux la SMTr ne pourrait être utilisée dans le traitement prophylactique que si une modification des paramètres de stimulation permet d'en prolonger les effets ou si son application ponctuelle peut se limiter à la prévention de crises migraineuses « prévisibles », comme par exemple les crises cataméniales.

Comme énoncé plus haut, il serait potentiellement possible d'obtenir des effets prolongés en modifiant le protocole de SMTr, principalement en augmentant le nombre d'impulsions magnétiques délivrées à la fréquence de 10 Hz (Peinemann et al. 2004), ou encore en modifiant la fréquence, par exemple en passant à 20 Hz, même s'il n'existe aucune donnée sur les effets à long terme de SMTr à des fréquences de stimulation aussi élevées.

La SMTr pourrait être utilisée en traitement préventif ponctuel, par exemple chez les migraineuses souffrant d'une migraine menstruelle (crise dont l'apparition est 'prévisible') ou encore, à titre expérimental pour une meilleure compréhension de la physiopathologie, dans les crises provoquées par l'administration de nitroglycérine. Rappelons que la nitroglycérine (glycéryl trinitrate, NTG), un donneur de monoxyde d'azote (NO), est capable d'induire des crises de migraine chez les migraineux (Sicuteri et al. 1987, Buzzi et al. 2003). Après l'administration de NTG chez les migraineux deux céphalées successives sont induites. La première, aspécifique, survient rapidement après l'administration de NTG et disparaît en 1 à 2 heures. Elle est provoquée par un effet vasodilatateur du NO et survient aussi bien chez les migraineux que chez les sujets sains. Par contre, la 2^{de} céphalée, apparaissant 4 à 6 heures après l'administration de NTG, ne se voit que chez les migraineux. De plus, elle a toutes les caractéristiques de la céphalée migraineuse, tant par ses caractéristiques sémiologiques que par sa durée. Son mécanisme d'induction n'est pas bien connu. Elle pourrait résulter d'un effet central du NO sur diverses zones cérébrales connues pour jouer un rôle pathogénique dans la migraine (tronc cérébral et cortex). Nous avons nous-même entamé un projet expérimental visant à étudier la capacité de la SMTr à 1 Hz de prévenir des crises induites par la nitroglycérine. Malheureusement, l'incidence de crises induites par NTG administrée en sublingual (1.2 mg) a été trop faible (<50%) pour mener ce projet à bien (données personnelles). Notre expérience contraste avec celle de Sances et al. (2004) qui ont pu déclencher une crise de migraine sans aura chez près de 80% de leurs patients après administration de 0.9 mg de NTG en sublingual.

Signalons qu'une présentation récente à la Société Américaine de Céphalées (22 juin 2006, Los Angeles) suggère la possibilité d'interrompre des crises de migraine avec ou sans

aura en utilisant une brève séance de SMTr (Mohammad et al. présentation orale). Le patient reçoit un appareil de stimulation magnétique portable conçu spécialement à cet effet et a comme consigne de l'utiliser dès l'apparition de l'aura ou de la céphalée. Sur les 43 patients testés, 74% ont eu une disparition ou une nette amélioration de la céphalée après 2 heures, contre 45% des personnes ayant utilisé un placebo. Cette étude est prometteuse mais nécessite confirmation ainsi qu'une évaluation des coûts. Les auteurs expliquent leurs résultats par une inhibition du phénomène de spreading depression initiatrice de la crise de migraine avec aura. Une étude multicentrique comprenant plus de 200 patients est d'ores et déjà programmée en 2007 aux Etats-Unis.

Les différentes hypothèses formulées ci-dessus se basent sur une stimulation magnétique délivrée au niveau du cortex visuel. Une alternative pourrait s'envisager dans un sous-groupe de migraineux avec migraine chronicisée par un abus en antalgiques (céphalées par abus en antalgiques ou CAA). Nous avons en effet exploré récemment quelles aires encéphaliques pourraient être impliquées dans le processus de chronicisation des céphalées par la surconsommation d'antalgiques (Fumal et al. 2006b). Pour cela, nous avons utilisé la tomographie par émission de positons au 18-fluoro-deoxyglucose (FDG-TEP) et avons scanné 16 migraineux souffrant de CAA avant et 3 semaines après le sevrage médicamenteux et nous avons comparé les niveaux de consommation de glucose à ceux d'une population de 68 sujets sains. Les résultats montrent que différentes aires appartenant à la 'neuromatrice de la douleur' sont hypométaboliques en cas de CAA, mais se normalisent après sevrage médicamenteux. En revanche, le cortex orbito-frontal médial dont le métabolisme est aussi diminué avant le sevrage devient encore plus hypométabolique après le sevrage. Le vermis cérébelleux est la seule région hypermétabolique et se normalise après sevrage. Nous n'avons par ailleurs pas détecté d'anomalies métaboliques dans le tronc cérébral. L'hypométabolisme persistant du cortex orbito-frontal est bien connu après sevrage prolongé dans les assuétudes aux amphétamines, à la cocaïne ou à l'alcool (Volkow et al. 2004). Il pourrait être génétiquement déterminé et/ou favorisé par la surconsommation de substances, puisque, dans notre étude, il est plus prononcé pour les antalgiques combinés que pour les antalgiques simples. Il pourrait prédisposer des sous-groupes de migraineux à entrer dans le cercle vicieux de l'abus médicamenteux, mais aussi à récidiver après le sevrage. Le cortex orbitofrontal joue, en effet, un rôle déterminant dans le comportement compulsif, la prise de décision et les assuétudes. Dans ces conditions, on peut postuler qu'une normalisation de cet hypométabolisme orbitofrontal, par exemple par la SMTr, pourrait diminuer le risque de récurrence. En théorie, cette zone est d'un accès difficile à la stimulation magnétique directe à

l'heure actuelle. Toutefois, la SMTr exerce également des effets à distance du site de stimulation comme démontré par de nombreuses études combinant la SMTr et l'imagerie fonctionnelle. Ainsi, nous avons retrouvé 3 études mentionnant des modifications de débit du cortex orbitofrontal suite à une stimulation du cortex moteur (Conca et al. 2002, Nadeau et al. 2002, Hayashi et al. 2004) ainsi qu'une étude consacrée à une stimulation directe du cortex orbitofrontal (Schutter & van Honk 2006), suggérant que la possibilité technique existe et qu'elle mériterait de faire l'objet d'une étude clinique dans un groupe de CAA.

Enfin, la stimulation électrique transcrânienne à courant direct (transcranial direct current stimulation ou tDCS) semble également une alternative non invasive thérapeutique potentielle intéressante (Priori 2003), car elle est capable de modifier durablement l'excitabilité du cortex sous-jacent. Nous collaborons actuellement avec le service de Neurophysiologie de l'Université de Göttingen (Prof W. Paulus) afin de tenter de reproduire nos résultats obtenus avec la SMTr sur les PEV de migraineux et sujets sains en utilisant la tDCS. Nos premiers résultats indiquent une absence d'effet de la tDCS anodale et cathodale sur l'habituation des PEV de sujets sains. L'expérimentation chez les migraineux est en cours. Il se pourrait que les paramètres de stimulation électrique que nous avons utilisé chez les sujets sains soient trop faibles et que nous n'ayons pu recruter que les plus superficiels des interneurons inhibiteurs corticaux (Priori et al. 1998). De même, il est possible que nous ayons utilisé un contraste d'échiquier (servant de stimulus visuel pour l'obtention des PEV) trop important ce qui peut entraîner une saturation des neurones du cortex visuel. Ce projet, toujours en cours, montre que la SMT et la tDCS sont des techniques complémentaires de par leur mécanisme d'action différent. Nous projetons de compléter ce projet en modifiant les paramètres de stimulation électrique ainsi qu'en diminuant le contraste de l'échiquier de stimulation.

Pour terminer, n'oublions pas les contributions de la SMT et de la SMTr dans l'étude physiopathologique de nombreuses maladies neurologiques et, pour certaines d'entre elles, dans des essais thérapeutiques. Les techniques de stimulation magnétique restent dès lors des outils pleins d'avenir pour la recherche clinique, en particulier dans les céphalées, comme l'atteste notamment notre cas clinique de HaNDL (voir chapitre 12). Par ailleurs, elles n'ont pas encore été appliquées dans d'autres aires corticales, comme le cortex somesthésique qui est également impliqué dans le dysfonctionnement cortical caractérisant les migraines (Coppola et al. 2005).

REFERENCES

- Áfra J, Cecchini AP, De Pasqua V, Albert A, Schoenen J. Visual evoked potentials during long periods of pattern reversal stimulation in migraine. *Brain* 1998a; 121:233–241.
- Áfra J, Mascia A, Gerard P, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann Neurol* 1998b;44:209-215.
- Áfra J, Proietti Cecchini A, Sándor PS, Schoenen J. Comparison of visual and auditory evoked cortical potentials in migraine patients between attacks. *Clin Neurophysiol* 2000a;111:1124–1129.
- Áfra J, Ambrosini A, Genicot R, Albert A, Schoenen J. Influence of colours on habituation of visual evoked potentials in patients with migraine with aura and in healthy volunteers. *Headache* 2000b;40:36–40.
- 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;128:932-939.
- Aguggia M, Zibetti M, Febbraro A, Mutani R. Transcranial magnetic stimulation in migraine with aura: further evidence of occipital cortex hyperexcitability. *Cephalalgia* 1999;19:465.
- Aloisi P, Marrelli A, Porto C, Tozzi E, Cerone G. Visual evoked potentials and serum magnesium levels in juvenile migraine patients. *Headache* 1997; 37:383–385.
- Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell A, Eberle L. Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;74:458-462.
- Ambrosini A, De Pasqua V, Áfra J, Sándor PS, Schoenen J. Reduced gating of middle-latency auditory evoked potentials (P50) in migraine patients: another indication of abnormal sensory processing? *Neurosci Lett* 2001;306:132–134.
- Ambrosini A, Garreffa G, Colonnese C, Maraviglia B, Schoenen J, Pierelli F. Cerebellar myo-inositol concentrations are increased in migraine with aura on 1H-NMR spectroscopy: a possible indication of altered Ca²⁺ homeostasis. *Cephalalgia* 2003;23:574.
- Ambrosini A, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Neuromuscular transmission in migraine: a single fiber EMG study in clinical subgroups. *Neurology* 2001a; 56:1038-1043.
- Ambrosini A, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Neuromuscular transmission in migraine patients with prolonged aura. Another suggestion of the possible involvement of P/Q Ca²⁺ channels in common forms of migraine? *Acta Neurol Belg* 2001b; 101:166-170.
- Ambrosini A, Pierelli F, Schoenen J. Acetazolamide acts on neuromuscular transmission abnormalities found in some migraineurs. *Cephalalgia* 2003; 23:75-78.
- Ambrosini A, Rossi P, De Pasqua V, Pierelli F, Schoenen J. Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. *Brain* 2003;126:2009-2015.
- American Electroencephalographic Society guidelines on evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 1994;11:40-73.
- Antal A, Arlt S, Nitsche M, Chadaide Z, Paulus W. Higher variability of phosphene thresholds in migraineurs than in controls: a consecutive transcranial magnetic stimulation study. *Cephalalgia* 2006:865-870.
- Arai N, Okabe S, Furubayashi T, Terao Y, Yuasa K, Ugawa Y. Comparison between short train,

monophasic and biphasic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2005;116:605-613.

- Arbab MA, Wiklund L, Svendgaard NA. Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience* 1986;19:695-708.
- Athwal BS, Lennox GG. Acetazolamide responsiveness in familial hemiplegic migraine. *Ann Neurol* 1996; 40:820-821.
- Aubertin A, Fabre-Thorpe M, Fabre N, Geraud G. Fast visual categorization and speed of processing in migraine. *C R Acad Sci III* 1999;322:695-704.
- Aurora SK, Ahmad BK, Welch KM, Bhardhwaj P, Ramadan NM. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology* 1998;50:1111-1114.
- Aurora SK, al-Sayeed F, Welch KM. The cortical silent period is shortened in migraine with aura. *Cephalalgia* 1999;19:708-712.
- Aurora SK, Barrodale P, Chronicle EP, Mulleners WM. Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness. *Headache* 2005;45:546-552.
- Aurora SK, Welch KM, Al-Sayed F. The threshold for phosphenes is lower in migraine. *Cephalalgia* 2003;23:258-263.
- Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 2006;59:652-661.
- Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001; 357: 1016–1017.
- Barbiroli B, Montagna P, Cortelli P, Martinelli T, Sacquegna T, Zaniol P, Lugaesi E. Complicated migraine studied by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Cephalalgia* 1990;10 :263–272.
- Barbiroli B, Montagna P, Funicello R, Iotti S, Monari L, Pierangeli G, Zaniol Z, Lugaesi E. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by ³¹P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology* 1992;42:1209–1214.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;2:1106-1107.
- Bartleson JD, Swanson JW, Whisnant JP. A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Neurology* 1981; 31:1257-1262.
- Battelli L, Black KR, Wray SH. Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. *Neurology* 2002;58:1066-1069.
- Battistini S, Stenirri S, Piatti M, Gelfi C, Righetti PG, Rocchi, Giannini F, Battistini N, Guazzi GC, Ferrarri M, Carrera P. A new CACNA1A gene mutation in acetazolamide-responsive familial hemiplegic migraine and ataxia. *Neurology* 1999; 53:38-43.
- Baumer T, Lange R, Liepert J, Weiller C, Siebner HR, Rothwell JC, Munchau A. Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage* 2003;20:550-560.
- Beckers G, Zeki S. The consequences of inactivating areas V1 and V5 on visual motion perception. *Brain* 1995;118:49-60.
- Belmaker B, Fitzgerald P, George MS, Lisanby SH, Pascual-Leone A, Schlaepfer TE, Wassermann E.

Managing the risks of repetitive transcranial stimulation. *CNS Spectr* 2003;8:489.

- Benna P, Bianco C, Costa P, Piazza D, Bergamasco B. Visual evoked potentials and brainstem auditory evoked potentials in migraine and transient ischemic attacks. *Cephalalgia* 1985; 5:53–58.
- Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Currà A, Gilio F, Modugno N, Manfredi M. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res* 1998;122:79-84.
- Berg MJ, Williams LS. The transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis. *Neurology* 1995; 45:1648-1654.
- Bettucci D, Cantello R, Gianelli M, Naldi P, Mutani R. Menstrual migraine without aura: cortical excitability to magnetic stimulation. *Headache* 1992;32:345-347.
- Birbaumer N, Elbert T, Canavan AG, Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiol Rev* 1990;70:1–41.
- Böcker KB, Timsit-Berthier M, Schoenen J, Brunia CH. Contingent negative variation in migraine. *Headache* 1990;30:604–609.
- Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Bohotin C, Schoenen J. Excitability of visual V1-V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: a reappraisal using a figure-of-eight coil. *Cephalalgia* 2003;23:264-70.
- Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Gérard P, Bohotin C, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain* 2002;125:912-922. (Bohotin V et Fumal A ont contribué de manière égale à ce travail)
- Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002;8:136-42.
- Borojerdj B, Bushara KO, Corwell B, Immisch I, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cereb Cortex* 2000a;10: 529-534.
- Borojerdj B, Prager A, Muellbacher W, Cohen LG. Reduction of human visual cortex excitability using 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2000b;54:1529-1531.
- Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE, Tepley N, Welch KM. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 2001;50:582-587.
- Brandt SA, Brocke J, Rörich S, Ploner CJ, Villringer A, Meyer BU. *In vivo* assessment of human visual system connectivity with transcranial electrical stimulation during functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2005;14:366-375.
- Brasil-Neto JP, de Araujo DP, Teixeira WA, Araujo VP, Boechat-Barros R. Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation: lack of additional benefit with prolonged treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:21-25.
- Brighina F, Giglia G, Scalia S, Francolini M, Palermo A, Fierro B. Facilitatory effects of 1 Hz rTMS in motor cortex of patients affected by migraine with aura. *Exp Br Res* 2005;161:34-38.
- Brighina F, Piazza A, Daniele O, Fierro B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2002;145:177-181.
- Brighina F, Piazza A, Vitello G, Aloisio A, Palermo A, Daniele O, Fierro B. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci* 2004;227:67-71.

- Brinciotti M, Guidetti V, Matricardi M, Cortesi F. Responsiveness of the visual system in childhood migraine studied by means of PEVs. *Cephalalgia* 1986; 6:183–185.
- Burke D, Hicks R, Gandevia SC, Stephen J, Woodforth I, Crawford M. Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Physiol* 1993;470:383–393.
- Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004;55:19-26.
- Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000a;123:1703-1709.
- Burstein R, Yarnitski D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000b;47:614-624.
- Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol* 1998;79:964-982.
- Buzzi MG, Tassorelli C, Nappi G. Peripheral and central activation of trigeminal pain pathways in migraine: data from experimental animal models. *Cephalalgia* 2003;23 Suppl 1:1-4. Erratum in: *Cephalalgia* 2003;23:483.
- Caminero AB, Pareja JA, Arpa J, Vivancos F, Palomo F, Coya J. Migrainous syndrome with CSF pleocytosis. SPECT findings. *Headache* 1997; 37:511-515.
- Cao Y, Aurora SK, Nagesh V, Patel SC, Welch KM. Functional MRI-BOLD of brainstem structures during visually triggered migraine. *Neurology* 2002;59:72-78.
- Cao Y, Welsch KM, Aurora SK, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999;56:548-554.
- Chapman KM, Szczygielski BI, Toth C, Woolfenden A, Robinson G, Snutch TP, Spacey SD. Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis: a calcium channelopathy? Clinical description of 10 cases and genetic analysis of the familial hemiplegic migraine gene CACNA1A. *Headache* 2003; 43:892-895.
- Chayasirisobhon S. Somatosensory evoked potentials in acute migraine with sensory aura. *Clin Electroencephalogr* 1995;26:65–69.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997a;48:1398-1403.
- Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997b; 105: 415-21.
- Chen R. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 2000; Suppl. 9: S26-S32.
- Chronicle E, Mulleners W. Might migraine damage the brain? *Cephalalgia* 1994;14:415-418.
- Chronicle E, Pearson A, Mulleners W. Objective assessment of cortical excitability in migraine with and without aura. *Cephalalgia* 2006;26:801-808.
- Chronicle EP, Wilkins AJ, Coleston DM. Thresholds for detection of a target against a background grating suggest visual dysfunction in migraine with aura but not migraine without aura. *Cephalalgia* 1995;15:117-122.

- Ciganek L. Cortical potentials in man evoked by photic stimulation. *Revue Neurologique (Paris)* 1958;99:194-196.
- Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;75:350-357.
- Coleston DM, Chronicle E, Ruddock KH, Kennard C. Precortical dysfunction of spatial and temporal visual processing in migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1208-1211.
- Conca A, Peschina W, Konig P, Fritzsche H, Hausmann A. Effect of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on regional cerebral blood flow and regional cerebral glucose uptake in drug treatment-resistant depressives. A brief report. *Neuropsychobiology* 2002;45:27-31.
- Connolly JF, Gawel M, Rose FC. Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potential. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:464-467.
- Coppola G, Vandenheede M, Di Clemente L, Ambrosini A, Fumal A, De Pasqua V, Schoenen J. Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain* 2005;128:98-103.
- Corthout E, Uttl B, Ziemann U, Cowey A, Hallett M. Two periods of processing in the (circum) striate visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 1999;37:137-145.
- Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30:83-90.
- Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, Ostergaard L, Sanchez del Rio M, Lee EJ, Rosen BR, Moskowitz MA. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* 1998;43:25-31.
- Cutrer M, Moskowitz MA. Physiopathologie de la migraine. In : Bousser MG, Ducros A, Massiou H, editors. Paris: Doin 2005; p65-76.
- Daskalakis ZJ, Moller B, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res* 2006;174:403-412.
- Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989;412:449-473.
- Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Maertens de Noordhout A, Nakashima K, Shannon K, Marsden CD. Delay in the execution of voluntary movement by electrical or magnetic brain stimulation in intact man. *Brain* 1989;112:649-663.
- Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Dick JP, Cowan JM, Berardelli A, Marsden CD. Motor cortex stimulation in intact man. 2. Multiple descending volleys. *Brain* 1987;110:1191-1209.
- De Fusco M, Marconi R, Silvestri L et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Gen* 2003; 33: 192-196.
- de Tommaso M, Sciruicchio V, Tota P, Megna M, Guido M, Genco S, Puca FM. Somatosensory evoked potentials in migraine. *Funct Neurol* 1997; 12:77-82.
- Delvaux V, Alagona G, Gerard P, De Pasqua V, Pennisi G, de Noordhout AM. Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. *Clin*

Neurophysiol 2003;114:1217-1225.

- Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Brainstem and hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks : a PET study. *Cephalalgia* 2004;24:782.
- Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Géraud G. Posterior cortical hypoperfusion during spontaneous attacks of migraine without aura: a PET study. *Cephalalgia* 2005;25:859.
- Di Lazzaro LV, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Manzone P, Tonali P, Rothwell JC. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol (Lond)* 1998;508:625-634.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Berardelli A, Mazzone P, Insola A, Pilato F, Saturno E, Di Leone M, Tonali PA, Rothwell JC. Direct demonstration of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2002;144:549–553
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Plato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, Rothwell JC. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 2004;115:255-266.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Direct recordings of descending volleys after transcranial magnetic and electric motor cortex stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;51:120–126.
- Di Russo F, Martinez A, Sereno MI, Pitzalis S, Hillyard SA. Cortical sources of the early components of the visual evoked potentials. *Human Brain Mapping* 2002;15:95-111.
- Di Russo F, Pitzalis S, Spitoni G, Aprile T, Patria F, Spinelli D, Hillyard SA. Identification of the neural sources of the pattern-reversal PEV. *Neuroimage* 2005;24:874-886.
- Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux E, Biskup S, Ferrari MD, Herzog J, van den Maagdenberg AM, Pusch M, Strom TM. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005;366:371-377.
- Dichgans M, Herzog J, Freilinger T, Wilke M, Auer DP. 1H-MRS alterations in the cerebellum of patients with familial hemiplegic migraine type 1. *Neurology* 2005;64:608-613.
- Diener HC, Scholz E, Dichgans J, Gerber WD, Jack A, Bille A, Niederberger U. Central effects of drugs used in migraine prophylaxis evaluated by visual evoked potentials. *Ann Neurol* 1989; 25:125–130.
- Diener HC; RPR100893 Study Group. RPR100893, a substance-P antagonist, is not effective in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2003;23:183-185.
- Drake ME, Pakalnis A, Hietter SA, Padamadan H. Visual and auditory evoked potentials in migraine. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1990; 30:77–81.
- Drake ME, Pakalnis A, Padamadan H. Long-latency auditory event related potentials in migraine. *Headache* 1989;29:239–241.
- Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in headache. *Eur J Neurol* 1998;5:329-341.
- Enomoto H, Ugawa Y, Hanajima R, Yuasa K, Mochizuki H, Terao Y, Shiio Y, Furubayashi T, Iwata NK, Kanazawa I. Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2001;112:2154-2158.
- Epstein CM, Lah JJ, Meador K, Weissman JD, Gaitan LE, Dihenia B. Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. *Neurology* 1996;47:1590-1593.

- Evers S, Bauer B, Grotemeyer KH, Kurlemann G, Husstedt IW. Event related potentials (P300) in primary headache in childhood and adolescence. *J Child Neurol* 1998;13:322–326.
- Evers S, Bauer B, Suhr B, Husstedt IW, Grotemeyer KH. Cognitive processing in primary headache: a study of event-related potentials. *Neurology* 1997;48:108–113.
- Evers S, Quibeldey F, Grotemeyer KH, Suhr B, Husstedt IW. Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval. *Cephalalgia* 1999;19:485–491.
- Ferrari MD, Saxena PR. On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. *Cephalalgia* 1993;13:151-65.
- Fierro B, Piazza A, Brighina F, La Bua V, Buffa D, Oliveri M. Modulation of intracortical inhibition induced by low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2001;138:452-457.
- Fierro B, Ricci R, Piazza A, Scalia S, Giglia G, Vitello G, Brighina F. 1 Hz rTMS enhances extrastriate cortex activity in migraine: evidence of a reduced inhibition? *Neurology* 2003;61:1446-1448.
- Firenze C, Del Gatto F, Mazzotta G, Gallai V. Somatosensory-evoked potential study in headache patients. *Cephalalgia* 1988;8:157–162.
- Fischer MA, Hoffen B, Hultman C. Normative F wave values and the number of recorded F waves. *Muscle Nerve* 1994;17:1185-1189.
- Fisher MA. Relative change with contraction in the central excitability state of the tibialis anterior and calf muscles. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1980;43:243-247.
- Fregni F, Thome-Souza S, Berman F, Marcolin MA, Herzog A, Pascual-Leone A, Valente KD. Antiepileptic Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Cortical Malformations: An EEG and Clinical Study. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005;83:57-62.
- Fuentes B, Diez-Tejedor E, Frank A. Syndrome of headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis: a spreading depression mechanism? The role of SPECT. *Headache* 1998a; 38:324.
- Fuentes B, Diez-Tejedor E, Pascual J, Coya J, Quirce R. Cerebral blood flow changes in pseudomigraine with pleocytosis analysed by single photon emission computed tomography. A spreading depression mechanism. *Cephalalgia* 1998b; 18:570-573.
- Fuhr P, Agostino R, Hallet M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalog Clin Neurophysiol* 1991; 81:257-262.
- Fumal A, Bohotin V, Vandenneede M, Seidel L, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Motor and phosphene thresholds to transcranial magnetic stimuli: a reproducibility study. *Acta Neurologica Belgica* 2002a;102:171-175.
- Fumal A, Bohotin V, Vandenneede M, Gérard P, Gérardy PY, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Rapid amplitude decrease of motor evoked potentials (MEP) during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in migraine: a consequence of abnormal neuronal excitability, reduced energy reserve or both? *Cephalalgia* 2002b;22:577.
- Fumal A, Bohotin V, Vandenneede M, Schoenen J. Transcranial magnetic stimulation in migraine: a review of facts and controversies. *Acta Neurologica Belgica* 2003a;103:144-154.
- Fumal A, Bohotin V, Vandenneede M, Seidel L, De Pasqua V, De Noordhout AM, Schoenen J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials: new insights in healthy subjects.

Experimental Brain Research 2003b;150:332-340.

- Fumal A, Coppola G, Bohotin V, Gérardy PY, Seidel L, Donneau A-F, Vandenheede M, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Induction of long-lasting changes of visual cortex excitability by daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulations (rTMS) in healthy volunteers and migraine patients. *Cephalalgia* 2006a;26:143-149.
- Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, Boly M, Bohotin V, Vandenheede M, Coppola G, Salmon E, Kupers R, Schoenen J. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006b;129:543-550.
- Fumal A, Schoenen J. La génétique des migraines : des canaux ioniques aux polymorphismes de nucléotides. *Rev Med Liège* 2004 ;59:367-77.
- Fumal A, Vandenheede M, Coppola G, Di Clemente L, Jacquart J, Gérard P, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. The syndrome of transient headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL): electrophysiological findings suggesting a migrainous pathophysiology. *Cephalalgia* 2005;25:754-758.
- Gangitano M, Valero-Cabre A, Tormos JM, Mottaghy FM, Romero JR, Pascual-Leone A. Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1249-1257.
- Gekeler F, Holtmannspötter M, Straube A, Klopstock T. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging during the aura of pseudomigraine with temporary neurologic symptoms and lymphocytic pleocytosis. *Headache* 2002; 42:294-296.
- George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*. 1995;6:1853-1856.
- Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallet M, Cohen LG. Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. *Brain* 1997;120:1587-1602.
- Gerschlagler W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 2001;57:449-455.
- Gerwig M, Kastrup O, Meyer BU, Niehaus L. Evaluation of cortical excitability by motor and phosphene thresholds in transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 2003;215:75-78.
- Gerwig M, Niehaus L, Kastrup O, Stude P, Diener HC. Visual cortex excitability in migraine evaluated by single and paired magnetic stimuli. *Headache* 2005;45:1394-1399.
- Gilchrist JM (coordinator). Single-fiber EMG reference values: a collaborative effort. Report from the Ad Hoc Committee of the AAEM Special Interest Group on Single Fiber EMG. *Muscle Nerve* 1992;15:151-161.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988;23:193-196.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990;28:183-187.
- Goadsby PJ, Edvinsson L. Joint 1994 Wolff Award Presentation. Peripheral and central trigeminovascular activation in cat is blocked by the serotonin (5HT)-1D receptor agonist 311C90. *Headache* 1994;34:394-399.

- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-270.
- Goadsby PJ. Migraine pathophysiology. *Headache* 2005;45 (Suppl 1):S14-S24.
- Göbel H, Krapat S, Ensink FB, Soyka D. Comparison of contingent negative variation between migraine interval and migraine attack before and after treatment with sumatriptan. *Headache* 1993;33:570–572.
- Göbel H, Petersen-Braun M, Soyka D. Headache in Germany. A nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. In: Olesen J, editor. *Headache classification and epidemiology*. New York; Raven Press 1994:255-261.
- Golla FL, Winter AL. Analysis of cerebral responses to flicker in patients complaining of episodic headache. *Electroencephalogr Clin* 1959;11:539-549.
- Gómez-Aranda F, Canadillas F, Marti-Massó JF, Diez-Tejedor E, Serrano PJ, Leira R, Gracia M, Pascual J. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain* 1997; 120:1105-1113.
- Guérit JM. *Les potentiels évoqués*. Ed. Masson, 3ème édition, Paris; 1998.
- Gunaydin S, Soysal A, Atay T, Arpaci N. Motor and occipital cortex excitability in migraine patients. *Can J Neurol Sci* 2006;33:63-67.
- Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, BERPohl D, Jin H, Wang X, Rosenberg GA, Lo EH, Moskowitz MA. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest* 2004;113:1447-1455.
- Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4687-4692.
- Hallett M, Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Sole J. Repetitive transcranial magnetic stimulation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999;Suppl 52:105–113.
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000;406:147-150.
- Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1972;1:982-985.
- Hay KM, Mortimer MJ, Barker DC, Debney LM, Good PA. 1044 women with migraine: the effect of environmental stimuli. *Headache* 1994;34:166-168.
- Hayashi T, Ohnishi T, Okabe S, Teramoto N, Nonaka Y, Watabe H, Imabayashi E, Ohta Y, Jino H, Ejima N, Sawada T, Iida H, Matsuda H, Ugawa Y. Long-term effect of motor cortical repetitive transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol* 2004;56:77-85. Erratum in: *Ann Neurol* 2004;56:311.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:1–96.
- Hegerl U, Juckel G, Schmidt LG, Rommelspacher H. Serotonergic ethanol effects and auditory evoked dipole activity in alcoholic and healthy subjects. *Psychiatry Res* 1996;63:47–55.
- Hegerl U, Juckel G. Auditory evoked dipole source activity: indicator of central serotonergic dysfunction in psychiatric patients? *Pharmacopsychiatry* 1994;27:75–78.
- Hegerl U, Juckel G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central

serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry* 1993;33:173–187.

- Heide G, Witte O, Ziemann U. Physiology of modulation of motor cortex excitability by low-frequency suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2006;171:26-34.
- Hess CW, Mills KR, Murray NM, Schriefer TN. Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1987;22:744–752.
- Hess CW, Mills KR, Murray NM. Measurement of central motor conduction in multiple sclerosis by magnetic brain stimulation. *Lancet* 1986;2:355-358.
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201-206.
- Huang YZ, Rothwell JC. The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1069-1075.
- Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, Connor HE, Oxford AW. The pharmacology of the novel 5-HT₁-like receptor agonist, GR43175. *Cephalalgia* 1989;9 Suppl 9:23-33.
- Iadarola MJ, Berman KF, Zeffiro TA, Byas-Smith MG, Gracely RH, Max MB, Bennett GJ. Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET. *Brain* 1998; 121: 931-947.
- Inghilleri M, Conte A, Curra A, Frasca V, Lorenzano C, Berardelli A. Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans. *Clin Neurophysiol* 2004a;115:1063-1068.
- Inghilleri M, Conte A, Frasca V, Curra A, Gilio F, Manfredi M, Berardelli A. Antiepileptic drugs and cortical excitability: a study with repetitive transcranial stimulation. *Exp Brain Res* 2004b;154:488–493.
- Inghilleri M, Conte A, Frasca V, Gilio F, Lorenzano C, Berardelli A. Synaptic potentiation induced by rTMS: effect of lidocaine infusion. *Exp Brain Res* 2005;163:114-117.
- International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl 7): 1-96.
- Isler H, Clifford Rose F. General aspects of the headache: historical background. *The Headache*, 2nd edition. Eds: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, 1-7.
- Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2003;23:10867–10872.
- Jaquet C. Joyce et Rabelais. Paris: Didier, 1972. Source: Sainéan L. La langue de Rabelais. Paris: E. de Boccard, 1922:342.
- Jeffreys DA, Axford JG. Source locations of pattern-specific component of human visual evoked potentials. I. Component of striate cortical origin. *Exp Brain Res* 1972a;16:1-21.
- Jeffreys DA, Axford JG. Source locations of pattern-specific component of human visual evoked potentials. II. Component of extrastriate cortical origin. *Exp Brain Res* 1972b;22-40.
- Jennum J, Winkel H, Fuglsang-Frederiksen A. Repetitive magnetic stimulation and motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;97:96-101.
- Juckel G, Csepe V, Molnar M, Hegerl U, Karmos G. Intensity dependence of auditory evoked potentials in behaving cats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;100:527–537.
- Juckel G, Molnar M, Hegerl U, Csepe V, Karmos G. Auditory evoked potentials as indicator of brain serotonergic activity – first evidence in behaving cats. *Biol Psychiatry* 1997;41:1181–1195.
- Judit A, Sándor P, Schoenen J. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical

potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia* 2000;20:714–719.

- Kammer T, Beck S, Erb M, Grodd W. The influence of current direction on phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2001;112:2015-2021.
- Kandel ER. Cellular mechanisms of learning and biological basis of individuality. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM eds. *Principles of Neurol Science*. New York: Elsevier:1992;1009-1031.
- Kappler J, Mohr S, Steinmetz H. Cerebral vasomotor changes in the transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL). *Headache* 1997; 37:516-518.
- Kastner S, Demmer I, Ziemann U. Transient visual field defects induced by transcranial magnetic stimulation over human occipital pole. *Exp Brain Res* 1998;118:19-26.
- Katsarava Z, Lehnerdt G, Duda B, Ellrich J, Diener HC, Kaube H. Sensitization of trigeminal nociception specific for migraine but not pain of sinusitis. *Neurology* 2002;59:1450-1453.
- Kennard C, Gawel M, Rudolph ND, Rose FC. Visual evoked potentials in migraine subjects. *Res Clin Stud Headache* 1978; 6:73–80.
- Kerr FW. Central relationships of trigeminal and cervical primary afferents in the spinal cord and medulla. *Brain Res* 1972;43:561-572.
- Khalil NM, Legg NJ, Anderson DJ. Long term decline of P100 amplitude in migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:507–511.
- Khedr EM, Gilio F, Rothwell J. Effects of low frequency and low intensity repetitive paired pulse stimulation of the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1259-1263.
- Kimura J. F-wave velocity in the central segment of median and ulnar nerves: a study in normal subjects and in patients with Charcot-Marie Tooth disease. *Neurology* 1974;24:73-80.
- Kimura J. Techniques of repetitive stimulation. In: Kimura J, editor. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerves and Muscles: Principles and Practice*. Davis, Philadelphia, 1983:195-200.
- Klein E, Kolsky Y, Puyerosky M, Koren D, Chistyakov A, Feinsod M. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1451-1454.
- Knight Y. Brainstem modulation of caudal trigeminal nucleus: a model for understanding migraine biology and future drug targets. *Headache Currents* 2005;2:108-118.
- Knott JR, Irwin DA. Anxiety, stress and the contingent negative variation. *Arch Gen Psychiatry* 1973;29:538–541.
- Kochar K, Srivastava T, Maurya RK, Jain R, Aggarwal P. Visual evoked potential & brainstem auditory evoked potentials in acute attack & after the attack of migraine. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2002;42:175-179.
- Kosslyn SM, Pascual-Leone A, Felician O, Camposano S, Keenan JP, Thompson WL, Ganis G, Sukel KE, Alpert NM. The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science* 1999;284:167-170.
- Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J Psychiatr Pract* 2002;8:270-275.
- Kraig RP, Nicholson C. Extracellular ionic variations during spreading depression. *Neurosciences* 1978;3:1045-1059.

- Kropp P, Gerber WD. Contingent negative variation – findings and perspectives in migraine. *Cephalalgia* 1993;13:33–36.
- Kropp P, Gerber WD. Contingent negative variation during migraine attack and interval: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack. *Cephalalgia* 1995;15:123–128.
- Kropp P, Gerber WD. Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neurosci Lett* 1998;257:73–76.
- Kropp P, Siniatchkin M, Stephani U, Gerber WD. Migraine – evidence for a disturbance of cerebral maturation in man? *Neurosci Lett* 1999; 276:181–184.
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-519.
- Kupers RC, Gybels JM, Gjedde A. Positron emission tomography study of a chronic pain patient successfully treated with somatosensory thalamic stimulation. *Pain* 2000; 87: 295-302.
- Lahat E, Barr J, Barzilai A, Cohen H, Berkovitch M. Visual evoked potentials in the diagnosis of headache before 5 years of age. *Eur J Pediatr* 1999; 158:892–895.
- Lahat E, Nadir E, Barr J, Eshel G, Aladjem M, Bistritze T. Visual evoked potentials: a diagnostic test for migraine headache in children. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39:85–87.
- Lai CW, Dean P, Ziegler DK, Hassanein RS. Clinical and electrophysiological responses to dietary challenge in migraineurs. *Headache* 1989; 29:180–186.
- Lang E, Kaltenhauser M, Neundorfer B, Seidler S. Hyperexcitability of the primary somatosensory cortex in migraine—a magnetoencephalographic study. *Brain* 2004;127:2459-2469.
- Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry (Chicago)* 1941;46:331.
- Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994;117:199-210.
- Lauritzen M. Spreading depression and migraine. *Pathol Biol (Paris)* 1992;40:332-337.
- Leao AP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-390.
- Lehtonen JB. Visual evoked cortical potentials for single flashes and flickering light in migraine. *Headache* 1974;14:1–12.
- Leon-Sarmiento F, Bara-Jimenez W, Wassermann EM. Visual deprivation effects on human motor cortex excitability. *Neurosci Lett* 2005;389:17-20.
- Liu-Chen LY, Gillespie SA, Norregaard TV, Moskowitz MA. Co-localization of retrogradely transported wheat germ agglutinin and the putative neurotransmitter substance P within trigeminal ganglion cells projecting to cat middle cerebral artery. *J Comp Neurol* 1984;225:187-192.
- Liveing Edward. *On Megrim, Sick-headache, and Some Allied Disorders: A Contribution to the Pathology of Nervestorms*. London: J. and A. Churchill, 1873.
- Lodi R, Montagna P, Soriani S, Iotti S, Arnaldi C, Cortelli P, Pierangeli G, Patuelli A, Zaniol P, Barbiroli B. Deficit of brain and skeletal muscle bioenergetics and low brain magnesium in juvenile migraine: An in vivo ³¹P magnetic resonance spectroscopy interictal study. *Pediatr Res* 1997;42:866–871.
- Logi F, Bonfiglio L, Orlandi G, Bonanni E, Iudice A, Sartucci F. Asymmetric scalp distribution of pattern visual evoked potentials during interictal phases in migraine. *Acta Neurol Scand* 2001;104:301-307.

- Lorenzano C, Gilio F, Inghilleri M, Conte A, Fofi L, Manfredi M, Berardelli A. Spread of electrical activity at cortical level after repetitive magnetic stimulation in normal subjects. *Exp Brain Res* 2002;147:186-192.
- Maccabee PJ, Amassian VE, Cracco RQ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle LP, Zemon V. Magnetic coil stimulation of human visual cortex: studies of perception. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1991;43:111-120.
- MacLean C, Appenzeller O, Cordaro JT, Rhodes J. Flash evoked potentials in migraine. *Headache* 1975; 14:193–198.
- Macri MA, Garreffa G, Giove F, Ambrosini A, Guardati M, Pierelli F, Schoenen J, Colonnese C, Maraviglia B. Cerebellar metabolite alterations detected in vivo by proton MR spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 2003;21:1201-1206.
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000a;111:800-805.
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 2000b;133:425-430.
- Maertens de Noordhout A, Pepin JL, Schoenen J, Delwaide PJ. Percutaneous magnetic stimulation of the motor cortex in migraine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:110-115.
- Maertens de Noordhout A, Rapisarda G, Bogacz D, Gérard P, De Pasqua V, Delwaide PJ. Corticomotoneuronal synaptic connections in normal man: an electrophysiological study. *Brain* 1999;122:1327-1340.
- Maertens de Noordhout A, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Delwaide PJ, Marsden CD. La stimulation percutanée électrique et magnétique du cortex moteur chez l'homme. Aspects physiologiques. *Rev Neurol* 1989 ;145 :1-15.
- Maertens de Noordhout A, Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Marsden CD. Percutaneous electrical stimulation of lumbosacral roots in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:174-181.
- Maertens de Noordhout A, Timsit-Berthier M, Timsit M, Schoenen J. Contingent negative variation in headache. *Ann Neurol* 1986;19:78–80.
- Maertens de Noordhout A, Timsit-Berthier M, Timsit M, Schoenen J. Effects of beta blockade on contingent negative variation in migraine. *Ann Neurol* 1986;6:229-233.
- Maertens de Noordhout A. Applications of cortical magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 1998;28:9-30.
- Malenka RC, Nicoll RA. Long-term potentiation—a decade of progress? *Science* 1999;285:1870–1874.
- Marcus DA, Soso MJ. Migraine and stripe-induced visual discomfort. *Arch Neurol* 1989;46:1129-1132.
- Mariani E, Moschini V, Pastorino G, Rizzi F, Severgnini A, Tiengo M. Pattern-reversal visual evoked potentials and EEG correlations in common migraine patients. *Headache* 1988; 28:269–271.
- Mariani E, Moschini V, Pastorino GC, Rizzi F, Severgnini A, Tiengo M. Pattern reversal visual evoked potentials (PEV-PR) in migraine subjects with visual aura. *Headache* 1990; 30:435–438.
- Mariano da Silva H, Magis D, Balteau E, Coppola G, Maquet P, Schoenen J. Proton MRS findings in migraine patients during visual stimulation. *Cephalalgia* 2005;25:1195-1196.
- Marlowe N. Somatosensory evoked potentials and headache: a further examination of the central theory. *J Psychosom Res* 1995;39:119–131.

- May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:115-127.
- Mazzotta G, Alberti A, Santucci A, Gallai V. The event-related potential P300 during headache-free period and spontaneous attack in adult headache sufferers. *Headache* 1995;35:210–215.
- McKay DR, Ridding MC, Thompson PD, Miles MS. Induction of persistent changes in the organisation of the motor cortex. *Exp Br Res* 2002;143:342-349.
- Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980;285:227.
- Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Ann Neurol* 1990;28: 597–613.
- Meyer B-U, Diehl R, Steinmetz H, Britton TC, Benecke R. Magnetic stimuli applied over motor and visual cortex : influence of coil position and field polarity on motor responses, phosphenes, and eye movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;43:121-134.
- Misawa S, Kuwabara S, Shibuya K, Mamada K, Hattori T. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for epilepsy partialis continua due to cortical dysplasia. *J Neurol Sci* 2005;234:37-39.
- Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon CD, Filipovic SR, Bestman S, Berardelli A, Rothwell JC. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res* 2001;140:453-459.
- Montagna P, Cortelli P, Monari L, Pierangeli G, Parchi G, Lodi R, Iotti S, Frassinetti C, Zaniol P, Barbiroli B. ³¹P-magnetic resonance spectroscopy in migraine without aura. *Neurology* 1994;44:666–669.
- Montagna P, Zucconi M, Zappia M, Liguori R. Somatosensory evoked potentials in migraine and tension headache. *Headache* 1985;25:115.
- Moskowitz MA, Cutrer FM. SUMATRIPTAN: a receptor-targeted treatment for migraine. *Annu Rev Med* 1993;44:145-154.
- Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993;3:1045-1059.
- Moskowitz MA. Basic mechanisms in vascular headache. *Neurol Clin* 1990;8:801-815.
- Mottaghy FM, Keller CE, Gangitano M, Ly J, Thall M, Parker JA, Pascual-Leone A. Correlation of cerebral blood flow and treatments effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry Research Neuroimaging* 2002;115:1-14.
- Mulder EJ, Linssen WWH, Passchier J, de Geus EJ. Interictal and postictal contingent negative variation in migraine without aura. *Headache* 2001;41:72–78.
- Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW. Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache* 2001a;41:565-572.
- Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW. Suppression of perception in migraine: evidence for reduced inhibition in the visual cortex. *Neurology* 2001b;56:178-183.
- Mulleners WM, Chronicle EP, Vredeveld JW, Koehler PJ. Visual cortex excitability in migraine before and after valproate prophylaxis: a pilot study using SMT. *Eur J Neurol* 2002;9:35-40.
- Munchau A, Bloem BR, Irlbacher K, Trimble MR, Rothwell JC. Functional connectivity of human premotor

and motor cortex explored with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2002;22:554-561.

- Nadeau SE, McCoy KJ, Crucian GP, Greer RA, Rossi F, Bowers D, Goodman WK, Heilman KM, Triggs WJ. Cerebral blood flow changes in depressed patients after treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation: evidence of individual variability. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2002;15:159-175.
- Nagel-Leiby S, Welch KM, D'Andrea G, Grunfeld S, Brown E. Event-related slow potentials and associated catecholamine function in migraine. *Cephalalgia* 1990;10:317-329.
- Obrenovitch TP, Urenjak J, Wang M. Nitric oxide formation during cortical spreading depression is critical for rapid subsequent recovery of ionic homeostasis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:680-688.
- Oelkers R, Grosser K, Lang E, Geisslinger G, Kobal G, Brune K, Lotsch J. Visual evoked potentials in migraine patients: alterations depend on pattern spatial frequency. *Brain* 1999;122:1147-1155.
- Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM; BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104-1110.
- Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol*. 1981;9:344-352.
- Olesen J. Cerebral and extracranial circulatory disturbances in migraine: pathophysiological implications. *Cerebrovascular and brain. Metab Rev* 1991;3:1-28.
- Ozkul Y, Bozlar S. Effects of fluoxetine on habituation of pattern reversal visually evoked potentials in migraine prophylaxis. *Headache* 2002;42:582-587.
- Ozkul Y, Uckardes A. Median nerve somatosensory evoked potentials in migraine. *Eur J Neurol* 2002;9:227-232.
- Palmer JE, Chronicle EP, Rolan P, Mulleners WM. Cortical hyperexcitability is cortical under-inhibition: evidence from a novel functional test of migraine patients. *Cephalalgia* 2000;20:525-532.
- Palmer JE, Chronicle EP. Cognitive processing in migraine: a failure to find facilitation in patients with aura. *Cephalalgia* 1998;18:125-132.
- Pandya DN, Kuypers HGJM. Cortico-cortical connections in the rhesus monkey. *Brain Res* 1969; 13:13-36.
- Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1991;41:697-702.
- Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994a;117:847-858.
- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. II. Shortening of choice reaction time and movement time with subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 1994b;44:892-898.
- Patton HD, Amassian VE. Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 2001;345-363.
- Peiglou-Harmoussi S, Fawcett PRW, Howel D, Barwick DB. F-responses: a study of frequency, shape and amplitude characteristics in healthy control subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1159-1164.
- Peinemann A, Lehner C, Mentschel C, Münchau A, Conrad B, Siebner HR. Subthreshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the human primary motor cortex reduces intracortical paired-pulse

inhibition. *Neurosci Letters* 2000;296:21-24.

- Peinemann A, Reimer B, Loer C, Quartarone A, Munchau A, Conrad B, Siebner HR. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive SMT to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:1519-1526.
- Podoshin L, Ben-David J, Pratt H, Fradis M, Sharf B, Weller B, Wajsbort J, Zellinger M. Auditory brainstem evoked potentials in patients with migraine. *Headache* 1987;27:27–29.
- Polich J, Ehlers CL, Dalessio DJ. Pattern-shift visual evoked responses and EEG in migraine. *Headache* 1986;26:451–456.
- Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 1998;9:2257–2260.
- Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol* 2003;114:589-595.
- Proietti-Cecchini A, Áfra J, Schoenen J. Intensity dependence of the cortical auditory evoked potentials as a surrogate marker of central nervous system serotonin transmission in man: demonstration of a central effect for the 5HT1B/1D agonist zolmitriptan (311C90, Zomig). *Cephalalgia* 1997;17:849-854.
- Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Morgante F, Sant'angelo A, Battaglia F, Messina C, Siebner HR, Girlanda P. Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2005;161:114-124.
- Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, Morgante F, Sant'Angelo A, Romano M, Crupi D, Girlanda P, Rothwell JC, Siebner HR. Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain* 2005;128:1943-1950.
- Rachid F, Bertschy G. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years. *Neurophysiol Clin* 2006;36:157-83.
- Ranck JB. Which elements are stimulated in electrical stimulation of the mammalian central nervous system: a review. *Brain Res* 1975;98:417-440.
- Raudino F. Visual evoked potential in patients with migraine. *Headache* 1988; 28:531–533.
- Reutens DC, Berkovic SF, Macdonnel RA, Bladin PF. Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical hyperexcitability by anticonvulsivants. *Ann Neurol* 1993;34:351-355.
- Richey ET, Kooi KA, Waggoner RW. Visually evoked responses in migraine. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1966; 21:23–27.
- Rizzo PA, Pierelli F, Pozzessere G, Fattapposta F, Sanarelli L, Morocutti C. Pain, anxiety, and contingent negative variation: a clinical and pharmacological study. *Biol Psychiatry* 1985;20:1297–1302.
- Romeo S, Gilio F, Pedace F, Ozkaynak S, Inghilleri M, Manfredi M, Berardelli A. Changes in the cortical silent period after repetitive magnetic stimulation of cortical motor areas. *Exp Brain Res* 2000;135:504-510.
- Romero JF, Ansel D, Spring R, Gangitano M, Pascual-Leone P. Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2002;113:101-107.
- Roon KI, Sándor PS, Schoonman GG, Lamers FPL, Schoenen J, Ferrari MD, van Dijk JG. The use of auditory evoked potentials in the assessment of central nervous system effects of antimigraine drugs. *Cephalalgia* 1999;19:880–886.

- Roth BJ, Saypol JM, Hallet M, Cohen LG. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81:47-56.
- Rothwell JC, Hallet M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. In: *Recommendations for the practise of clinical neurophysiology: guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology (EEG Suppl 52)*, G Deuschl, A Eisen (eds), 1999,97-103.
- Sacquegna T, Lodi R, De Carolis P, Tinuper P, Cortelli P, Zaniol P, Funicello R, Montagna P, Barbiroli B. Brain energy metabolism studied by ³¹P-MR spectroscopy in a case of migraine with prolonged aura. *Acta Neurol Scand* 1992;86:376-380.
- Sances G, Tassorelli C, Pucci E, Ghiotto N, Sandrini G, Nappi G. Reliability of the nitroglycerin provocative test in the diagnosis of neurovascular headaches. *Cephalalgia* 2004;24:110-119.
- Sanchez del Rio M, Bakker D, Wu O, Agosti R, Mitsikostas DD, Ostergaard L, Wells WA, Rosen BR, Sorensen G, Moskowitz MA, Cutrer FM. Perfusion weighted imaging during migraine: spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia* 1999;19:701-707.
- Sand T, Vingen JV. Visual long-latency auditory and brainstem auditory evoked potentials in migraine: relation to pattern size, stimulus intensity, sound and light discomfort thresholds and pre-attack state. *Cephalalgia* 2000; 20:804-820.
- Sándor PS, Áfra J, Proietti-Cecchini A, Albert A, Schoenen J. Familial influences on cortical evoked potentials in migraine. *Neuroreport* 1999a;10:1235-1238
- Sándor PS, Roon KI, Ferrari MD, van Dijk JG, Schoenen J. The repeatability of the intensity dependence of cortical auditory evoked potentials (IDAP) in the assessment of cortical information processing. *Cephalalgia* 1999b;19:873-880.
- Sándor PS, Dydak U, Schoenen J, Kollias S, Hess K, Boesiger P, Agosti RM. Multi-voxel magnetic resonance spectroscopy during prolonged visual stimulation in subgroups of migraine with aura. *Cephalalgia* 2005;25:507-518.
- Sanes JN, Donoughue JP. Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:393-415.
- Sappey-Marinié D, Galabrese G, Fein G, Hugg JW, Biggins C, Weiner MW. Effect of photic stimulation on human visual cortex lactate and phosphates using ¹H and ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Met* 1992;12:584-592
- Sarchielli P, Tarducci R, Presciutti O, Gobbi G, Pelliccioli GP, Stipa G, Alberti A, Capocchi G. Functional ¹H-MRS findings in migraine patients with and without aura assessed interictally. *Neuroimage* 2005;24:1025-1031.
- Schoenen J, Ambrosini A, Sándor P, Maertens de Noordhout A. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clin Neurophysiol* 2003;114:955-972.
- Schoenen J, Jamart B, Delwaide PJ. Electroencephalographic mapping in migraine during the critical and intercritical periods. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1987;17:289-299.
- Schoenen J, Maertens A, Timsit-Berthier, Timsit M. Contingent negative variation (CNV) as a diagnostic and physiopathologic tool in headache patients. In: Rose FC, editor. *Migraine. Clinical and research advances*. Basel: Karger, 1985a. p. 17-25.
- Schoenen J, Timsit-Berthier M, Timsit M. Correlations between contingent negative variation and plasma

levels of catecholamines in headache patients. *Cephalalgia* 1985b;5(Suppl. 1):480.

- Schoenen J, Timsit-Berthier M. Contingent negative variation: methods and potential interest in headache. *Cephalalgia* 1993;13:28–32.
- Schoenen J, Wang W, Albert A, Delwaide PJ. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *Eur J Neurol* 1995; 2:115–122.
- Schoenen J. Abnormal cortical information processing between migraine attacks. In: Sandler M, Ferrari M, Harnett S, editors. *Migraine: pharmacology and genetics*. London: Altman 1996; 233–253.
- Schoenen J. Cortical electrophysiology in migraine and possible pathogenetic implications. *Clin Neurosci* 1998;5:10–17.
- Schoenen J. Epidémiologie et impact de la migraine. *Cahiers de Médecine du Travail* 1995;XXXII:203-204.
- Schoenen J. Pathogenesis of migraine: the biobehavioural and hypoxia theories reconciled. *Acta Neurol Belg* 1994;94:79-86
- Schoenen J. When should triptans be taken during a migraine attack ? *CNS Drugs* 2001;15:583-587.
- Schutter DJ, van Honk J. Increased positive emotional memory after repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:101-114.
- Sener HO, Haktanir I, Demirci S. Pattern-reversal visual evoked potentials in migraineurs with or without visual aura. *Headache* 1997; 37:449–451.
- Shepherd AJ, Palmer JE, Davis G. Increased visual after-effects in migraine following pattern adaptation extend to simultaneous tilt illusion. *Spat Vis* 2002;16:33-43.
- Shepherd AJ. Increased visual after-effects following pattern adaptation in migraine: a lack of intracortical excitation? *Brain* 2001;124:2310-2318.
- Shibata K, Osawa M, Iwata M. Pattern reversal visual evoked potentials in classic and common migraine. *J Neurol Sci* 1997a; 145:177–181.
- Shibata K, Osawa M, Iwata M. Simultaneous recording of pattern reversal electroretinograms and visual evoked potentials in migraine. *Cephalalgia* 1997b; 177: 42–7.
- Shibata K, Yamane K, Iwata M, Ohkawa S. Evaluating the effects of spatial frequency on migraines by using pattern-reversal visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2220-2227.
- Shigeto H, Tobimatsu S, Yamamoto T, Kobayashi T, Kato M. Visual evoked cortical magnetic responses to checkerboard pattern reversal stimulation: A study on the neural generators of N75, P100 and N145. *J Neurol Sci* 1998;156:186-194.
- Scuteri F, Del Bene E, Poggioni M, Bonazzi A. Unmasking latent dynociception in healthy subjects. *Headache* 1987;27:180-185.
- Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 2004;24:3379–3385.
- Siebner HR, Rothwell JC. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Br Res* 2003;148:1-16.
- Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, Auer C, Catala MD, Conrad B, Pascual-Leone A. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 1999;52:529-537.

- Siniatchkin M, Gerber WD, Kropp P, Vein A. How the brain anticipates an attack: a study of neurophysiological periodicity in migraine. *Funct Neurol* 1999;14:69–77.
- Siniatchkin M, Kirsch E, Kropp P, Stephani U, Gerber WD. Slow cortical potentials in migraine families. *Cephalalgia* 2000a;20:881–892.
- Siniatchkin M, Gerber WD, Kropp P, Voznesenskaya T, Vein AM. Are the periodic changes of neurophysiological parameters during the pain-free interval in migraine related to abnormal orienting activity? *Cephalalgia* 2000b;20:20–29.
- Siniatchkin M, Kropp P, Neumann M, Gerber W, Stephani U. Intensity dependence of auditory evoked potentials in migraine families. *Pain* 2000c;85:247–254.
- Siniatchkin M, Kropp P, Gerber WD, Stephani U. Migraine in childhood – are periodically occurring migraine attacks related to dynamic changes of cortical information processing? *Neurosci Lett* 2000d;279:1–4.
- Siniatchkin M, Kropp P, Gerber WD. Contingent negative variation in subjects at risk for migraine without aura. *Pain* 2001;94:159–167.
- Smith MJ, Keel JC, Greenberg BD, Adam LF, Schmidt PJ, Rubinow DA, Wassermann E. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology* 1999;53:2069-2072.
- Smith MJ, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Wassermann EM. Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. *Ann Neurol* 2002;51:599-603.
- Sommer M, Tergau F, Wischer S, Paulus W. Paired-pulse repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2001;139:465-472.
- Sparing R, Dafotakis M, Buelte D, Meister IG, Noth J. Excitability of human motor and visual cortex before, during and after hyperventilation. *J Appl Physiol* 2007;102:406-11.
- Spreafico C, Frigerio R, Santoro P, Ferrarese C, Agostoni E. Visual evoked potentials in migraine. *Neurol Sci* 2004;25 Suppl 3:S288-290.
- Stewart LM, Walsh V, Rothwell JC. Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. *Neuropsychologia* 2001;39:415-419.
- Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature* 1996;384:560-564.
- Tagliati M, Sabbadini M, Bernardi G, Silvestrini M. Multichannel visual evoked potentials in migraine. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1995; 96:1–5.
- Tassinari CA, Cincotta M, Zaccara G, Michelucci R. Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003;114:777-798.
- Tehindranarivelo AD, Bousser MG. Epidémiologie de la migraine. In : Bousser MG, Ducros A, Massiou H, editors. Paris: Doin 2005; p77-85.
- The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004;24, suppl.1:1-160.
- Thickbroom GW, Byrnes ML, Edwards DJ, Mastaglia FL. Repetitive paired-pulse TMS at I-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: a new technique for modulating synaptic plasticity. *Clin Neurophysiol* 2006;117:61-66.
- Thie E, Fuhendorf A, Spitzer K, Kunze K. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part II. Ultrasonic features during attacks. *Headache* 1990; 30:209-215.

- Thomas E, Sándor PS, Ambrosini A, Schoenen J. A neural network model of sensitization of evoked cortical responses in migraine. *Cephalalgia* 2002;22:48–53.
- Tings T, Lang N, Tergau F, Paulus W, Sommer M. Orientation-specific fast rTMS maximizes corticospinal inhibition and facilitation. *Exp Brain Res* 2005;164:323-333.
- Touge T, Gerschlager W, Brown P, Rothwell JC. Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol* 2001;112:2138-2145.
- Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, Mas JL, Cabanis EA, Baudrimont M, Maciazek J, Bach MA, Bousser MG. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy maps to chromosome 19p12. *Nat Gen* 1993; 3: 253-259.
- Tsounis S, Milonas J, Gilliam F. Hemi-field pattern reversal visual evoked potentials in migraine. *Cephalalgia* 1993;13:267–271.
- Tvedskov FJ, Lipka K, Ashina M, Iversen HK, Schiffer S, Olesen J. No increase of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in external jugular or peripheral venous blood during migraine attack. *Cephalalgia* 2005;25:890.
- Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett* 1985;62:131-136.
- Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, Hanajima R, Kanazawa I. Magnetic stimulation of corticospinal pathways at the foramen magnum level in humans. *Ann Neurol* 1994;36:618-624.
- Uncini A, Lodi R, DiMuzio A, Silvestri G, Servidei S, Lugaresi A, Iotti S, Zaniol O, Barbiroli B. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by ³¹P-MRS in familial hemiplegic migraine. *J Neurol Sci* 1995;129 :214–222.
- Valeriani M, Rinalduzzi S, Vigevano F. Multilevel somatosensory system disinhibition in children with migraine. *Pain* 2005;118:137-144.
- Valli G, Cappellari A, Zago S, Ciammola A, De Benedittis G. Migraine is not associated with hyperexcitability of the occipital cortex. A transcranial magnetic stimulation controlled study. 10th World Congress of Pain 2002. Proceedings. 1580-P128, p 525. IASP PRESS – Seattle.
- Valzania F, Strafella AP, Tropeani A, Rubboli G, Nassetti SA, Tassinari CA. Facilitation of rhythmic events in progressive myoclonus epilepsy: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 1999;110:152-157.
- van der Kamp W, Maassen VanDenBrink A, Ferrari MD, van Dijk JG. Interictal cortical hyperexcitability in migraine patients demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1996;139:106-110.
- van der Kamp W, MaassenVanDenBrink A, Ferrari MD, van Dijk JG. Interictal cortical excitability to magnetic stimulation in familial hemiplegic migraine. *Neurology* 1997;48:1462-1464.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* 2004;47:3-13.
- Walsh V, Rushworth M. A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology. *Neuropsychologia* 1999;37:125–135.
- Wang W, Schoenen J, Timsit-Berthier M. Cognitive functions in migraine without aura between attacks: a

psychophysiological approach using the 'oddball' paradigm. *Neurophysiol Clin* 1995;25:3–11.

- Wang W, Schoenen J. Interictal potentiation of passive 'oddball' auditory event-related potentials in migraine. *Cephalalgia* 1998;18:261–265.
- Wang W, Timsit-Berthier M, Schoenen J. Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology* 1996; 46:1404–1409.
- Wang W, Wang GP, Ding XL, Wang YH. Personality and response to repeated visual stimulation in migraine and tension-type headaches. *Cephalalgia* 1999; 19:718–724.
- Wasserman EM, Lysanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1367-1377.
- Wedegaertner FR, Garvey MA, Cohen LG, Hallett M, Wassermann EM, Clark K, Hallett M. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can reduce action myoclonus. *Neurology* 1997;48:A119.
- Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1: 658–660.
- Welch KM, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 1990;8:817-828.
- Welch KMA, Levine SR, D'Andrea G, Schultz LR, Helpers JA. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by in vivo phosphorus 31 NMR spectroscopy. *Neurology* 1989;39:538–541.
- Welch KMA. Migraine: a bio-behavioural disorder. *Cephalalgia* 1986; 6(Suppl. 4):103–110.
- Werhahn KJ, Wiseman K, Herzog J, Forderreuther S, Dichgans M, Straube A. Motor cortex excitability in patients with migraine with aura and hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2000;20:45-50.
- Wilkins A, Nimmo-Smith I, Tait A, McManus C, Della Sala S, Tilley A, Arnold K, Barrie M, Scott S. A neurological basis for visual discomfort. *Brain* 1984;107:989-1017.
- Wolff HG. Headache and other head pain. 2nd edition. New York: Oxford University Press, 1963.
- Wong TW, Wong KS, Yu TS, Kay R. Prevalence of migraine and other headaches in Hong Kong. *Neuroepidemiology* 1995; 14:82-91.
- Woods RPI, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994;31:1689-1692.
- Wray SH, Mijovic-Prelec D, Kosslyn SM. Visual processing in migraineurs. *Brain* 1995;118:25-35.
- Wu T, Sommer M, Tergau F, Paulus W. Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neurosci Lett* 2000;287: 37-40.
- Yamada T, Dickins QS, Arensdorf K, Corbett J, Kimura J. Basilar migraine: polarity-dependent alteration of brainstem auditory evoked potential. *Neurology* 1986;36:1256–1260.
- Young WB, Oshinsky ML, Shechter AL, Gebeline-Myers C, Bradley KC, Wassermann EM. Consecutive transcranial magnetic stimulation: phosphene thresholds in migraineurs and controls. *Headache* 2004;44:131-135.
- Yucesan C, Sener O, Mutluer N. Influence of disease duration on visual evoked potentials in migraineurs. *Headache* 2000;40:384–388.
- Zambreau L, Wise RG, Brooks JCW, Iannetti GD, Tracey I. A role for the brainstem in central

sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Pain* 2005; 114: 397–407.

- Zanette EM, Agnoli A, Roberti C, Chiarotti F, Cerbo R, Fieschi C. Transcranial Doppler in spontaneous attacks of migraine. *Stroke* 1992; 23:680-685.
- Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG. Modulation of practicedependent plasticity in human motor cortex. *Brain* 2001;124:1171–1181.
- Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 1996;496:873-881.
- Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:1717-1729.

ANNEXES

Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Gérard P, Bohotin C, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain* 2002;125:912-922. (Bohotin V et Fumal A ont contribué de manière égale à ce travail)

Fumal A, Bohotin V, Vandenheede M, Seidel L, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Motor and phosphene thresholds to transcranial magnetic stimuli: a reproducibility study. *Acta Neurologica Belgica* 2002;102:171-5.

Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Bohotin C, Schoenen J. Excitability of visual V1-V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: a reappraisal using a figure-of-eight coil. *Cephalalgia* 2003;23:264-70.

Fumal A, Bohotin V, Vandenheede M, Seidel L, De Pasqua V, De Noordhout AM, Schoenen J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials: new insights in healthy subjects. *Experimental Brain Research* 2003;150:332-340. (Bohotin V et Fumal A ont contribué de manière égale à ce travail)

Fumal A, Bohotin V, Vandenheede M, Schoenen J. Transcranial magnetic stimulation in migraine: a review of facts and controversies. *Acta Neurologica Belgica* 2003;103:144-154.

Fumal A, Vandenheede M, Coppola G, Di Clemente L, Jacquart J, Gérard P, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. The syndrome of transient headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL): electrophysiological findings suggesting a migrainous pathophysiology. *Cephalalgia* 2005; 25:754-758.

Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, Boly M, Bohotin V, Vandenheede M, Coppola G, Salmon E, Kupers RC, Schoenen J. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006;129:543-50.

Fumal A, Coppola G, Bohotin V, Gérardy PY, Seidel L, Donneau A-F, Vandenheede M, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Induction of long-lasting changes of visual cortex excitability by daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulations (rTMS) in healthy volunteers and migraine patients. *Cephalalgia* 2006;26:143-149.