

5

Explorations dans la migraine

F. BOUREAU, N. FABRE, C. TZOURIO

De nombreuses explorations ont été pratiquées dans la migraine : électrophysiologiques, biologiques, vasculaires, imageries... Le plus souvent, les études ont été réalisées sur des bases physiopathologiques imprécises mais dans le but de mettre en évidence un indice objectif pour caractériser cette pathologie fonctionnelle. Malgré ces recherches, dans l'état actuel des connaissances, *aucune exploration n'a valeur de test diagnostique* de migraine. Le diagnostic de migraine reste donc aujourd'hui exclusivement clinique, comme cela a été précisé ailleurs dans cet ouvrage.

L'analyse critique des données disponibles sur les explorations doit prendre en compte diverses remarques méthodologiques susceptibles d'introduire des biais :

- les critères diagnostiques n'ont pas toujours été précisés selon la classification IHS des céphalées ;
- la population étudiée est généralement sélectionnée à partir de consultations spécialisées ; elle est donc nécessairement biaisée (phénomène d'iceberg). De plus, elle n'a été qu'exceptionnellement comparée à des séries de témoins correctement appariées ;
- la mise en évidence de différences statistiquement significatives entre le groupe de patients migraineux et les témoins n'implique pas une pertinence pour le diagnostic. Il faut également préciser les qualités métrologiques du test, notamment, la sensibilité : fréquence avec laquelle le test est positif chez les sujets malades (vrais positifs / malades) et la spécificité : fréquence avec laquelle le test est négatif chez les sujets non malades (vrais négatifs / non malades) ;
- le moment du test par rapport à la crise de migraine n'est pas toujours précisé pendant les crises (au début, au milieu, à la fin, pendant l'aura ou pendant la céphalée) ou en dehors des crises (à quelle distance de la dernière crise, avec ou sans traitement de fond...).

En raison de ces nombreux biais méthodologiques, la littérature sur le sujet est souvent peu rigoureuse, extrêmement hétérogène et volontiers encline à tirer des conclusions hâtives, non fondées sur les observations recueillies. Le cas de

l'IRM sera détaillé ici car il est exemplaire des biais méthodologiques de ce type d'études, alors qu'il s'agit d'une technique récente et donc d'études de qualité en principe supérieure à celles des études anciennes. Les autres explorations seront envisagées beaucoup plus brièvement, dans la mesure où aucune n'a de réel intérêt pratique dans la migraine, leur seul intérêt éventuel étant d'ordre physiopathologique.

L'IRM : Les hypersignaux de la substance blanche

Hypersignaux de la substance blanche

Chez les sujets normaux, en particulier s'ils sont âgés, on observe fréquemment, sur les séquences pondérées en T2 de l'IRM cérébrale, des zones d'hypersignal dans la substance blanche. La nature de ces hypersignaux est encore discutée mais l'hypothèse habituellement avancée est celle de zones ischémiques ponctuelles, le plus souvent liées à la dégénérescence des artérols de petit calibre, phénomène appelé l'artériolosclérose (Pantoni et Garcia 1997).

Le déterminisme de l'artériolosclérose recouvre assez largement celui de l'athérome des gros vaisseaux et les facteurs de risque connus des hypersignaux sont proches de ceux de l'athérosclérose : avant tout l'âge (Longstreth *et al.* 1996), mais également les facteurs de risque vasculaire classiques, en particulier l'hypertension artérielle (Liao *et al.* 1996 ; Longstreth *et al.* 1996).

De nombreuses inconnues persistent néanmoins quant à la signification de ces hypersignaux qu'il serait simpliste de toujours considérer comme d'origine ischémique.

Études publiées

Dix études sur les hypersignaux dans la migraine ont été publiées (Soges *et al.* 1988 ; Jacome et Leborgne 1990 ; Kuhn et Shekar 1990 ; Ferbert *et al.* 1991 ; Igarashi *et al.* 1991 ; Osborn *et al.* 1991 ; Ziegler *et al.* 1991 ; Fazekas *et al.* 1992 ; Robbins et Friedman 1992 ; Pavese *et al.* 1994).

Patients et méthodes

Parmi les six études cas-témoins et les quatre séries cliniques (Tableau 5-I), seules trois d'entre elles ont porté sur plus de 50 patients (Kuhn et Shekar 1990 ; Igarashi *et al.* 1991 ; Pavese *et al.* 1994). La migraine sans aura a fait

Tableau 5-1 Aspects cliniques des principales études portant sur les anomalies de la substance blanche chez les migraineux

Auteurs	Type d'étude	Nombre de patients	Type de migraine (nbre de patients)	Âge moyen (limites)	Sex-ratio (% de femmes)	Lieu de recrutement
• Soges <i>et al.</i> 1988	Série	24	Avec ou sans aura (17) Complicquée (7)	(15- 55)	67	Non précisé
• Jacome et Leborgne 1989	Série	18	Basilaire	30 (17- 57)	78	Non précisé
• Kuhn et Shekar 1990	Série	74	Avec aura	28 (9- 39)	80	Non précisé
• Ferbert <i>et al.</i> 1991	Cas-témoins	45	Avec aura	30 (14- 53)	62	Service de neurologie
• Ziegler <i>et al.</i> 1991	Cas-témoins	18	Avec aura	(27- 64)	89	Centre spécialisé pour céphalées
• Igarashi <i>et al.</i> 1991	Cas-témoins	91	Avec aura (53) Sans aura (33) Aura prolongée (5)	34	68	Non précisé
• Osborn <i>et al.</i> 1991	Série	41	Avec aura (10) Sans aura (31)	29,8 (18- 66)	41	Service de neurologie, Hôpital militaire
• Fazekas <i>et al.</i> 1992	Cas-témoins	38	Avec aura (27) Sans aura (11)	37, 5 (17- 59)	71	Non précisé
• Robbins et Friedman 1992	Cas-témoins	46	Non précisé	(17- 55)	Non précisé	Centre spécialisé pour céphalées
• Pavese <i>et al.</i> 1994	Cas-témoins	129	Avec aura (46) Sans aura (83)	35,3 (19-42)	70	Non précisé

spécifiquement l'objet de quatre études, contre huit pour la migraine avec aura. La plupart de ces études concernent des patients jeunes, généralement âgés de moins de 45 ans, et quand des patients plus âgés ont été inclus, ils étaient généralement très peu nombreux. Comme attendu, les femmes étaient plus nombreuses que les hommes, à une exception près, venant d'un recrutement en hôpital militaire (Osborn *et al.* 1991).

Les techniques radiologiques utilisées sont décrites dans le tableau 5-II. La puissance des machines variait entre 0,35 et 1,5 T, selon les études. Dans certaines études, plusieurs machines ont été utilisées (Soges *et al.* 1988 ; Kuhn et Shekar 1990 ; Osborn *et al.* 1991). Toutes les études comprenaient au minimum des coupes axiales en séquence T2, avec un temps de répétition (Tr) généralement autour de 2 000 ms et un temps d'écho (Te) autour de 90 ms. La double lecture des clichés n'a été faite que dans trois études (Igarashi *et al.* 1991 ; Ziegler *et al.* 1991 ; Pavese *et al.* 1994). Seules deux études

Tableau 5-II Aspects radiologiques des principales études

Auteurs	Type de machine	Tr/Te	Séquences IRM Incidence	Épaisseur de coupe	Mode de lecture des clichés
• Soges <i>et al.</i> 1988	0,5 et 0,6T	2500/100	• T1 sagittal • T2 axial et coronal	10 mm	Non précisé
• Jacome <i>et al.</i> 1989	0,5T	-	• T1 coronal et sagittal • T2 axial	-	Non précisé
• Kuhn et Shekar 1990	1,5 et 0,6T	2000/60/120	• T1 axial • T2 axial	-	Non précisé
• Ferbert <i>et al.</i> 1991	1,5T	2200/90	• T2 axial	-	En aveugle après randomisation
• Ziegler <i>et al.</i> 1991	1,0T	2500/90	• T1 et T2 Incidences non précisées	-	2 radiologues, en aveugle, randomisation
• Igarashi <i>et al.</i> 1991	0,5T	2000/120 et 60	• T1 et T2 Incidences non précisées	10 mm	2 radiologues, pas d'aveugle
• Osborn <i>et al.</i> 1991	0,35 ; 1,0 ; 1,5T	2500-3000/80-90	• T1 axial • T2 axial, sagittal, coronal	5 ou 6 mm	1 radiologue
• Fazekas <i>et al.</i> 1992	1,5T	2200-2800/30-80	• T2 axial	5 mm	1 radiologue en aveugle
• Robbins et Friedman 1992	1,5T	2100-2700/20/70	• T1 et T2 axial et sagittal	5 mm	1 radiologue, pas d'aveugle
• Pavese <i>et al.</i> 1994	0,5T	2000/30-100	• T1 axial • T2 axial, sagittal, coronal	5 mm	2 radiologues, en aveugle

ont utilisé une grille de lecture des hypersignaux (Ferbart *et al.* 1991 ; Pavese *et al.* 1994). La lecture des clichés a été faite en aveugle du diagnostic clinique dans quatre études (Ferbart *et al.* 1991 ; Ziegler *et al.* 1991 ; Fazekas *et al.* 1992 ; Pavese *et al.* 1994).

Résultats

Les principaux résultats sont indiqués dans le tableau 5-III. Les études cas-témoins montrent toujours une fréquence des hypersignaux de la substance blanche plus grande chez les migraineux que chez les témoins non migraineux, bien que la différence ne soit pas toujours significative (Ferbart *et al.* 1991 ; Igarashi *et al.* 1991 ; Ziegler *et al.* 1991 ; Fazekas *et al.* 1992 ; Robbins et

Tableau 5-III Association entre hypersignaux de la substance blanche et migraine

Auteurs	% de cas avec hypersignaux (nbre/nbre total)	% de témoins avec hypersignaux (nbre/nbre total)	odds ratio** [IC 95 %]	p
Migraine avec et sans aura (non différenciées)				
• Soges <i>et al.</i> 1988	41 (7/17)			
• Osborn <i>et al.</i> 1991	12 (5/41)			
• Robbins et Friedman 1992	14 (6/46)	4 (3/69)	3,3 [0,8 ; 13,9]	NS
Migraine sans aura				
• Igarashi <i>et al.</i> 1991	33 (11/33)	11 (11/98)	4,0 [1,5 ; 10,3]	< 0,005
• Fazekas <i>et al.</i> 1992	18 (2/11)	14 (2/14)	1,3 [0,2 ; 11,4]	NS
• Pavese <i>et al.</i> 1994	18 (15/83)	2 (1/50)	10,8 [1,4 ; 84,6]	< 0,01
Migraine avec aura				
• Kuhn et Shekar 1990	26 (15/74)			
• Ziegler <i>et al.</i> 1991	22(4/18)	13 (2/15)	1,9 [0,3 ; 11,9]	NS
• Ferbert <i>et al.</i> 1991	40 (18/45)	22 (7/32)	2,4 [0,9 ; 6,7]	NS
• Igarashi <i>et al.</i> 1991	43 (23/53)	11 (11/98)	6,1 [2,6 ; 13,9]	< 0,001
• Fazekas <i>et al.</i> 1992	53 (10/19)	14 (2/14)	6,7 [1,2 ; 38,3]	< 0,05
• Pavese <i>et al.</i> 1994	22 (10/46)	2 (1/50)	13,6 [1,7 ; ∞]	< 0,005
Autres migraines				
• Soges <i>et al.</i> 1988*	57 (4/7)			
• Jacome et Leborgne 1989†	17 (3/18)			
• Igarashi <i>et al.</i> 1991††	40 (2/5)	11 (11/98)	5,3 [0,8 ; 35,1]	NS
• Fazekas <i>et al.</i> 1992†	38 (3/8)	14 (2/14)	3,6 [0,5 ; 28,6]	NS

* Migraine compliquée ; † Migraine avec aura basilaire ; †† Migraine avec aura prolongée.

** Les odds ratio ont été calculés à partir des données présentes dans les publications citées (voir texte).

Friedman 1992 ; Pavese *et al.* 1994). Trois d'entre elles font apparaître, mais de façon non significative, une plus grande fréquence des hypersignaux dans la migraine avec aura que dans la migraine sans aura (Igarashi *et al.* 1991 ; Fazekas *et al.* 1992 ; Pavese *et al.* 1994).

Cependant, les valeurs des fréquence sont très variables d'une étude à l'autre ; la fréquence des hypersignaux dans la migraine varie de 12 à 53 %, celle des groupes témoins de 2 à 22 % (Ferber *et al.* 1991 ; Igarashi *et al.* 1991 ; Ziegler *et al.* 1991 ; Fazekas *et al.* 1992 ; Robbins et Friedman 1992 ; Pavese *et al.* 1994).

Cette variabilité résulte probablement, en grande partie, des différences de méthodologie dans la lecture des IRM. Pour comparer les études cas-témoins entre elles, il faut donc tenir compte simultanément de la fréquence des hypersignaux chez les cas et les témoins. Un index de mesure du risque dont l'intervalle de confiance peut facilement être calculé, est l'odds ratio : ici, il représente une estimation du risque d'avoir des hypersignaux chez les migraineux par rapport aux non-migraineux. Nous avons donc calculé les odds ratio des études cas-témoins publiées à partir des données brutes fournies par les auteurs (Tableau 5-III). La variabilité des odds ratio reste forte puisqu'ils varient dans un rapport de 7 à 8 dans la migraine sans aura ou avec aura. On peut cependant observer que, bien qu'ils ne soient pas tous significativement différents de 1, les odds ratio sont toujours supérieurs à 2 dans la migraine avec aura, et que dans les trois études les plus récentes prenant en compte les critères de l'IHS, les odds ratio sont les plus élevés (Igarashi *et al.* 1991 ; Fazekas *et al.* 1992 ; Pavese *et al.* 1994). Les résultats de ces mêmes trois études, dans la migraine sans aura, sont trop divergents pour pouvoir être interprétés.

Problèmes méthodologiques

La variabilité des résultats que nous venons d'évoquer limite considérablement l'interprétation des résultats de l'ensemble de ces études, et même de chaque étude, car aucune ne se distingue particulièrement par ses qualités méthodologiques. La discussion de la variabilité elle-même est délicate tant les problèmes méthodologiques sont nombreux ; ils sont présents à chaque étape du protocole.

Schéma d'étude, patients et méthodes

Puissance Le plus souvent, il s'agit d'études de relativement petite taille et, même pour les études les plus récentes, aucun calcul de puissance n'a été réalisé. En présence d'une différence non significative, les auteurs concluent généralement à l'absence de différence, sans discuter quelle était la probabilité de la mettre en évidence en fonction de la taille de leur échantillon.

Diagnostic de migraine Le diagnostic de migraine est porté en fonction des critères de l'International Headache Society dans seulement 5 études sur 10

(Ferber *et al.* 1991 ; Igarashi *et al.* 1991 ; Ziegler *et al.* 1991 ; Fazekas *et al.* 1992 ; Pavese *et al.* 1994). Dans plusieurs études (Soges *et al.* 1988 ; Jacome et Leborgne 1990 ; Robbins et Friedman 1992), les critères du diagnostic de migraine ne sont pas précisés.

Origine des cas L'origine des cas n'est pas précisée dans 6 études, même récentes, ainsi que le mode de recrutement, rétrospectif ou prospectif (Soges *et al.* 1988 ; Jacome et Leborgne 1990 ; Kuhn et Shekar 1990 ; Igarashi *et al.* 1991 ; Fazekas *et al.* 1992 ; Pavese *et al.* 1994). Il est donc impossible d'estimer l'existence ou non d'un biais de recrutement lié au lieu de recrutement.

Motif de l'IRM chez les cas La raison de l'IRM est le plus souvent très vague. Dans plusieurs études, il est dit que les cas ont été adressés pour IRM (Osborn *et al.* 1991 ; Fazekas *et al.* 1992 ; Robbins et Friedman 1992), sans que l'on sache s'il s'agissait d'une politique globale ou si ces migraineux présentaient des caractéristiques particulières qui faisaient craindre une pathologie associée. Si tel était le cas, il est vraisemblable que la fréquence des hypersignaux a été surestimée chez les cas.

Origine des témoins et motif de l'IRM Le problème des témoins, toujours crucial dans les études cas-témoins, est particulièrement important dans ces études puisque la variabilité de la fréquence des hypersignaux est encore plus importante chez les témoins que chez les cas (Tableau 5-III). Dans le tableau 5-IV figurent les critères de sélection et les motifs de l'IRM chez les témoins. La plupart du temps, les témoins ont été sélectionnés rétrospectivement sur le fait qu'ils avaient eu une IRM. On conçoit qu'il y ait un risque de surestimation de la fréquence des hypersignaux chez les témoins, en particulier chez ceux adressés pour épilepsie (Igarashi *et al.* 1991 ; Ziegler *et al.* 1991).

Tableau 5-IV Études cas-témoins : caractéristiques des témoins

Auteurs	Nombre de témoins	Critères de sélection	Motifs de l'IRM chez les témoins
• Ferbert <i>et al.</i> 1991	32	-	-
• Ziegler <i>et al.</i> 1991	15	-	Troubles psychiatriques, épilepsie, sensations anormales au niveau de la tête
• Igarashi <i>et al.</i> 1991	98	-	Troubles psychiatriques, épilepsie, vertiges, céphalées de tension
• Fazekas <i>et al.</i> 1992	14	Absence de facteur de risque vasculaire	Étude sur la prévalence des anomalies à l'IRM
• Robbins et Friedman 1992	69	-	Paralysie des nerfs crâniens
• Pavese <i>et al.</i> 1994	50	Absence de facteur de risque vasculaire	Troubles psychiatriques, vertiges

D'autre part, aucune de ces études ne mentionne si un interrogatoire systématique a été fait pour vérifier que les témoins n'étaient pas migraineux.

Comparabilité des cas et témoins Cette étude de comparaison, indispensable, n'est mentionnée dans aucune des études publiées. Elle permet de vérifier que les cas et les témoins ne sont pas trop dissemblables vis-à-vis des facteurs de risque des hypersignaux, tels l'âge et les facteurs de risque vasculaire. En ce qui concerne l'âge, facteur de risque d'hypersignaux le plus important connu à ce jour, le terme d'appariement utilisé par les auteurs est en réalité un appariement de groupe (*group matching*), c'est-à-dire que les témoins étaient globalement dans les mêmes tranches d'âge que les cas. C'est un renseignement insuffisant au regard de la liaison très forte entre la fréquence des hypersignaux et l'âge (Longstreth *et al.* 1996).

Méthode de lecture des IRM Différentes méthodes ont été employées pour réaliser et interpréter les clichés d'IRM. Parmi ces études, seulement deux ont effectué des coupes axiales et coronales en T2. Les clichés ont parfois été lus par une personne, parfois par deux personnes, parfois en aveugle. Parfois, nous n'avons pas de renseignement à ce sujet. Seules 2 études ont utilisé des grilles de lecture des hypersignaux (Ferbert *et al.* 1991 ; Pavese *et al.* 1994). Dans tous les autres cas, le seul renseignement utilisé était la présence ou non d'hypersignaux chez les sujets.

Analyse

Pauvreté de l'analyse Dans toutes ces études, l'analyse est d'un niveau très élémentaire. La plupart du temps, les auteurs se sont contentés de tests du chi-deux pour comparer la fréquence des hypersignaux chez les migraineux et les non-migraineux.

Absence d'ajustement et d'analyse multivariée Ce point découle directement du précédent. L'absence de prise en compte de l'âge, le principal facteur de risque des hypersignaux, soit par stratification et ajustement, soit par ajustement simple, est un problème méthodologique majeur.

Présentation des résultats Les résultats sont donnés sans intervalle de confiance, ce qui est pourtant indispensable en particulier dans des études où les effectifs sont parfois petits.

Conclusion

Comme nous venons de le voir, aucune des études sur les hypersignaux dans la migraine n'est indemne de biais méthodologiques, certains étant majeurs. Cependant, la relative constance des résultats entre ces différentes études laisse penser qu'il existe effectivement une augmentation de la fréquence des hypersignaux dans la migraine. Si ce résultat était confirmé, il constituerait

un argument indirect en faveur de l'existence d'une hypoperfusion cérébrale dans la migraine avec ou sans aura, même si d'autres explications peuvent être envisagées.

De nombreuses questions restent en suspens. Pourquoi les hypersignaux sont-ils présents chez certains migraineux et pas d'autres ? Existe-t-il un terrain particulier favorisant chez certains migraineux l'apparition des hypersignaux ? Quel est le rôle du profil de la migraine, du type de migraine, de la fréquence et de la sévérité des crises, du traitement ? Existe-t-il comme chez le sujet âgé un retentissement cognitif de ces hypersignaux ? Les hypersignaux sont-ils prédicteurs de la survenue ultérieure d'un accident vasculaire cérébral, comme cela a été suggéré ? Ces questions importantes ne pourront être abordées que par une étude de taille suffisante et à la méthodologie correcte.

Scanner

Dès l'apparition du scanner cérébral, plusieurs études ont été consacrées à ce nouvel outil d'exploration, espérant y trouver des anomalies spécifiques de la migraine. Il n'en a rien été car cet examen est normal dans la migraine. Quelques travaux ont fait état de la présence de zones hypodenses intraparenchymateuses mais ils sont entachés de multiples biais méthodologiques évoqués à propos des hypersignaux de la substance blanche à l'IRM. En pratique donc, le scanner, comme l'IRM, ne décelez aucune anomalie spécifique de la migraine, affection dont le diagnostic demeure exclusivement clinique.

Le seul intérêt du scanner ou de l'IRM est de rechercher une lésion intracérébrale lorsqu'il existe une atypie dans la présentation clinique de la migraine (âge de début trop tardif, unilatéralité stricte, durée inhabituelle des crises, sémiologie atypique etc), une anomalie de l'examen clinique, une modification du profil évolutif (céphalée qui cesse d'évoluer par crises pour devenir continue) ou un changement dans le type de céphalée (un migraineux qui souffre d'une céphalée qu'il qualifie de différente de sa migraine habituelle doit avoir des explorations de neuro-imagerie). Les indications du scanner chez un migraineux sont donc, en principe, rares mais il faut reconnaître que cet examen est souvent effectué pour « rassurer » à la fois le patient et le médecin, ce qui ne résout en général rien car, d'une part, le patient voudra souvent effectuer un autre examen pour se rassurer davantage et, d'autre part, le scanner (et plus encore l'IRM) peuvent déceler des anomalies sans gravité et sans rapport avec la migraine, qui vont générer une anxiété bien plus grande. Autant toute céphalée d'apparition récente, d'installation brutale ou progressive et de caractère persistant justifie la pratique d'explorations neurologiques (scanner en premier lieu), autant une migraine typique ne le justifie pas.

Explorations électrophysiologiques

Les explorations électrophysiologiques telles que l'électroencéphalogramme (EEG) standard ont été pratiquées depuis longtemps. Plus récemment, l'EEG quantifié et les potentiels évoqués visuels et cognitifs ont été étudiés.

Électroencéphalographie (EEG)

EEG standard

De très nombreuses études ont été réalisées dans la migraine (Hockaday 1988 ; Schoenen et Barkley 1993). Des perturbations de l'EEG ont été décrites depuis longtemps, leur fréquence reste toutefois difficile à apprécier. Dans les premières études, on a accordé une signification pathologique à des perturbations mineures, comme par exemple une sensibilité à l'hyperventilation qui s'observe également chez les sujets contrôles (Hockaday 1988). Certains signes peuvent être retenus comme anormaux : ondes lentes, focalisées ou diffuses, ondes pointues. Aucune de ces anomalies n'est toutefois spécifique de la migraine.

La description de ces anomalies EEG doit préciser leur présence en dehors et pendant les accès et selon le type de migraine, avec ou sans aura. Selon les données de la littérature (Sand 1991 ; Schoenen et Barkley 1993), on admet que l'EEG est normal dans la migraine sans aura en dehors et pendant les accès. Dans la migraine avec aura, pendant les accès, il existe des rapports anecdotiques d'ondes lentes focalisées. Les conclusions de ces revues plus récentes contrastent avec celles des rapports plus anciens qui indiquaient une grande fréquence des altérations de l'EEG dans la migraine (Hockaday 1988).

En résumé, compte tenu du manque de spécificité et de l'inconstance des anomalies EEG observées chez les migraineux, l'EEG n'a pas sa place dans le diagnostic de la migraine, à l'exception de certaines migraines avec auras visuelles atypiques de l'enfant dont la distinction peut être difficile avec des crises comitiales occipitales.

EEG quantitatif et cartographie cérébrale

Les études utilisant l'EEG quantitatif ont précisé, avec une relative homogénéité, certaines caractéristiques concernant une asymétrie interhémisphérique du rythme alpha, des activités lentes diffuses ou focalisées, une augmentation des rythmes rapides.

L'asymétrie du rythme alpha a été constatée surtout dans la migraine avec aura, en dehors des crises. Peu d'études ont été réalisées pendant les crises où

une réduction de la bande alpha serait constatée. Une augmentation des fréquences lentes (principalement thêta) a été observée dans la migraine avec aura, entre et pendant les crises. L'augmentation des fréquences rapides n'est que partiellement confirmée par les études disponibles (Schoenen et Barkley 1993). Elle a été interprétée comme pouvant témoigner d'une hyperactivité catécholaminergique.

Potentiels évoqués

Potentiels évoqués visuels

L'entraînement des activités cérébrales par des stimulations de plus de 20Hz a été décrite initialement chez le migraineux (Golla et Winter 1959) mais s'observe également chez les contrôles (Bille 1962). Ces données anciennes ont incité à l'exploration des voies visuelles par les potentiels évoqués visuels. Les résultats disponibles sont contradictoires (Schoenen et Barkley 1993). En dehors des crises, le résultat le plus constant est l'augmentation d'amplitude des ondes P3 et N3 dans les deux formes de migraine, avec et sans aura, mais cela ne permet en aucun cas de distinguer, à l'échelon individuel, un migraineux d'un non-migraineux.

Potentiels cognitifs

L'étude de ces réponses électrophysiologiques implique la participation active des individus.

L'onde P300 culmine environ 300 ms après le stimulus. Elle n'est pas liée aux caractéristiques physiques du stimulus mais refléterait des activités cognitives liées à la perception. Appliquée à l'exploration des malades migraineux, des résultats contradictoires ont été observés avec l'onde P300, évoqués par stimulation auditive (Schoenen et Timsit-Berthier 1993).

Des résultats reproductibles ont, en revanche, été observés avec la variation contingente négative (VCN). La VCN est un potentiel lent enregistré dans les régions frontales pendant un protocole de temps de réaction. Le paradigme expérimental comporte un signal préparatoire d'avertissement (S1), suivi à intervalle fixe d'un stimulus impératif (S2) devant déterminer, de la part du sujet, une réponse mentale ou motrice. Diverses publications émanant de deux laboratoires ont montré qu'il existait une augmentation de l'amplitude de la VCN en dehors des crises dans la migraine sans aura (Brocker 1990). De plus, l'habituation de cette réponse lors de stimulations répétées est réduite (Maertens 1986 ; Kropp 1993). Les neurones générateurs de cette onde de même que les neuromédiateurs sont encore imparfaitement connus. La VCN serait sous-tendue par des mécanismes catécholaminergiques. Il a été observé

que la VCN se normalise après traitement bêta bloquant (Maertens 1987). La sensibilité de la VCN reste faible, mais la spécificité est plus satisfaisante (Schoenen et Timsit-Berthier 1993).

En conclusion, aucune méthode électrophysiologique n'a acquis valeur de test diagnostique pour la migraine en pratique clinique quotidienne. L'ensemble de la littérature s'accorde à reconnaître que l' EEG standard ou quantifié n'a pas de place dans l'exploration d'une migraine (Aminoff 1980 ; Schoenen et Barkley 1993). La possible présence d'anomalies électriques, non spécifiques, pose d'ailleurs un problème d'interprétation : dans quelle mesure les anomalies constatées sont-elles en relation avec la migraine ou avec une autre perturbation ? En cas de doute clinique sur une possible étiologie lésionnelle intracrânienne, il est donc préférable de recourir à une méthode d'imagerie (scanner ou IRM) et non à un EEG. Une seule méthode, la VCN, a fait l'objet de premières études démontrant des caractéristiques métrologiques satisfaisantes. La VCN a un intérêt dans le cadre de la recherche mais n'est pas un test utilisable par le clinicien.

Explorations vasculaires

Doppler transcrânien

Le doppler transcrânien (DTC), qui permet l'étude atraumatique des vaisseaux intracérébraux, est intéressant dans la migraine, dans l'hypothèse où il apporterait des arguments pour ou contre la théorie vasculaire de cette affection. Dès sa mise au point (Aaslid 1982), cette technique a été largement appliquée à la migraine. Les avantages du DTC sont réels : appareillage peu encombrant et peu onéreux, mode d'investigation totalement atraumatique et confortable, possibilité de répéter fréquemment les examens dans le temps. Toutefois les inconvénients sont nombreux : nécessité d'un expérimentateur entraîné, difficultés parfois à trouver les fenêtres osseuses. L'inconvénient principal tient surtout aux limites de la méthode. Le doppler transcrânien, mesurant la réflexion des ultrasons sur les particules sanguines, étudie uniquement des vitesses circulatoires. Les vitesses circulatoires dépendent du débit sanguin cérébral (DSC) et du diamètre du vaisseau. Si le DSC reste constant, une vasoconstriction en regard de la sonde se traduira par une élévation des vitesses circulatoires. A l'inverse, une vasodilatation produira une diminution des vitesses circulatoires. Par contre, si le diamètre des grosses artères ne change pas, le DTC permet de suivre les variations du DSC, liées aux modifications de calibre des artérioles. Une diminution des vitesses circulatoires traduira une vasoconstriction artériolaire et une baisse du DSC, tandis qu'une

accélération sera en faveur d'une vasodilatation artériolaire et d'une augmentation du DSC. On comprend que cette dualité complique souvent l'interprétation du DTC.

Les vitesses circulatoires dépendent également de la $p\text{CO}_2$ (Thomsen 1994), mesurée indirectement dans l'air expiré (*end-tidal*) au moyen d'un capnographe connecté à un masque. Une telle mesure est de réalisation difficile dans les crises de migraine avec nausées ou vomissements. La mesure transcutanée de la $p\text{CO}_2$ n'est pas satisfaisante.

Dans la migraine, le DTC a été utilisé pour rechercher des modifications des vitesses circulatoires pendant la crise, comparé à l'intercriste. On a recherché des asymétries en fonction du siège de la douleur. On a comparé les résultats des migraines avec aura et sans aura. L'effet des médicaments a été étudié. Enfin, des travaux ont été consacrés à la recherche d'une vasoréactivité particulière des migraineux à certains stimulus.

Étude des vitesses circulatoires pendant et entre les crises

Migraine sans aura

Les résultats des différentes études sont contradictoires. Au cours des crises, en comparaison avec les valeurs retrouvées en intercriste, certaines études mettent en évidence une diminution des vitesses circulatoires dans une ou plusieurs artères intracérébrales (Thié 1990), alors que d'autres montrent une augmentation des vitesses circulatoires (Zanette 1992). Il est remarquable que, dans les deux cas, ces modifications sont interprétées comme une vasodilatation siégeant au niveau des grosses artères, en cas de diminution des vitesses, et au niveau des artéioles en cas d'augmentation des vitesses. D'autres études ne constatent aucune modification des vitesses circulatoires au cours des crises (Zwetsloot 1992). Enfin, une étude (Zwetsloot 1991) retrouve, en crise, une diminution des vitesses circulatoires dans les deux carotides primitives mais pas dans les vaisseaux intracérébraux, suggérant une anomalie de régulation du flux sanguin entre artères carotide primitive et cérébrale moyenne.

Migraine avec aura

Les résultats sont tout aussi contradictoires que dans la migraine avec aura. Certains auteurs (Thié 1990) constatent une augmentation des vitesses circulatoires au niveau d'une ou plusieurs artères et concluent à l'existence d'une vasoconstriction dans la migraine avec aura. D'autres (Zanette 1992 ; Zwetsloot 1991) observent une diminution des vitesses, interprétée comme une vasoconstriction artériolaire. Enfin, d'autres auteurs (Totaro 1992) trouvent une accélération des vitesses sur certaines artères et une diminution sur d'autres.

Différence côté symptomatique/côté asymptomatique

Friberg (1991), étudiant, de manière concomitante, le DSC régional et les vitesses circulatoires lors de crises de migraine avec céphalée unilatérale, a observé du côté douloureux une diminution des vitesses circulatoires dans l'artère cérébrale moyenne, sans modification du DSCR et conclut à une vasodilatation de l'artère cérébrale moyenne du côté douloureux. Une autre étude, sans données sur le DSCR, confirme ces résultats (Thomsen 1995). En revanche, d'autres auteurs ne trouvent pas de différence des vitesses entre côté douloureux et côté non douloureux (Zwetsloot 1993).

Il est difficile d'expliquer les nombreuses discordances des études utilisant le DTC au cours des crises de migraine. Certes, les séries portent sur des nombres limités de patients. Le délai écoulé entre le début de la crise et l'examen varie considérablement d'un patient à l'autre. Parfois, migraines avec aura et sans aura ne sont pas distinguées dans l'analyse des résultats. On peut avancer la possibilité de variations dans le temps des vitesses au cours d'une même crise. Les limites de la méthode sont néanmoins l'explication la plus vraisemblable.

Étude des vitesses circulatoires en dehors des crises

En comparant les migraineux à des témoins céphalalgiques, les études en dehors des crises visent à mettre en évidence une vasoréactivité particulière des migraineux. Selon Thié (1990), chez 100 patients, les vitesses circulatoires sont plus élevées et les bruits vasculaires de basse fréquence sont plus fréquents chez les migraineux (avec aura ou sans aura) que chez les témoins non céphalalgiques. Cette étude conclut à l'existence d'un arbre vasculaire plus étroit et plus réactif chez les migraineux.

Étude du mode d'action des antimigraineux

Sumatriptan

Certaines études ne mettent pas en évidence de variations des vitesses circulatoires après administration de sumatriptan (Limmoroth 1996) lors des crises. D'autres (Friberg 1991 ; Caekebeke 1992) montrent une augmentation des vitesses circulatoires après sumatriptan, interprétée comme une action vasoconstrictrice du médicament sur les gros vaisseaux explorés.

Le travail de Friberg (1991) a suscité beaucoup de commentaires. Il s'agit d'une étude intéressante car l'enregistrement des vitesses circulatoires a été couplé à celui du DSC. Il a été constaté une diminution des vitesses circulatoires dans l'artère cérébrale moyenne, uniquement du côté douloureux, et un retour à la normale de ces vitesses après administration i.v. de 2 mg de sumatriptan. Le DSC ne se modifiant pas, il a été conclu à une action vasoconstrictrice du sumatriptan sur l'artère cérébrale moyenne préalablement dilatée du côté douloureux.

Autres médicaments

Diener (1991) a étudié l'action de l'ergotamine, de la flunarizine et du sumatriptan, administrés de manière aiguë au cours d'une crise de migraine ; il n'a pas observé de modifications des vitesses circulatoires, ce qui contrastait avec la disparition de la céphalée après ergotamine et sumatriptan.

Étude de la réactivité vasculaire du migraineux**Réactivité au CO₂**

La vasoréactivité au CO₂, a été testée en réponse à l'hypocapnie (hyperventilation) ou à l'hypercapnie (inhalation de CO₂).

Chez les migraineux avec aura, la réactivité cérébrovasculaire à l'hypocapnie ou à l'hypercapnie, en dehors d'une crise, serait plus marquée que celle de témoins non céphalalgiques (Fiermonte 1995 ; Thomsen 1995 ; Harer 1991 ; Thomas 1990). Cette réponse exagérée dans la migraine avec aura pourrait prédisposer aux modifications du DSC observées durant les crises.

Dans la migraine sans aura, il ne semble pas y avoir de modifications de la vasoréactivité (Zwetsloot 1991 ; Silvestrini 1995).

Action de la nitroglycérine

La nitroglycérine agit comme une source exogène d'oxyde nitrique (NO). Le NO par une action vasodilatatrice pourrait jouer un rôle dans la douleur migraineuse. La susceptibilité des vaisseaux cérébraux à cette substance est plus marquée chez les migraineux que chez des témoins non céphalalgiques (Zanette 1991 ; Thomsen 1993).

Autres

Le DTC a été utilisé au cours de tests explorant le système nerveux autonome (Thomsen 1995) ou bien lors de tâches cognitives et motrices (Thié 1992). Il s'agit d'études préliminaires dont les résultats doivent être confirmés.

Conclusion

Le DTC a été largement utilisé dans la migraine mais avec des résultats extrêmement décevants, en raison des limites mêmes de la méthode et des biais méthodologiques exposés précédemment.

Artériographie

Hormis l'infarctus migraineux, les formes cliniques habituelles de la migraine ne justifient pas la réalisation d'une artériographie. De plus, cet examen ne

serait pas dénué de dangers chez les migraineux. Toutefois, le risque de complications neurologiques transitoires ou prolongées chez les migraineux n'est pas supérieur à celui encouru par une population non migraineuse (Shuaib 1990). Les données de la littérature concernant l'artériographie dans la migraine sont à interpréter avec prudence. Les séries de patients sont souvent très réduites, parfois limitées à un seul patient. L'histoire clinique pour laquelle est pratiquée l'artériographie évoque plus souvent un événement neurologique survenant chez un migraineux qu'une symptomatologie directement liée à la migraine. L'anomalie le plus souvent rapportée est un rétrécissement de la paroi artérielle, qualifié de vasospasme (Solomon 1989). Le spasme peut être localisé ou diffus, rapidement réversible ou prolongé. Sa localisation ne s'avère pas toujours corrélée avec les signes cliniques. Ces rétrécissements artériels font évoquer de nombreuses autres affections : abus d'ergotamine (Senter 1976), artérite des affections générales inflammatoires ou immunologiques, artérites cérébrales... Parfois, devant une sténose localisée, est discuté un œdème de la paroi, comme dans le cas d'une sténose intracaverneuse de la carotide interne chez un patient présentant une migraine ophtalmoplégique (Walsh et O'Doherty 1960). Le plus souvent, les images de rétrécissement artériel isolé font discuter une dissection artérielle.

Par ailleurs, la migraine peut être un facteur de risque de dissection artérielle cervicale (D'Anglejean-Chatillon *et al.* 1989).

Au total, l'artériographie dans la migraine soulève plus de critiques qu'elle n'apporte d'arguments physiopathologiques. Cet examen n'a pas permis d'objectiver des modifications de calibre artériel, susceptibles d'expliquer les modifications hémodynamiques observées en crise. De nouvelles techniques non invasives (scanner spirale, angio-IRM) permettront peut-être d'avancer dans ce domaine.

Thermographie

L'existence au cours de la crise migraineuse d'une vasodilatation dans le territoire de l'artère carotide externe a été évoquée à la suite des travaux de Tunis et Wolff (1952). La thermographie a été utilisée dans la recherche d'une augmentation de la chaleur locale, témoin de cette vasodilatation. Des zones d'augmentation locale de la chaleur cutanée au niveau du front et de la région orbitaire, du côté symptomatique, uniquement en crise, et disparaissant en intercrise ont été mises en évidence (Drummont 1990). L'intérêt diagnostique de ce moyen d'investigation est nul dans la migraine.

Autres explorations

Magnéto-encéphalographie

La magnéto-encéphalographie utilisant des mesures magnétiques a, par rapport à l'EEG classique, certains avantages qui pourraient permettre d'enregistrer une éventuelle *spreading depression*. Des anomalies telles que l'apparition soudaine d'ondes de grande amplitude ont été effectivement mises en évidence dans la migraine (Barkley *et al.* 1990). Mais il n'est pas certain qu'il s'agisse là de l'enregistrement d'une *spreading depression*.

Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire est un moyen d'investigation atraumatique intéressant car elle permet l'étude de certains éléments biochimiques intervenant dans le métabolisme du cerveau. Il a été ainsi recherché des modifications de l'excitabilité neuronale chez le migraineux, qui pourraient être le point de départ d'une *spreading depression*. Très peu d'études ont été réalisées à ce jour. Une diminution des taux de magnésium a été observée au cours de crises de migraine sans aura (Ramadan *et al.* 1989). Des anomalies du métabolisme oxydatif énergétique du cerveau mais également du muscle ont été mises en évidence chez un patient présentant une aura prolongée (Sacquegna *et al.* 1992) et chez des patients présentant une migraine hémiplégique familiale (Uncini *et al.* 1995). L'intérêt de cette méthode reste donc à démontrer.

SPECT, TEP, IRM

Le SPECT (*single photon emission computerized tomography*) et la TEP (tomographie par émission de positrons), qui permettent d'étudier le débit sanguin cérébral et le métabolisme (pour la TEP), ont fourni des données très intéressantes sur le plan physiopathologique (voir chapitre 3) mais ne sont d'aucun intérêt pour le diagnostic de la migraine. Des informations cruciales seront probablement également fournies sur ce point par l'IRM diffusion/perfusion, qui commence à être étudiée chez le migraineux.

Autres examens

D'autres examens sont parfois proposés aux migraineux dans le but – illusoire – de trouver la cause de leur maladie ou dans l'optique – faussement scientifique – d'éliminer les autres causes possibles de céphalées. De tels *check-up*

sont parfois proposés aux migraineux ou réclamés par ceux-ci, et peuvent comporter des examens des yeux, des oreilles, des dents, du cou, de la vésicule, du foie etc. De tels bilans sont inutiles, onéreux et même délétères car ils détournent le migraineux d'une véritable prise de conscience de ce qu'est sa maladie, et ils risquent de révéler des anomalies bénignes, sans aucun rapport avec le mal de tête, qui ne feraient qu'accroître l'inquiétude du patient et la confusion du médecin.

Conclusion

Au terme de cette revue des explorations pratiquées dans la migraine, il apparaît qu'aucune méthode n'a de réelle valeur diagnostique en pratique clinique quotidienne. On ne peut que dénoncer la pratique d'investigations non validées plus ou moins coûteuses qui ont été proposées malgré l'absence de tout fondement scientifique (par exemple, thermographie, echo scanner...) et souligner, une fois de plus, que le diagnostic de la migraine est et demeure clinique.

RÉFÉRENCES

AASLID R, MARKWALDER TM, NOMES H. Noninvasive transcranial doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982 57 : 769-774

AMINOFF MJ. *Electrodiagnosis in clinical neurology*. Churchill Livingstone, New York, 1980

BARKLEY GL, TEPLEY N, NAGEL-LEIBY S, MORAN JE, SIMKINS DO, WELCH KMA. Magneto-encephalographic studies of migraine. *Headache* 1990 30 : 428-434

BILLE B, KOERSNER PE. Electroencephalographic investigation. In B Bille (Ed.) : *Migraine in school children*. Acta Paediatrica 1962 51 (Suppl 136) : 1-151

BROCKER KBE, TIMSIT-BERTHIER M, SCHOENEN J, BRUNIA CHM. Contingent negative variation in migraine. *Headache* 1990 30 : 604-609

CAEKEBEKE JF, FERRARI MD, ZWETSLOOT CP, JANSEN J, SAXENA PR. Antimigraine drug sumatriptan increases blood flow velocity in large cerebral arteries during migraine attacks. *Neurology* 1992 42 : 1522-1526

D'ANGLEJEAN-CHATILLON J, RIBEIRO V, MAS JL, YOUL BD, BOUSSER MG. Migraine. A risk factor for dissection of cervical arteries. *Headache* 1989 29 : 560-561

DIENER HC, PETERS C, RUDZIO M, NOE A, DICHGANS J, HAUX R, EHRMANN R, TFEHL-HANSEN P. Ergotamine, flunarizine and sumatriptan do not change cerebral blood flow velocity in normal subjects and migraineurs. *J Neurol* 1991 238 : 245-250

158 DRUMMOND PD. Disturbances in ocular sympathetic function and facial blood flow in unilateral migraine headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990 53 : 121-125

- FAZEKAS F, KOCH M, SCHMIDT R, OFFENBACHER H, PAYER F, FREIDL W, LECHNER H. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type : a MRI study. *Headache* 1992 32 : 287-291
- FERBERT A, BUSSE D, THRON A. Microinfarction in classic migraine ? A study with magnetic resonance imaging findings. *Stroke* 1991 22 : 1010-1014
- FIERMONTE G, PIERELLI F, PAURI F, COSENTINO FL, SOCCORSI R, GIACOMINI P. Cerebrovascular CO₂ reactivity in migraine with aura and without aura. A transcranial doppler study. *Acta Neurol Scand* 1995 92 : 166-169
- FRIBERG L, OLESEN J, IVERSEN HK, SPERLING B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation : reversal by sumatriptan. *Lancet* 1991 338 : 13-17
- GOLLA FL, WINTER AL. Analysis of cerebral responses to flicker in patients complaining of episodic headache. *EEG Clin Neurophysiol* 1959 11 : 539-549
- HARER C, VON KUMMER R. Cerebrovascular CO₂ reactivity in migraine : assessment by transcranial doppler. *J Neurol* 1991 238 : 23-26
- HOCKADAY JM, DEBNEY LM. The EEG in migraine. In J Olesen, L Edvinsson (Eds.) : *Basic mechanisms of headache* 1988 2 : 365-376
- IGARASHI H, SAKAI F, KAN S, OKADA J, TAZAKI Y. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalalgia* 1991 11 : 69-74
- JACOME DE, LEBORGNE J. MRI studies in basilar artery migraine. *Headache* 1990 30 : 88-90
- KROPP P, GERBER WD. Contingent negative variation-findings and perspectives in migraine. *Cephalalgia* 1993 13 : 33-36
- KUHN MJ, SHEKAR PC. A comparative study of magnetic resonance imaging and computed tomography in the evaluation of migraine. *Comput Med Imaging Graph* 1990 14 : 149-152
- LIÃO D, COOPER L, CAI J, TOOLE JF, BRYAN NR, HUTCHINSON RG, TYROLER HA. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 1996 27 : 2262-2270
- LIMMROTH V, MAY A, AUERBACK P, WOSAITZA G, EPPE T, DIENER HC. Changes in cerebral blood flow velocity after treatment with sumatriptan or placebo and implications for the pathophysiology of migraine. *J Neurol Sci* 1996 138 : 60-65
- LONGSTRETH WT, MANOLIO TA, ARNOLD A, BURKE GL, BRYAN N, JUNGREIS CA, ENRIGHT PL, O'LEARY D, FRIED L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996 27 : 1274-1282
- MAERTENS DE, NOORDHOUT A, TIMSIT M, TIMSIT-BERTHIER 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-blockage on contingent negative variation in migraine. *Ann Neurol* 1987 21 : 111-112
- OSBORN RE, ALDER DC, MITCHELL CS. MR imaging of the brain in patients with migraine headaches. *Am J Neuroradiol* 1991 12 : 521-524

- PANTONI L, GARCIA JH. Pathogenesis of leukoaraiosis : a review. *Stroke* 1997 **28** : 652-659
- PAVESE N, CANAPICCHI R, NUTI A, BIBBIANI F, LUCETTI C, COLLAVOLI P, BONUCCELLI U. White matter MRI hyperintensities in a hundred and twenty-nine consecutive migraine patients. *Cephalalgia* 1994 **14** : 342-345
- PICCINI P, PAVESE N, PALOMBO C, PITTELLA G, DISTANTE A, BONUCCELLI U. Transcranial doppler ultrasound in migraine and tension-type headache after apomorphine administration : double-blind crossover versus placebo study. *Cephalalgia* 1995 **15** : 399-403
- RAMADAN NM, HALVORSON H, VANDE-LINDE A, LEVINE SR, HELPERN JA, WELCH KM. Low brain magnesium in migraine. *Headache* 1989 **29** : 416-419
- ROBBINS L, FRIEDMAN H. MRI and migraineurs. *Headache* 1992 **32** : 507-508
- SACQUEGNA T, LODI R, DE CAROLIS P, TINUPER P, CORTELLI P, ZANIOL P, FUNICELLO R, MONTAGNA P, BARBIROLI B. Brain energy metabolism studied by 31 P-MR spectroscopy in a case of migraine with prolonged aura. *Acta Neurol Scand* 1992 **86** : 376-380
- SAND T. EEG in Migraine : a review of the literature. *Funct Neurol* 1991 **6** : 7-22
- SCHOENEN J, BARKLEY GL. Neurophysiology. In J Olesen, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Eds.) : *The headaches*. Raven Press, New York 1993, pp. 199-208
- SCHOENEN J, TIMSIT-BERTHIER M. Contingent negative variation : methods and potential interest in headache. *Cephalalgia* 1993 **13** : 28-32
- SCHON F, HARRISON MJH. Can migraine cause multiple segmental cerebral artery constrictions ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987 **50** : 492-494
- SENER HJ, LIEBERMAN AN, PINTO R. Cerebral manifestations of ergotism. Report of a case and review of the literature. *Stroke* 1976 **7** : 88-92
- SHUAIB A, HACHINSKI VC. Migraine and the risks from angiography. *Arch Neurol* 1988 **45** : 911-912
- SILVESTRINI M, CUPINI LM, TROISI E, MATTEIS M, BEMARDI G. Estimation of cerebrovascular reactivity in migraine without aura. *Stroke* 1995 **26** : 81-83
- SOGES LJ, CACAYORIN ED, PETRO GR, RAMACHANDRAN TS. Migraine : evaluation by MR. *AJNR* 1988 **9** : 425-429
- SOLOMON S, LIPTON RB, HARRIS PY. Arterial stenosis in migraine : spasm or arteriopathy. *Headache* 1990 **30** : 52-61
- THIÉ A, FUHLENDORF A, SPITZER K, KUNZE K. Transcranial doppler evaluation of common and classic migraine. Part I. Ultrasonic features during the headache-free period. *Headache* 1990a **30** : 201-208
- THIÉ A, FUHLENDORF A, SPITZER K, KUNZE K. Transcranial doppler evaluation of common and classic migraine. Part II. Ultrasonic features during attacks. *Headache* 1990b **30** : 209-215
- THIÉ A, CARVAJAL-LIZANO M, SCHLICHTING U, SPITZER K, KUNZE K. Multimodal tests of cerebrovascular reactivity in migraine : a transcranial doppler study. *J Neurol* 1992 **239** : 338-342
- THOMAS TD, HARPOLD GJ, TROOST BT. Cerebrovascular reactivity in migraineurs as measured by transcranial doppler. *Cephalalgia* 1990 **10** : 95-99

- THOMSEN LL, IVERSEN HK. CO₂ measurements during transcranial doppler examinations in headache patients : methodological considerations. *Cephalalgia* 1994 14 : 245-247
- THOMSEN LL, IVERSEN K, BRINCK TA, OLESEN J. Arterial supersensitivity to nitric oxide (nitroglycerin) in migraine sufferers. *Cephalalgia* 1993 13 : 395-399
- THOMSEN LL, IVERSEN HK, BOESEN F, OLESEN J. Transcranial doppler and cardiovascular responses during and outside attacks. *Brain* 1995a 118 : 1319-1327
- THOMSEN LL, IVERSEN HK, OLESEN J. Cerebral blood flow velocities are reduced during attacks of unilateral migraine without aura. *Cephalalgia* 1995b 15 : 109-116
- THOMSEN LL, IVERSEN HK, OLESEN J. Increased cerebrovascular pCO₂ reactivity in migraine with aura. A transcranial doppler study during hyperventilation. *Cephalalgia* 1995c 15 : 211-215
- TOTARO R, DE MATTEIS G, MARINI C, PRENCIPE M. Cerebral blood flow in migraine with aura : a transcranial doppler sonography study. *Headache* 1992 32 : 446-451
- TUNIS MM, WOLFF HG. Analysis of cranial artery pulse waves in patients with vascular headache of the migraine type. *Am J Med Sci* 1952 224 : 565-568
- UNCINI A, LODI R, DI MUZIO A, SILVESTRI G, SERVIDEI S, LUGARESI A, IOTTI S, ZANIOL P, BARBIROLI B. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by 31P-MRS in familial hemiplegic migraine. *J Neurol Sci* 1995 129 : 214-222
- WALSH JR, O'DOHERTY DS. A possible explanation of the mechanism of ophthalmoplegic migraine. *Neurology* 1960 10 : 1079-1084
- WELCH KM, BARKLEY GL, TEPLY N, RAMADAN NM. Central neurogenic mechanisms of migraine. *Neurology* 1993 43 : 521-525
- ZANETTE EM, AGNOLI A, CERBO R, CHIAROTTI F, ROBERTI C, BUZZI MG, FIESCHI C. Transcranial doppler (TCD) after nitroglycerin in migraine without aura. *Headache* 1991 31 : 596-598
- ZANETTE EM, AGNOLI A, ROBERTI C, CHIAROTTE F, CERBO R, FIESCHI C. Transcranial doppler in spontaneous attacks of migraine. *Stroke* 1992 23 : 680-685
- ZIEGLER DK, BATNITSKY S, BARTER R, MCMILLAN JH. Magnetic resonance image abnormality in migraine with aura. *Cephalalgia* 1991 11 : 147-150
- ZWETSLOOT CP, CAEKEBEKE JF, JANSSEN JC, ODINK J, FERRARI MD. Blood flow velocity changes in migraine attacks. A transcranial doppler study. *Cephalalgia* 1991a 11 : 103-107
- ZWETSLOOT CP, CAEKEBEKE JF, ODINK J, FERRARI MD. Vascular reactivity during migraine attacks : a transcranial doppler study. *Headache* 1991b 31 : 593-595
- ZWETSLOOT CP, CAEKEBEKE JF, JANSSEN JC, ODINK J, FERRARI MD. Blood flow velocities in the vertebrobasilar system during migraine attacks. A transcranial doppler study. *Cephalalgia* 1992 12 : 29-32
- ZWETSLOOT CP, CAEKEBEKE JF, FERRARI MD. Lack of asymmetry of middle cerebral artery blood velocity in unilateral migraine. *Stroke* 1993 24 : 1335-1338