



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Variabilité de la fréquence cardiaque chez le patient migraineux

Présentée et soutenue publiquement le 23 Septembre 2016 à 18h00
au Pôle Formation
Par Adeline Gianina

JURY

Président:

Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Régis LOGIER

Madame le Maître de conférence Claude HOSSEIN-FOUCHER

Monsieur le Docteur Isabelle GIRARD-BUTTAZ

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Lucas Christian

Travail du Centre d'Evaluation et de Traitement de la douleur, service de Neurochirurgie du CHRU de Lille.

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ANI	Analgesia Nociception Index
ASR	Arythmie sinusale respiratoire
GWAS	Genome Wide Association Studies
HF	Hautes fréquences
MHF	Migraine hémiplégique familiale
SNA	Système nerveux autonome
STV	Système trigémino-vasculaire
VFC	Variabilité de la fréquence cardiaque

List of abbreviations

ANI	Analgesia Nociception Index
ANS	Autonomic Nervous System
HF	High Frequency
HAD	Hospital Anxiety and Depression (scale)
HIT-6	Headache Impact Test-6
HRV	Heart Rate Variability
RSA	Respiratory Sinus Arrhythmia
TVS	Trigemino-Vascular System
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide

Table des matières

Résumé	14
Introduction générale.....	16
Epidémiologie.....	16
Définitions	16
Physiopathologie.....	17
Terrain de prédisposition	17
Mécanismes.....	18
Système nerveux autonome	19
Objectif.....	20
Références bibliographiques	21
Article	25
ABSTRACT	26
INTRODUCTION.....	27
METHOD.....	28
Study Population.....	28
Study procedures.....	29
Statistical analysis.....	30
Ethics	30
RESULTS.....	31
General features	31
Main characteristics of the patients.....	31
Clinical outcomes.....	31
DISCUSSION.....	32
PERSPECTIVES.....	34
REFERENCES.....	37
TABLES AND FIGURES	40
Conclusion générale	49
Annexes	50
Annexe 1: Questionnaire MIDAS	50
Annexe 2: Questionnaire sur l'impact des maux de tête (HIT-6 Scale)	51
Annexe 3: HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HAD)	52

RÉSUMÉ

Contexte La migraine est une maladie chronique, fréquente, avec un important impact socio-économique. L'implication du système nerveux autonome (SNA) dans la crise migraineuse a déjà été démontrée, il existe également un dysfonctionnement du SNA en dehors des épisodes céphalalgiques.

Objectif Notre objectif était d'étudier les perturbations du SNA chez des patients migraineux et témoins en utilisant l'*Analgesia Nociception Index* (ANI). Cet index reflète l'activité du tonus parasympathique en analysant les fluctuations hautes fréquences de la fréquence cardiaque. L'objectif était d'analyser l'ajustement de la variabilité de la fréquence cardiaque chez des patients migraineux et témoins lors d'une épreuve de stimulation du baroréflexe par mesure de l'ANI.

Méthode Nous avons réalisé une étude prospective, observationnelle, cas-témoins, d'avril à juillet 2016 chez des patients migraineux et témoins au sein de l'Hôpital Universitaire de Lille. Les patients migraineux, âgés de 18 à 50 ans remplissaient les critères de l'*International Headache Society* (ICHD-III, 2013). Les témoins avaient les mêmes critères d'éligibilité hormis l'absence d'antécédent de migraine. Nous avons enregistré l'ANI de tous les sujets en position allongée durant 5 minutes puis après un changement postural jusqu'à 10 minutes.

Résultats Au total, 34 patients migraineux et 27 témoins ont été inclus, appariés pour l'âge et le sexe. Une minute après le changement postural, l'ANI était significativement inférieur chez les patients migraineux comparativement aux témoins. De plus, chez les patients migraineux, l'ANI diminuait significativement à 1, 2, 5 minutes comparativement à l'ANI basal. Dans le groupe témoin, l'ANI diminuait significativement à 1 et 2 minutes. Ainsi après 5 minutes, uniquement chez les patients migraineux, l'ANI restait significativement inférieur à l'ANI basal. Chez les patients migraineux sévères (score HIT-6 ≥ 60), l'ANI diminuait significativement à 1, 2, 5 minutes comparativement à l'ANI basal. Chez les patients migraineux non sévères (score HIT-6 < 60), l'ANI diminuait significativement à 1 et 2 minutes. Après 5 minutes, l'ANI restait ainsi significativement inférieur à l'ANI basal uniquement chez les patients migraineux sévères.

Conclusion Nos résultats suggèrent un dysfonctionnement du tonus parasympathique lors d'une stimulation sympathique chez le patient migraineux. L'étude du SNA doit être poursuivie dans l'objectif de développer des thérapeutiques non-médicamenteuses.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

EPIDÉMIOLOGIE

La migraine est une maladie chronique et fréquente. Elle touche en France près de 11,2 % (migraine certaine) et 10,1 % (migraine probable) de la population générale âgée de 18 à 65 ans (FRAMIG-3 Study¹). Elle affecte préférentiellement les sujets âgés de 30 à 50 ans et les femmes avec un sexe ratio de 3 :1^{1,2,3}. Le pic de prévalence affecte ainsi la population des jeunes actifs, ce qui explique le fort impact socio-économique de cette maladie. Si l'on s'intéresse à l'impact individuel de cette pathologie, l'échelle MIDAS (*Migraine Disability Assessment*) a été créée par Stewart *et al* en 1999^{4,5}. Celle-ci mesure la perte de productivité (vie professionnelle, domestique et sociale) liée à la migraine durant les trois derniers mois en nombre de jours perdus ou lorsque la productivité diminue de moitié (l'échelle de sévérité varie de I à IV). L'étude FRAMIG-3 réalisée en 2005¹ a confirmé les résultats d'études antérieures et montré, en utilisant l'échelle MIDAS, l'impact considérable de la migraine sur les activités de la vie quotidienne des patients migraineux : grade I, 65 % ; grade II, 17,2 % ; grade III 11,7 % et grade IV, 6,1 %. Il existe par ailleurs un retentissement psychique de la migraine avec une prévalence plus importante de syndromes dépressifs chez les patients migraineux¹. Concernant son impact sociétal, le coût direct annuel par patient a été estimé en 2012 à environ 470 euros pour la migraine épisodique et à 1779 euros pour la migraine chronique⁶. Le coût indirect de la migraine est quant à lui mesuré par la perte de productivité (échelle MIDAS) et l'absentéisme qui a été évalué par en 1995 à 0,7 % de jours « perdus » sur le total des jours travaillés dans une année⁷. L'impact clinique et socio-économique de la migraine et notamment de la migraine chronique incite donc à poursuivre la recherche clinique et le développement de nouvelles thérapeutiques.

DÉFINITIONS

La migraine se définit par la répétition d'épisodes de céphalées. Le diagnostic de migraine peut être posé selon les critères de l'*International Classification of Headache Disorders* (ICHD-III, 2013)⁸ et se définit par la présence d'au moins 5

crises de céphalées dont les caractéristiques doivent remplir les critères suivants : (i) durée de 4 à 72 heures ; (ii) au moins deux critères parmi le caractère pulsatile, unilatéral, d'intensité modérée à sévère et majoré par les efforts ; (iii) au moins un critère parmi la présence d'une photo-phonophobie ou de nausées et/ou de vomissements. Ces crises céphalalgiques peuvent être précédées de symptômes neurologiques constituant l'aura migraineuse : anomalies visuelles, troubles sensitifs (avec phénomènes positifs et/ou négatifs), troubles du langage à type de troubles phasiques.

PHYSIOPATHOLOGIE

Terrain de prédisposition

Il existe des facteurs déclenchants des crises migraineuses (tels que les modifications hormonales chez la femme, les stimulations sensorielles...), mais ceux-ci ne sont pas suffisants à eux seuls pour provoquer une crise. Les patients migraineux ont un terrain de prédisposition. Tout d'abord, les crises peuvent être provoquées par des stimulations sensorielles intenses telles qu'un stimulus lumineux. Ceci est en faveur d'une hyperexcitabilité des neurones corticaux, notamment occipitaux. Cette hyperexcitabilité neuronale a pu être démontrée dans de nombreuses études par le moyen de l'électroencéphalographie ou de l'imagerie^{9,10}. De plus, il semble également exister un dysfonctionnement du tronc cérébral et plus particulièrement de l'hypothalamus et du mésencéphale dans la migraine. Dans les 24 à 48 heures précédant la crise, les patients peuvent avoir des symptômes dits « prémonitoires » ou prodromes : asthénie, bâillements, somnolence, irritabilité, humeur triste ou sentiment d'euphorie, sensation de faim... Ces symptômes sont l'expression clinique d'une activation de régions situées au niveau de l'hypothalamus et du mésencéphale^{9,11}.

Par ailleurs, sur le plan génétique, l'étude de la migraine hémiplégique familiale (MHF) a permis de mieux comprendre les facteurs prédisposant à la survenue de la migraine. La MHF se définit par la présence d'un déficit moteur au cours de l'aura migraineuse, associé à au moins un autre symptôme neurologique (troubles visuels, sensitifs, phasiques). Quatre mutations ont été identifiées à ce jour sur les gènes CACNA1A (MHF de type I), ATP1A2 (type II), SCN1A (type III) et PRRT2 (type IV)

^{12,13,14,15}. Ces mutations concernent respectivement une protéine présynaptique, une pompe ionique gliale et deux canaux ioniques. Depuis une dizaine d'années, une autre technique utilisant des technologies de génotypage à haut débit est utilisée afin d'étudier le génome: les études d'associations pangénomiques (*GWAS*, *Genome Wide Association Studies*). Elles ont pour objectif d'identifier des facteurs de susceptibilité génétique de maladies multifactorielles telles que la migraine. Ces analyses comparent la fréquence de multitudes de variants génétiques répartis sur l'ensemble du génome entre de larges cohortes de patients migraineux et de témoins sains. A ce jour, quatre *GWAS* ont été menées et deux d'entre elles ont découvert différents marqueurs intervenant dans l'homéostasie du glutamate^{16,17}. Une dernière *GWAS* a observé deux autres loci dont un gène codant pour une protéine régulant les synapses excitatrices et dont la mutation peut ainsi induire une hyperexcitabilité neuronale¹⁸. Ainsi, les différentes mutations ou variants génétiques observés à ce jour ont comme conséquence commune le fait d'induire une hyperexcitabilité neuronale, facteur de prédisposition de la migraine¹⁹. Ces études génétiques contribuent ainsi à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la migraine, l'objectif premier restant l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

Mécanismes

La survenue de la crise est multifactorielle et complexe. Il existe une implication des centres de la douleur ainsi que des systèmes nerveux et vasculaires. La crise migraineuse survient suite à l'activation du système trigémino-vasculaire (STV). Le STV comprend : (i) les vaisseaux crâniens et méningés ; (ii) les neurones afférents primaires (entourant ces vaisseaux) qui pénètrent dans le névraxe par le ganglion du nerf trijumeau (nerf V) ; (iii) les ganglions des deux premières racines cervicales ; (iv) et enfin les neurones secondaires qui se projettent sur le thalamus et le cortex controlatéral. Lors de la crise migraineuse, Il existe premièrement une vasoconstriction des artérioles cérébrales liée à l'activation de l'hypothalamus et de noyaux adrénergiques et sérotoninergiques situés au niveau du pont et du mésencéphale. Ensuite, la vasoconstriction de ces vaisseaux active le STV et induit une inflammation neurogène de la paroi artérielle des vaisseaux innervés par le nerf V ainsi que leur vasodilatation par libération de neuropeptides actifs (CGRP, substance P...). La douleur migraineuse est ainsi due à l'inflammation et à la

vasodilatation de ces vaisseaux mais serait également secondaire à une sensibilisation périphérique et centrale au message sensitif habituellement non douloureux^{20,21}. Enfin, certains auteurs plaident en faveur d'une activation du STV par la dépression corticale envahissante correspondant à la vague de dépolarisation neuronale ayant lieu lors de l'aura migraineuse et se propageant sur le cortex cérébral puis vers les noyaux de la base, le thalamus et l'hippocampe^{22,23}.

Systeme nerveux autonome

Le système nerveux autonome (SNA) a déjà fait l'objet de nombreuses études et son implication dans la migraine a déjà été démontrée. Les symptômes accompagnant la crise migraineuse sont la preuve d'une implication du SNA : nausées, vomissements, diarrhées, vasodilatation, hypersudation, horripilation, flush, larmoiement, rhinorrhée²⁴. Il existe également un dysfonctionnement du SNA en dehors des épisodes céphalalgiques^{24,25,26,27,28,29,30,31,32}. Un moyen d'étudier le SNA est d'analyser la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC). Afin de l'étudier, on utilise la variabilité de l'intervalle R-R sur l'électrocardiogramme. Sa régulation à court terme dépend du SNA. Cette VFC peut être décomposée par le moyen d'une analyse spectrale des variations de l'intervalle RR^{33,34}. Trois domaines fréquentiels ont été définis et le spectre des hautes fréquences (HF) (0.15-0.4 Hertz) de la VFC est sous la dépendance de l'activité du système nerveux parasympathique³⁵. La respiration modifie la fréquence cardiaque. En effet, l'inspiration induit une tachycardie et l'expiration, une bradycardie : ceci correspond à l'arythmie sinusale respiratoire (ASR). L'ASR est régulée par l'activité du système nerveux parasympathique^{36,37,38,39,40} et cette synchronisation entre la fréquence cardiaque et la respiration apparaît sur l'analyse spectrale de la fréquence cardiaque dans le domaine des hautes fréquences.

Le Centre d'Innovation Technologique du CHRU de Lille a travaillé sur l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque. Ces travaux ont abouti à la création d'un indice de VFC basé sur les variations HF de la fréquence cardiaque et ainsi reflétant l'activité du système nerveux parasympathique : *l'Analgesia Nociception Index* (ANI). Cet index est mesuré par l'intermédiaire du dispositif PHYSIODOLORIS® commercialisé par la société *MDoloris Medical Systems* (Figure 1). Ce dispositif est utilisé en routine au bloc opératoire, durant l'anesthésie générale des patients afin

d'équilibrer la balance analgésie/nociception^{41,42}. L'ANI est une mesure normalisée du système parasympathique. Son principe repose sur la balance entre les systèmes parasympathique et sympathique du SNA. Au repos, la VFC est principalement sous l'influence du système parasympathique. En cas de douleur aiguë, le système parasympathique est inhibé et l'ANI diminue, cet index reflétant l'influence du tonus parasympathique sur le domaine des HF de la VFC. Une épreuve de stimulation du baroréflexe telle que le passage à l'orthostatisme induit également une modification de l'ANI par modification de la balance entre le système sympathique et parasympathique.

OBJECTIF

L'objectif de notre étude était d'évaluer les perturbations du SNA chez des patients migraineux comparativement à des témoins sains. Ainsi, le but de notre étude était d'évaluer l'ajustement de la VFC chez ces deux groupes lors d'une épreuve de stimulation du baroréflexe (réponse au passage de la position allongée à la position assise), par mesure de l'ANI avant puis jusqu'à 10 minutes après le changement postural.

Notre objectif secondaire était de comparer l'évolution de la VFC (évaluée par l'ANI) en réponse au changement postural selon deux groupes de sévérité de migraine.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Chautard MH, Lucas C. Migraine and probable migraine--results of FRAMIG 3, a French nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification. *Cephalalgia*. 2005 Dec;25(12):1146–58.
2. Henry P, Michel P, Brochet B, Dartigues JF, Tison S, Salamon R, et al. A Nationwide Survey of Migraine in France: Prevalence and Clinical Features in Adults. *Cephalalgia*. 1992 Aug 1;12(4):229–37.
3. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lantéri-Minet M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology*. 2002 7–23;59(2):232–7.
4. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):988–94.
5. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, Liberman J, Sawyer J. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalalgia*. 1999 Mar;19(2):107–14; discussion 74.
6. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain*. 2012 Jul;13(5):361–78.
7. Michel P, Dartigues JF, Duru G, Moreau J, Salamon R, Henry P. Incremental Absenteeism Due to Headaches in Migraine: Results from the Mig-Access French National Cohort. *Cephalalgia*. 1999 Jun 1;19(5):503–10.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629–808.
9. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine — Current Understanding and Treatment. *New England Journal of Medicine*. 2002 Jan 24;346(4):257–70.
10. Géraud G. Physiopathologie de la migraine. *Douleur analg*. 2010 Jul 21;23(3):126–32.
11. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*. 2007 Nov–Dec;47(10):1418–26.
12. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SMG, et al. Familial Hemiplegic Migraine and Episodic Ataxia Type-2 Are Caused by Mutations in the Ca²⁺ Channel Gene CACNL1A4. *Cell*. 1996 Nov ;87(3):543–52.

13. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet.* 2003 Feb;33(2):192–6.
14. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *The Lancet.* 2005 Aug 5;366(9483):371–7.
15. Riant F, Roze E, Barbance C, Méneret A, Guyant-Maréchal L, Lucas C, et al. PRRT2 mutations cause hemiplegic migraine. *Neurology.* 2012 11–20;79(21):2122–4.
16. Consortium the IHG. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet.* 2010 Oct;42(10):869–73.
17. Chasman DI, Schürks M, Anttila V, de Vries B, Schminke U, Launer LJ, et al. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet.* 2011 Jul;43(7):695–8. Available.
18. Freilinger T, Anttila V, de Vries B, Malik R, Kallela M, Terwindt GM, et al. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet.* 2012 Jul;44(7):777–82.
19. Moskowitz MA, Bolay H, Dalkara T. Deciphering migraine mechanisms: Clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *Ann Neurol.* 2004 Feb 1;55(2):276–80.
20. 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 Feb;19(2):115–27.
21. Reuter U, Sanchez del Rio M, Moskowitz MA. Experimental models of migraine. *Funct Neurol.* 2000;15 Suppl 3:9–18.
22. Leão AA. Spreading depression. *Funct Neurol.* 1986 Oct–Dec;1(4):363–6.
23. Bolay H, Moskowitz MA. The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache. *Rev Neurol (Paris).* 2005 Jul;161(6-7):655–7.
24. Shechter A, Stewart WF, Silberstein SD, Lipton RB. Migraine and autonomic nervous system function: a population-based, case-control study. *Neurology.* 2002 Feb 12;58(3):422–7.
25. Appel S, Kuritzky A, Zahavi I, Zigelman M, Akselrod S. Evidence for instability of the autonomic nervous system in patients with migraine headache. *Headache.* 1992 Jan;32(1):10–7.
26. Pogacnik T, Sega S, Pecnik B, Kiauta T. Autonomic function testing in patients with migraine. *Headache.* 1993 Nov–Dec;33(10):545–50.

27. Pierangeli G, Parchi P, Barletta G, Chiogna M, Lugaresi E, Cortelli P. Power spectral analysis of heart rate and diastolic blood pressure variability in migraine with and without aura. *Cephalalgia*. 1997 Nov;17(7):756–60; discussion 719–20.
28. Mosek A, Novak V, Opfer-Gehrking TL, Swanson JW, Low PA. Autonomic dysfunction in migraineurs. *Headache*. 1999 Feb;39(2):108–17.
29. Avnon Y, Nitzan M, Sprecher E, Rogowski Z, Yarnitsky D. Different patterns of parasympathetic activation in uni- and bilateral migraineurs. *Brain*. 2003 Jul;126(Pt 7):1660–70.
30. Mylius V, Braune HJ, Schepelmann K. Dysfunction of the pupillary light reflex following migraine headache. *Clin Auton Res*. 2003 Feb;13(1):16–21.
31. Peroutka SJ. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache*. 2004 Jan;44(1):53–64.
32. Benjelloun H, Birouk N, Slaoui I, Coghlan L, Bencheikh BOA, Jroundi I, et al. [Autonomic profile of patients with migraine]. *Neurophysiol Clin*. 2005 Oct;35(4):127–34.
33. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991 Aug;84(2):482–92.
34. Persson PB. Spectrum analysis of cardiovascular time series. *Am J Physiol*. 1997 Oct;273(4 Pt 2):R1201–10.
35. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol*. 1975 Nov;39(5):801–5.
36. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol*. 1981 Oct;241(4):H620–9.
37. Novak V, Novak P, de Champlain J, Le Blanc AR, Martin R, Nadeau R. Influence of respiration on heart rate and blood pressure fluctuations. *J Appl Physiol*. 1993 Feb;74(2):617–26.
38. Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *Journal of Applied Physiology*. 1993 Nov 1;75(5):2310–7.
39. Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997 Nov;34(6):623–48.
40. Bernardi L, Porta C, Gabutti A, Spicuzza L, Sleight P. Modulatory effects of respiration. *Auton Neurosci*. 2001 Jul 20;90(1-2):47–56.
41. Jeanne M, Logier R, De jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. In: Annual International Conference of the IEEE

- Engineering in Medicine and Biology Society, 2009 EMBC 2009. 2009. p. 1840–3.
42. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2010;2010:1194–7.

ARTICLE

Heart Rate Variability in Migraine Patients.

Projet de publication

ABSTRACT

Background: Migraine is a common disease with a significant socio-economic impact. The involvement of the autonomic nervous system (ANS) in migraine attacks has already been evidenced. There is also a dysfunction of the ANS in headache-free periods.

Objective: We aimed to study the dysfunction of the ANS in migraine patients and healthy controls by measuring the Analgesia Nociception Index (ANI). This index was calculated from the heart rate variability and reflected the parasympathetic tone.

Methods: Between April 2016 and July 2016, we conducted a prospective observation case-control study in migraine patients and healthy controls at the Lille University Hospital. Migraine patients aged from 18 to 50 years old and diagnosed according to the Headache Classification Committee of the International Headache Society (ICHD-III, 2013) were included. Healthy controls had to meet the same inclusion criteria. They were excluded if they had a history of migraine. We studied the ANI of all participants at rest and for up to 10 minutes after a baroreflex stimulation (postural change).

Results: In total, 34 migraine patients and 27 healthy controls were included and paired by age and sex. After postural change, the ANI was significantly lower at one minute in migraine patients than in controls. Moreover, in migraine patients, the postural change induced a significant decrease in the ANI at 1 minute, 2 minutes and 5 minutes compared to the basal ANI. The ANI decreased significantly at 1 minute and 2 minutes in healthy controls compared to the basal ANI. Thus the ANI remained significantly lower than the basal ANI at 5 minutes after the baroreflex stimulation in migraine patients only. In patients with severe impact of migraine headache (HIT-6 score ≥ 60), after the postural change, the ANI decreased significantly at 1 minute, 2 minutes and 5 minutes compared to the basal ANI. In non-severe patients (HIT-6 score < 60), the postural change induced a significant decrease in the ANI at 1 minute and 2 minutes compared to the basal ANI. Thus, the ANI remained significantly lower than the basal ANI at 5 minutes after the postural change in severe patients only.

Conclusion: Our results suggested that there was a dysfunctioning in the parasympathetic tone after a sympathetic stimulation in migraine patients. The ANS could be further studied to develop innovative drug-free therapeutics.

INTRODUCTION

The pathophysiology of migraine has been debated for a long time. We now believe that the pain control center, the vascular and neuronal systems are involved. The starting points of the attacks are the hypothalamus, the adrenergic and serotonergic nuclei located in the pons and the midbrain. Their activation induces the vasoconstriction of meningeal arterioles and also disturbs the mechanisms of pain regulation. Then, the headache is due to the activation of the trigemino-vascular system (TVS) (meningeal arterioles are innervated by the ophthalmic branch of trigeminal nerve)^{1,2}. The mechanisms of the TVS activation still remain to be solved.

The autonomic nervous system (ANS) function has been studied for several years and its involvement in acute migraine headaches has already been evidenced. Some symptoms associated with migraine attacks show the involvement of the ANS: nausea, vomiting, diarrhea, dilatation, sweating, piloerection, facial flushing, lacrimation and nasal stuffiness³. The ANS also dysfunctions out of periods of migraine headaches^{3,4,5,6,7,8,9,10,11}. The heart rate variability (HRV) is one way to explore the SNA. The HRV is the beat-to-beat variation (R-R-interval) in heart rate. Its short-term regulation depends on the ANS. The study of HRV was used to assess the interaction between the sympathetic and the parasympathetic system. One method to explore the HRV is the spectral analysis^{12,13}. In the spectral analysis, three time-domains were defined, based on their frequency levels. The high-frequency (HF) domain of HRV (0.15-0.4 Hertz) was mainly related to the parasympathetic activity¹⁴. In addition, breathing can modify the heart rate: inspiration induced tachycardia and expiration induced bradycardia. This phenomenon is called the respiratory sinus arrhythmia (RSA). RSA is controlled by the parasympathetic activity^{15,16,17,18,19} and this synchronizing between breathing and heart rates appear in the HF domain in the spectrum analysis of the HRV.

The Technological Innovation Centre of Lille's Hospital collaborated to on the study of HRV. They created an index based on the HF domain of the HRV, and thus linked to the parasympathetic system: the Analgesia Nociception Index (ANI). This index is measured by the Physioloris System® (Fig. 1). That device is now routinely used during surgery to estimate the analgesia/nociception balance in general anesthetized

patients^{20,21}. The ANI is a standardized measurement of the parasympathetic system: its principle is based on the balance between the parasympathetic and the sympathetic systems of the ANS. At rest, HRV is mainly influenced by the parasympathetic system. In case of acute pain, the parasympathetic system is abolished and the ANI is reduced. It reflects the influence of the parasympathetic tone on the HF domain of HRV.

The primary objective of our study was to assess the dysfunction of the ANS in migraine patients compared to healthy controls by measuring the ANI. We aimed to analyze the HRV adjustment in migraine patients and healthy controls after a baroreflex stimulation (changing position from lying to sitting), by measuring the ANI before and for up to 10 minutes after postural change. The secondary objective was to compare the HRV adjustment (estimated by the ANI) in response to the postural change in two groups based on the severity of the migraine.

METHOD

The monocentric, interventional and comparative trial was conducted between April and July 2016.

Study Population

Migraine patients were recruited in the Pain Department of the Lille University Hospital during consultations with Dr LUCAS C., a migraine specialist. Migraine patients were diagnosed according to the Headache Classification Committee of the International Headache Society (ICHD-III, 2013)²². Healthy controls were recruited in the Lille University Hospital. They were matched to the migraine patient group for age (+/- 5 years) and sex. Migraine patients were eligible if they were aged from 18 to 50 years old. A history of migraine attacks within 72 hours of the inclusion was an exclusion criteria. Other exclusion criteria were: patient refusal, pregnancy or breastfeeding, heart disease, dysautonomia, cardiac arrhythmia, beta-blocker treatments or cardiac pacemaker, diabetes, non-contributor to the French Social Security health insurance and being a participant in another clinical trial. Healthy controls had to meet the same inclusion criteria and they could not have a history of

migraine headaches according to the Headache Classification Committee of the IHS (ICHD-III, 2013)²². All data were anonymized. All participants had to sign an informed consent form to confirm that they had understood the nature of their participation in the study.

Study procedures

ANI measurement

The ANI was obtained for each patient with the Physiodoloris System® (marketed by Metrodoloris, Lille, France). The ANI used the RSA to quantify the parasympathetic tone. The RSA can be measured by the HRV analysis of the RR-series issued from the ECG. The analogue-to-digital converter of the Physiodoloris monitor was connected to the analogue output of the ECG monitor. The Physiodoloris monitor directly recorded the analog ECG signals. The R waves were detected on the ECG signal. R-R interval series were then resampled, normalized and filtered between 0.15 and 0.4 Hertz in order to keep only high frequency variations. The surface of these variations was then computed (Fig. 2). This surface corresponded to the RSA and the parasympathetic tone. On the periodogram, the higher the parasympathetic tone was, the bigger the measured surface (Fig. 3). The value of the ANI ranged from 0 to 100: it was the proportion of the parasympathetic tone related to the sympathetic tone (the total of both tones had to amount to 100%).

Design

Migraine headache patients and healthy controls were included in the Lille University Hospital. The control group was matched to the migraine patient group for age (\pm 5 years) and sex.

The measurement of the ANI was a non-invasive procedure. To quantify the ANI, the Physiodoloris monitor was connected to each participant with three standard ECG electrodes. The patient could not see the monitor in order not to influence the ANI values. The procedure was standardized and the conditions of registration were always identical. Therefore, each subject was (i) in a quiet room, (ii) in supine position on a treatment couch, tilted at 180° (iii) without any physical or speaking interaction with any operator. At this first step, participants were in supine position for five minutes. The basal cardiac frequency and ANI of each participant was recorded.

Five minutes after this first step, participants had to sit up and stay seated without moving or speaking. In this second step, the cardiac frequency and the ANI were recorded at 1 minute, 2 minutes, 5 minutes and 10 minutes. Then, the modifications of the HRV were analyzed. Lastly, all participants filled out the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) scale questionnaire while migraine headache patients filled out the Headache Impact Test (HIT-6 scale).

Statistical analysis

We performed the statistical analyses with the SPSS 22.0 package for Windows. Data were presented as means (standard deviation).

If data followed a normal distribution, a Student T-Test was performed to compare the differences in numerical variables between both groups (migraine patients compared to healthy controls). Then, for each group, comparisons between the ANI at 1 minute, 2 minutes, 5 minutes and 10 minutes with the basal ANI were performed using a Student T-Test for repeated measure.

Due to the low sample size, comparison between patients with severe impact of migraine headache (HIT-6 score ≥ 60) and patients with substantial, low or without impact of migraine headache (HIT-6 score < 60), was performed using a non-parametric Mann-Whitney test. Then, for each group among migraine patients, comparisons between the ANI at 1 minute, 2 minutes, 5 minutes and 10 minutes with the basal ANI were performed using a non-parametric Wilcoxon test for repeated measure.

Categorical variables were compared using the chi-square or Fisher exact test.

A p-value lower than 0.05 was considered as significant.

Ethics

Our study was approved by the ANSM agency (French National Agency for Medicines and Health Products Safety, registration Number 2016400538-43) and by the Ethical Committee of Lille (CCPPRB, *comité consultative de protection des personnes dans la recherche biomédicale*) in 2016. All participants were prospectively included in our study. All patients and healthy controls signed an informed consent form in person.

RESULTS

General features

Between 25 April 2016 and 8 July 2016, 34 migraine patients and 27 healthy controls were enrolled in our study. There were 20 severe migraine patients and 14 non-severe migraine patients.

Main characteristics of the patients

Clinical characteristics are listed in Table 1. One minute after the postural change, the ANI was lower in the migraine headache group than in healthy controls ($p=0.038$). Furthermore, there was no difference in the ANI at basal time and 2 minutes, 5 minutes, 10 minutes after the postural change, between both groups. No difference was found between migraine patients and healthy controls regarding to age, sex, heart rate, BMI and HAD scale's scores. The results of the HAD scale were the following: 76.5% of migraine patients and 47.1% of controls had abnormal values for the anxiety score; while 8.8% of migraine patients and 3.9% of controls had abnormal values of the depression score. In migraine patients, 29.4% were on a prevention therapy, 85.3% had migraine attacks the month before, 47.1% met the diagnostic criteria of migraine with aura, 41.2% had a HIT-6 scale score <60 and 58.8% had a score ≥ 60 .

Among migraine patients, the anxiety score of the HAD scale was higher in patients with severe impact of migraine headache ($p=0.032$). There were no other significant difference between severe migraine patients and non-severe migraine patients (Table 2).

Clinical outcomes

Repeated measurements in healthy controls and migraine patients

- Heart rate changes

In both groups, the postural change induced an increase in the heart rates at 1 minute, 2 minutes, 5 minutes and 10 minutes compared to the basal heart rates

($p < 0.05$). In addition, if migraine patients seemed to present a higher increase trend of the heart rates than controls, the difference was not significant (Table 3, Fig. 4).

- ANI changes

In migraine patients, the postural change induced a significant decrease in the ANI at 1 minute, 2 minutes and 5 minutes compared to the basal ANI (respectively $p < 0.0001$, $p < 0.0001$ and $p = 0.029$). ANI trends remained below the basal ANI at 10 minutes after postural change but this result was not statistically different ($p = 0.075$). In the control group, the postural change induced a significant decrease in the ANI at 1 minute and 2 minutes compared to the basal ANI ($p < 0.0001$). In this group, the ANI values returned to the basal values at 5 and 10 minutes after the postural change (respectively $p = 0.148$ and $p = 0.890$) (Table 3, Fig. 5).

Repeated measurements among migraine patients

- Heart rate changes

In both groups, the postural change induced an increase in the heart rate at 1 minute, 2 minutes, 5 minutes and 10 minutes compared to the basal heart rates ($p < 0,05$) (Table 4).

- ANI changes

In patients with severe impact of migraine headache, the postural change induced a significant decrease in the ANI at 1 minute, 2 minutes and 5 minutes compared to the basal ANI (respectively $p < 0.0001$, $p < 0.001$ and $p = 0.026$). In non-severe migraine patients, the postural change induced a significant decrease in the ANI at 1 minute and 2 minutes compared to the basal ANI (respectively $p = 0.001$ and $p = 0.007$). In this group, the ANI at 5 minutes and 10 minutes were similar than the basal ANI (respectively $p = 0.683$ and $p = 0.187$) (Table 4, Fig. 6).

DISCUSSION

The primary objective of our study was to assess the dysfunction of the ANS in migraine patients compared to healthy controls by measuring the ANI. The secondary

objective was to compare the HRV adjustments in migraine patients depending on the severity of the migraine.

Our study revealed that after the postural change (i) the ANI at one minute was significantly lower in the migraine headache group than in healthy controls; (ii) the ANI decreased significantly at 1 minute, 2 minutes and 5 minutes in migraine patients compared to the basal ANI; (iii) the ANI decreased significantly at 1 minute and 2 minutes in healthy controls compared to the basal ANI; (iv) the ANI decreased significantly at 1 minute, 2 minutes and 5 minutes in patients with severe impact of migraine headache compared to the basal ANI; (v) the ANI decreased significantly at 1 minute and 2 minutes in patients with non-severe impact of migraine compared to the basal ANI; (vi) the heart rate increased significantly at 1 minute, 2 minutes, 5 minutes and 10 minutes in both groups.

Thus, the ANI remained significantly lower than the basal ANI at 5 minutes after the postural change in migraine patients (comparatively to healthy controls) and severe migraine patients (comparatively to non-severe patients). Moreover, even if this result was not significant, the ANI trends remained below the basal ANI 10 minutes after postural change in these groups. In addition, migraine patients had a higher increased trend in the heart rate than healthy controls. The difference in both groups was not significant. Our data suggested a different reactivity of the parasympathetic tone between migraine patients and controls in response to a sympathetic stimulation (the change in position). This might result in a different HRV in response to a sympathetic stimulation and thus a lower capacity of modulation of the parasympathetic tone in migraine patients.

Thus, our results supported the hypothesis that there was a lower modulation capacity of the parasympathetic tone in migraine patients and that the more severe the migraine, the lower the modulation capacity of parasympathetic tone.

Our results are consistent with previous studies that also found a parasympathetic impairment in patients with migraine, during the headache free period, using the HRV (data analyzed variables)^{23,24,25,26}. One recent study had also shown an increase in the vasoactive intestinal peptide (VIP) levels in the peripheral blood in migraine patients during the headache free periods. The authors of the study understood this

findings as “a distant sign of “permanent” activation of the parasympathetic arm of the TVS”²⁷.

It was the first time that the ANI was used in a study to measure the parasympathetic tone in migraine patients. The device is already routinely used in several hospitals to monitor the analgesia/nociception balance in patients during surgery. The strengths of our study were the prospective inclusion of the study population, exhaustive data and migraine patients matched to controls by age and sex. Moreover, the characteristics of the patients in our study were similar to the results of the FRAMIG 3 Study (it was a nationwide population-based survey performed in France in 2003 that used the 2004 IHS classification²⁸). The characteristics were : the majority of female sex patients (85.2% in our study and 68.3% in FRAMIG-3 study), the duration of migraine history (11.4 years in our study compared to 13.2 years \pm 11.4) and the abnormal anxiety scores in the HAD scale (47.1% compared to 46.9%). They suggest a good external validity of our findings.

Our study may also present some limitations. The main limitation was the size of our study population that was too small and induced a lack of power. Others limitations were the monocentric nature of our study and the difference in the percentages of the abnormal depression scores on the HAD scale (3.9% in our study compared to 22.8% in the FRAMIG-3 Study).

PERSPECTIVES

We have already discussed the involvement of the parasympathetic arm of the TVS in the pathophysiology of migraine attacks and also out of periods of migraine headaches. This persistent dysfunction of the ANS could participate to the chronic state of migraine. Several arguments supported the involvement of the parasympathetic system in the pathophysiology of chronic migraine headaches such as the prevalence of cranial autonomic sympathetic symptoms²⁹ and the increase in VIP levels of peripheral blood during migraine headache free periods²⁷. Thus, it would seem appropriate to develop drug free therapies involving the ANS and more specific therapies increasing the HRV that in turn would increase the parasympathetic tone activity. Several potential therapies have already been studied. In 2010³⁰, a systematic review revealed variable results and a possible effect of

acupuncture on HRV in migraine subjects. However, more rigorous are required. In 2016, It was shown that an add-on hydrotherapy reduced the frequency and the intensity of headaches in migraine patients and enhanced the parasympathetic tone (improved HRV parameters)³¹. Moreover, Clark and *al.* provided evidence that transcranial magnetic stimulation (TMS) was an effective adjunct treatment for migraine headache pain during pain and that TMS induced an adjustment of the ANS³². Some studies are currently testing the stimulation of the vagus nerve and the neuromodulation of the sphenopalatine ganglion to target autonomic pathways. The first results seemed positive but the efficacy of the procedures still remains to be confirmed^{33,34}. Finally, neuromodulation is a promising and novel approach for the preventive treatment of chronic migraine as an add-on or mono-therapy.

To conclude, the study of the ANS remains an important axis of research for the development of new non-invasive and drug-free therapeutics.

REFERENCES

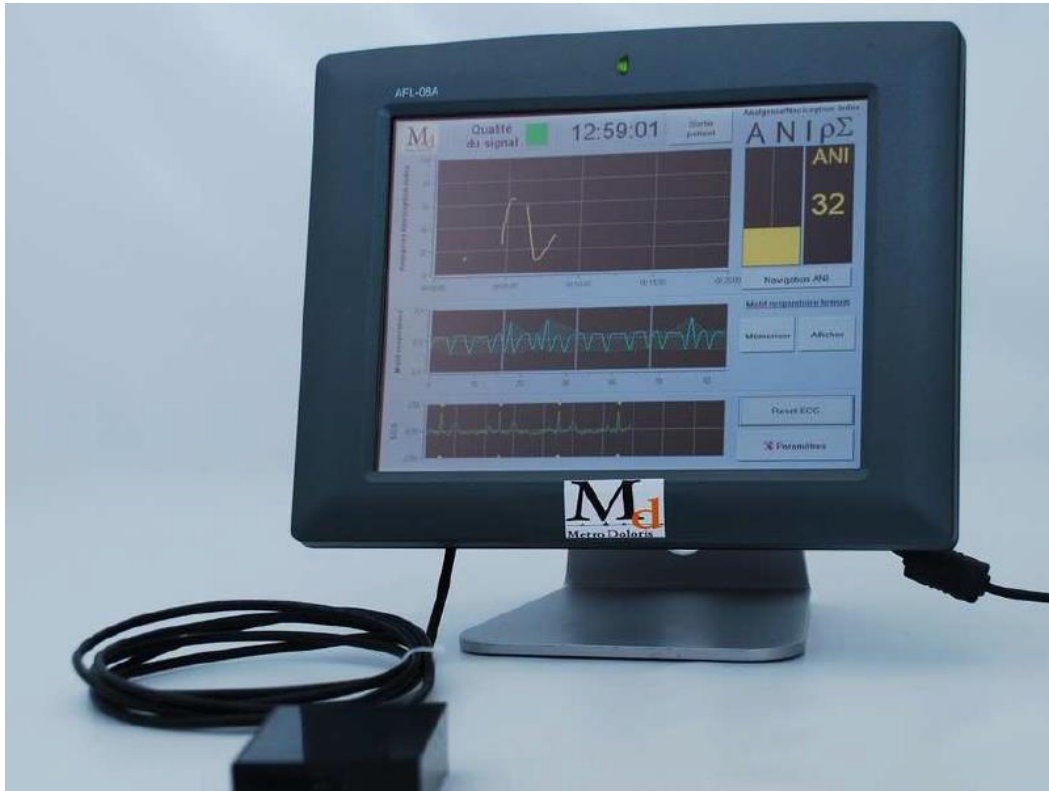
1. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999 Feb;19(2):115–27.
2. Reuter U, Sanchez del Rio M, Moskowitz MA. Experimental models of migraine. *Funct Neurol.* 2000;15 Suppl 3:9–18.
3. Shechter A, Stewart WF, Silberstein SD, Lipton RB. Migraine and autonomic nervous system function: a population-based, case-control study. *Neurology.* 2002 Feb 12;58(3):422–7.
4. Appel S, Kuritzky A, Zahavi I, Zigelman M, Akselrod S. Evidence for instability of the autonomic nervous system in patients with migraine headache. *Headache.* 1992 Jan;32(1):10–7.
5. Pogacnik T, Segal S, Pecnik B, Kiauta T. Autonomic function testing in patients with migraine. *Headache.* 1993 Nov–Dec;33(10):545–50.
6. Pierangeli G, Parchi P, Barletta G, Chiogna M, Lugaresi E, Cortelli P. Power spectral analysis of heart rate and diastolic blood pressure variability in migraine with and without aura. *Cephalalgia.* 1997 Nov;17(7):756–60; discussion 719–20.
7. Mosek A, Novak V, Opfer-Gehrking TL, Swanson JW, Low PA. Autonomic dysfunction in migraineurs. *Headache.* 1999 Feb;39(2):108–17.
8. Avnon Y, Nitzan M, Sprecher E, Rogowski Z, Yarnitsky D. Different patterns of parasympathetic activation in uni- and bilateral migraineurs. *Brain.* 2003 Jul;126(Pt 7):1660–70.
9. Mylius V, Braune HJ, Schepelmann K. Dysfunction of the pupillary light reflex following migraine headache. *Clin Auton Res.* 2003 Feb;13(1):16–21.
10. Peroutka SJ. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache.* 2004 Jan;44(1):53–64.
11. Benjelloun H, Birouk N, Slaoui I, Coghlan L, Bencheikh BOA, Jroundi I, et al. [Autonomic profile of patients with migraine]. *Neurophysiol Clin.* 2005 Oct;35(4):127–34.
12. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991 Aug;84(2):482–92.
13. Persson PB. Spectrum analysis of cardiovascular time series. *Am J Physiol.* 1997 Oct;273(4 Pt 2):R1201–10.
14. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol.* 1975 Nov;39(5):801–5.

15. Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *Journal of Applied Physiology*. 1993 Nov 1;75(5):2310–7.
16. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol*. 1981 Oct;241(4):H620–9.
17. Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997 Nov;34(6):623–48.
18. Novak V, Novak P, de Champlain J, Le Blanc AR, Martin R, Nadeau R. Influence of respiration on heart rate and blood pressure fluctuations. *J Appl Physiol*. 1993 Feb;74(2):617–26.
19. Bernardi L, Porta C, Gabutti A, Spicuzza L, Sleight P. Modulatory effects of respiration. *Auton Neurosci*. 2001 Jul 20;90(1-2):47–56.
20. Jeanne M, Logier R, De jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. In: *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2009 EMBC 2009*. 2009. p. 1840–3.
21. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:1194–7.
22. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*. *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629–808.
23. Tabata M, Takeshima T, Burioka N, Nomura T, Ishizaki K, Mori N, et al. Cosinor analysis of heart rate variability in ambulatory migraineurs. *Headache*. 2000 Jun;40(6):457–63.
24. Shechter A, Stewart WF, Silberstein SD, Lipton RB. Migraine and autonomic nervous system function: a population-based, case-control study. *Neurology*. 2002 Feb 12;58(3):422–7.
25. Matei D, Constantinescu V, Corciova C, Ignat B, Matei R, Popescu CD. Autonomic impairment in patients with migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Oct;19(20):3922–7.
26. Mamontov OV, Babayan L, Amelin AV, Giniatullin R, Kamshilin AA. Autonomous control of cardiovascular reactivity in patients with episodic and chronic forms of migraine. *J Headache Pain*. 2016;17:52.
27. Cernuda-Morollón E, Martínez-Camblor P, Alvarez R, Larrosa D, Ramón C, Pascual J. Increased VIP levels in peripheral blood outside migraine attacks as a potential biomarker of cranial parasympathetic activation in chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015 Apr;35(4):310–6.

28. Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Chautard MH, Lucas C. Migraine and probable migraine--results of FRAMIG 3, a French nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification. *Cephalalgia*. 2005 Dec;25(12):1146–58.
29. Riesco N, Pérez-Alvarez AI, Verano L, García-Cabo C, Martínez-Ramos J, Sánchez-Lozano P, et al. Prevalence of cranial autonomic parasympathetic symptoms in chronic migraine: Usefulness of a new scale. *Cephalalgia*. 2016 Apr;36(4):346–50.
30. Lee S, Lee MS, Choi J-Y, Lee S-W, Jeong S-Y, Ernst E. Acupuncture and heart rate variability: a systematic review. *Auton Neurosci*. 2010 Jun 24;155(1-2):5–13.
31. Sujan MU, Rao MR, Kisan R, Abhishekh HA, Nalini A, Raju TR, et al. Influence of hydrotherapy on clinical and cardiac autonomic function in migraine patients. *J Neurosci Rural Pract*. 2016 Jan–Mar;7(1):109–13.
32. Clarke BM, Upton ARM, Kamath MV, Al-Harbi T, Castellanos CM. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. *J Headache Pain*. 2006 Oct;7(5):341–6.
33. Puledda F, Goadsby PJ. Current Approaches to Neuromodulation in Primary Headaches: Focus on Vagal Nerve and Sphenopalatine Ganglion Stimulation. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20.
34. Holle-Lee D, Gaul C. Noninvasive vagus nerve stimulation in the management of cluster headache: clinical evidence and practical experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 May;9(3):230–4.

TABLES AND FIGURES

Figure 1. Physiodoris Monitor (Lille, France).

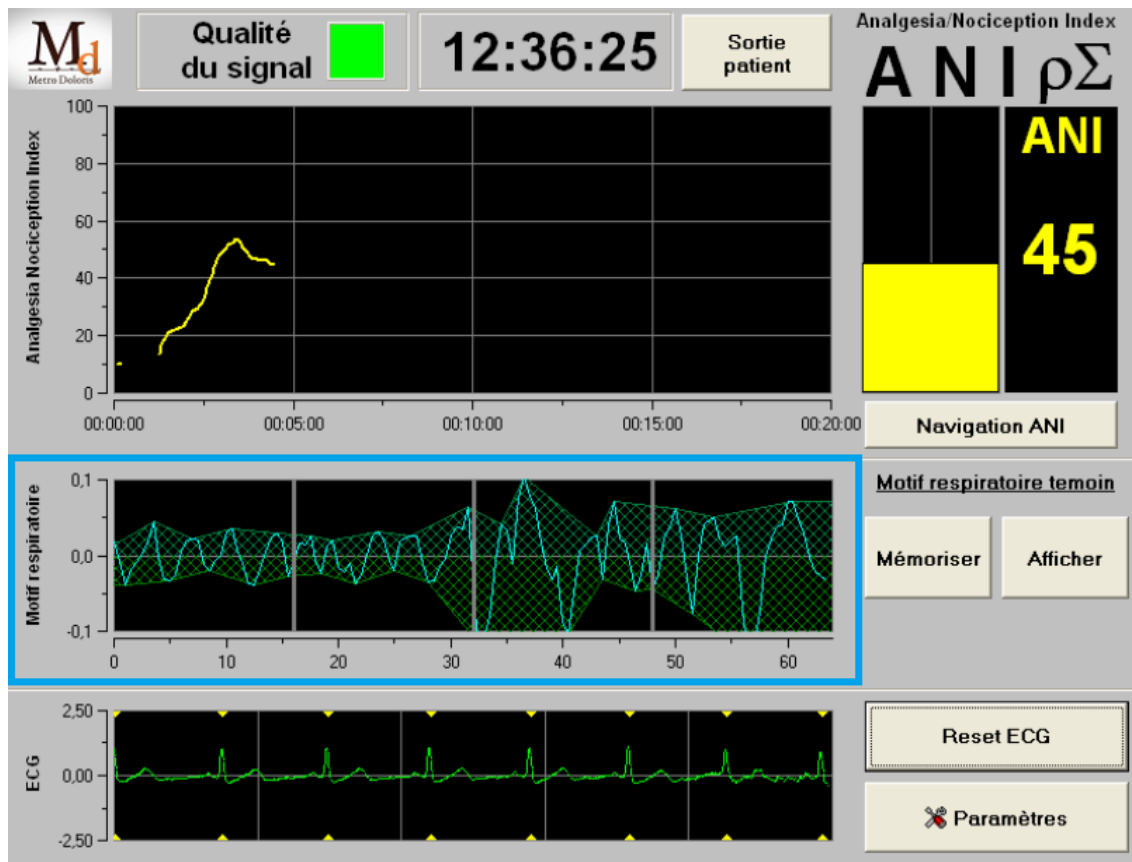


Top window: ANI, Analgesia nociception index.

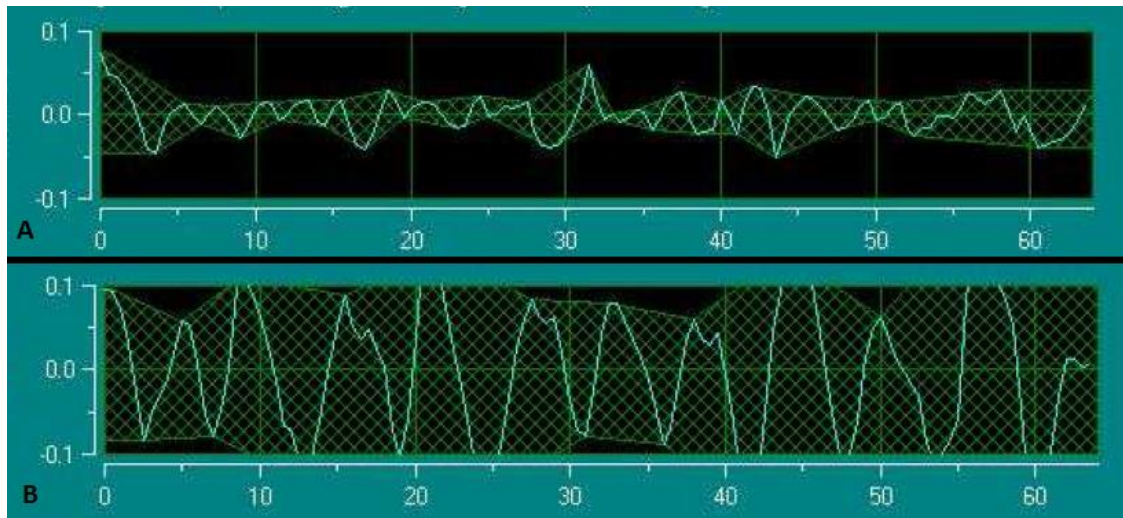
Middle window: Normalized and band passed filtered RR-series.

Upper window: ECG signal.

Figure 2. Physiodoris Screen.



Normalized and band passed filtered RR-series (blue box).

Figure 3. Periodogram.

A: small surface = low parasympathetic tone.

B: huge surface = high parasympathetic tone.

The higher the parasympathetic tone is, the bigger the measured surface.

Table 1. Demographic and clinical characteristics related to headache status.

Variables	Controls n= 27 Mean (SD)	Migraine n= 34 Mean (SD)	P-value
Age (years)	31.3 ± 7.5	33.5 ± 8.6	0.287
Sex (female %)	85.2%	79.41%	0.74
Background Therapy (%)		10 (29.4%)	
Time since onset of migraine (years)		15.5 (11.4)	
Migraine attacks last month		29 (85.3%)	
Migraine with aura (%)		16 (47.1%)	
BMI (kg/m ²)	21.3 ± 2.8	23.1 ± 4	0.149
HAD Scale anxiety score	7.5 ± 3.4	8.8 ± 2.8	0.11
<i>abnormal value (score >7) (%)</i>	16 (47.1%)	26 (76.5%)	0.314
HAD Scale depression score	3.08 ± 2.4	3.9 ± 3.3	0.275
<i>abnormal value (score >7) (%)</i>	1 (3.9%)	3 (8.8%)	0.542
HIT-6 Scale < 60 (%)		14 (41.2%)	
HIT-6 Scale ≥ 60 (%)		20 (58.8%)	
Heart rate time 0 (beats/min)	66.9 ± 7.4	69.7 ± 13.4	0.337
Heart rate time 1 (beats/min)	70.5 ± 8.9	76.3 ± 14.9	0.086
Heart rate time 2 (beats/min)	70.5 ± 8.1	76.6 ± 15.4	0.074
Heart rate time 5 (beats/min)	73.2 ± 9.2	77.7 ± 14.3	0.165
Heart rate time 10 (beats/min)	74.5 ± 8.3	77.8 ± 14.3	0.291
ANI time 0	92 ± 18.2	94.6 ± 18.2	0.612
ANI time 1	68.5 ± 14.2	59.7 ± 17.9	0.038
ANI time 2	72.4 ± 18.7	72.7 ± 21.2	0.961
ANI time 5	86 ± 18.5	87.4 ± 19.3	0.773
ANI time 10	92.6 ± 20.4	87.6 ± 22.8	0.378

Time 0= after 5 minutes of rest, Time 1= 1 minute after the postural change, Time 2= 2 minutes after the postural change, Time 5 = 5 minutes after the postural change, Time 10= 10 minutes after the postural change.

ANI: Analgesia nociception index.

Table 2. Demographic and clinical characteristics in migraine patients.

Variables	HIT-6 Scale < 60 n= 14 Mean (SD)	HIT-6 Scale ≥ 60 n= 20 Mean (SD)	P-value
Age (years)	32.9 ± 8.7	34 ± 8.6	0.616
Sex (female %)	71.4%	85,0%	0.295
Prevention Therapy (%)	3 (21.4%)	7 (35%)	0.322
Time since onset of migraine (years)	16.8 ± 12.4	17.4 ± 11%	0.883
Migraine attacks last month (%)	10 (71.4%)	19 (95%)	0.079
Migraine with aura (%)	9 (64.3%)	7 (35%)	0.092
BMI (kg/m ²)	23.4 ± 2.8	23.9 ± 4.8	0.698
HAD Scale anxiety score	7.6 ± 2.3	9.9 ± 2.8	0.032
<i>abnormal value (score >7) (%)</i>	10 (71.4%)	17 (85%)	0.124
HAD Scale depression score	3.5 ± 2.8	4.3 ± 3.7	0.57
<i>abnormal value (score >7) (%)</i>	1 (7.1%)	2 (10%)	0.378
Heart rate time 0 (beats/min)	69.1 ± 15.9	70.1 ± 11.7	0.717
Heart rate time 1 (beats/min)	76.9 ± 13.5	75.9 ± 16.2	0.972
Heart rate time 2 (beats/min)	76.6 ± 15.5	76.6 ± 15.7	0.931
Heart rate time 5 (beats/min)	78.4 ± 15.6	77.2 ± 16.6	0.959
Heart rate time 10 (beats/min)	77.6 ± 16.1	78 ± 13.4	0.904
ANI time 0	91.1 ± 21.4	97 ± 20.1	0.478
ANI time 1	58.8 ± 22.9	60.4 ± 14	0.641
ANI time 2	76.1 ± 24.9	70.3 ± 18.5	0.522
ANI time 5	88.8 ± 17.1	86.4 ± 21.1	0.666
ANI time 10	86.2 ± 23	88.6 ± 23.1	0.416

HIT-6 score <60: patients with substantial, low or without impact of migraine headache.

HIT-6 score ≥60: patients with severe impact of migraine headache.

Time 0= after 5 minutes of rest, Time 1= 1 minute after the postural change, Time 2= 2 minutes after the postural change, Time 5 = 5 minutes after the postural change, Time 10= 10 minutes after the postural change.

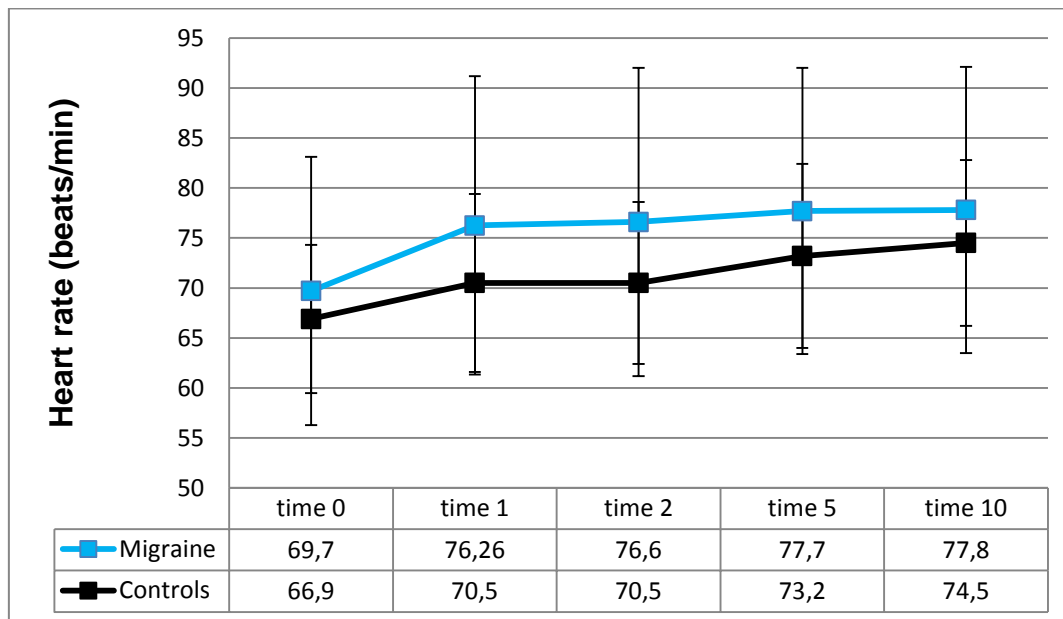
ANI: Analgesia nociception index.

Table 3. Heart rate and ANI values at 1 minute, 2 minutes, 5 minutes and 10 minutes after the postural change compared to basal values in controls and migraine patients.

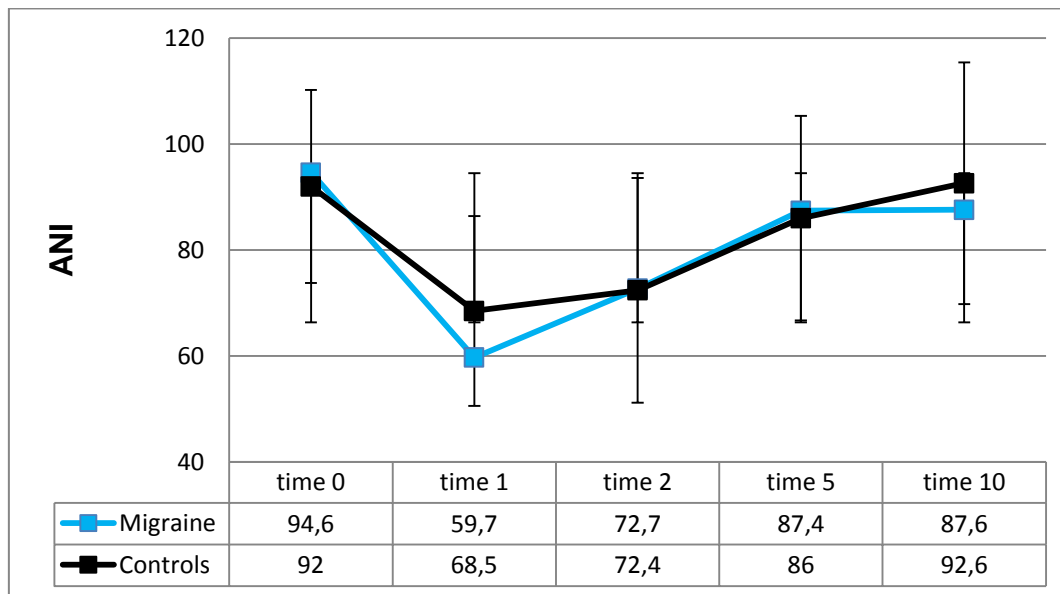
	Controls n= 27		Migraine n= 34	
	Δ Heart rate (beats/min)	P-value	Δ Heart rate (beats/min)	P-value
Time 1 - Time 0	3.6	0.024	6.6	<0.0001
Time 2 - Time 0	3.6	0.002	6.9	<0.0001
Time 5 - Time 0	6.3	0.001	8	<0.0001
Time 10 - Time 0	7.6	<0.0001	8.1	<0.0001
	Δ ANI		Δ ANI	
Time 1 - Time 0	-23.5	<0.0001	-34.9	<0.0001
Time 2 - Time 0	19.6	<0.0001	-21.9	<0.0001
Time 5 - Time 0	0.6	0.148	-7.2	0.029
Time 10 - Time 0	0.6	0.89	-7	0.075

Time 0= after 5 minutes of rest, Time 1= 1 minute after the postural change, Time 2= 2 minutes after the postural change, Time 5 = 5 minutes after the postural change, Time 10= 10 minutes after the postural change.

ANI: Analgesia nociception index.

Figure 4. Heart rate changes in controls and migraine patients.

Time 0= after 5 minutes of rest, Time 1= 1 minute after the postural change, Time 2= 2 minutes after the postural change, Time 5 = 5 minutes after the postural change, Time 10= 10 minutes after the postural change.

Figure 5. ANI changes in controls and migraine patients.

Time 0= after 5 minutes of rest, Time 1= 1 minute after the postural change, Time 2= 2 minutes after the postural change, Time 5 = 5 minutes after the postural change, Time 10= 10 minutes after the postural change.

ANI: Analgesia nociception index.

Table 4. Heart rate and ANI values at 1 minute, 2 minutes, 5 minutes and 10 minutes after the postural change compared to basal values among migraine patients.

	HIT < 60 scale n= 14		HIT ≥ 60 scale n= 20	
	Δ Heart rate (beats/min)	P-value	Δ Heart rate (beats/min)	P-value
Time 1 - Time 0	7.8	0.002	5.8	0.003
Time 2 - Time 0	7.5	0.002	6.5	0.008
Time 5 - Time 0	9.3	0.001	7.1	0.001
Time 10 - Time 0	8.5	0.001	7.9	<0.0001
	Δ ANI		Δ ANI	
Time 1 - Time 0	-32.3	0.001	-36.6	<0.0001
Time 2 - Time 0	-15	0.007	-26.7	0.001
Time 5 - Time 0	-2.3	0.683	-1.6	0.026
Time 10 - Time 0	-4.9	0.187	-8.4	0.156

HIT-6 score <60: patients with substantial, low or without impact of migraine headache.

HIT-6 score ≥60: patients with severe impact of migraine headache.

Time 0= after 5 minutes of rest, Time 1= 1 minute after postural change, Time 2= 2 minutes after postural change, Time 5 = 5 minutes after postural change, Time 10= 10 minutes after postural change.

ANI: Analgesia nociception index.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Notre travail visait à étudier la variabilité de la fréquence cardiaque chez le patient migraineux comparativement à une population témoin en utilisant l'ANI, un index permettant un monitoring du tonus parasympathique.

Nous avons démontré qu'après l'épreuve de stimulation du baroréflexe, l'ANI restait inférieur à l'ANI basal après 5 minutes uniquement chez les patients migraineux (comparativement aux témoins sains) et patients migraineux sévères (comparativement aux patients migraineux non sévères).

Nos résultats sont ainsi en faveur d'un probable dysfonctionnement du système nerveux parasympathique chez le patient migraineux. L'étude du SNA est une voie importante de recherche dans l'objectif de développer des thérapeutiques non-médicamenteuses.

ANNEXES

Annexe 1: Questionnaire MIDAS

© Innovative Medical Research, 1997; tous droits réservés.

Durant les trois derniers mois, en raison de vos céphalées/migraines :

		Jours
1	Combien de jours avez-vous manqué le travail ?	
2	Pendant combien d'autres jours avez-vous eu une productivité de travail réduite de plus de 50 % ?	
3	Pendant combien de jours n'avez-vous pas pu faire vos activités ménagères habituelles ?	
4	Pendant combien de jours votre productivité de tâches ménagères était réduite de plus de 50 % ?	
5	Pendant combien de jours avez-vous manqué à vos activités familiales, sociales ou de loisirs ?	
Total		

On détermine quatre grades :

		Jours
Grade I	Peu ou pas de sévérité	0 à 5 j
Grade II	Sévérité discrète	6 à 10 j
Grade III	Sévérité modérée	11 à 20 j
Grade IV	Sévérité importante	> 21 j

Annexe 2: Questionnaire sur l'impact des maux de tête (HIT-6 Scale)

HIT-6 TM France (French) version 1.0, GWCS 15000 7/00 do not copy or circulate ©2000 quality metric, Inc & Glaxo Wellcome Group Companies.

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

- Jamais
- Rarement
- De temps en temps
- Très souvent
- Tout le temps

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

- Jamais
- Rarement
- De temps en temps
- Très souvent
- Tout le temps

Lorsque vous avez des maux de tête, souhaiteriez-vous avoir la possibilité de vous allonger ?

- Jamais
- Rarement
- De temps en temps
- Très souvent
- Tout le temps

Au cours de ces quatre dernières semaines, vous êtes-vous senti trop fatigué pour travailler ou effectuer vos activités quotidiennes à cause de vos maux de tête ?

- Jamais
- Rarement
- De temps en temps
- Très souvent
- Tout le temps

Au cours de ces quatre dernières semaines, avez-vous éprouvé un sentiment de « ras-le-bol » ou d'agacement à cause de vos maux de tête ?

- Jamais
- Rarement
- De temps en temps
- Très souvent
- Tout le temps

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

- Jamais
- Rarement
- De temps en temps
- Très souvent
- Tout le temps

Pour calculer le score total, additionnez les points obtenus pour chaque colonne.

Jamais : 6 points par réponse ; Rarement : 8 points par réponse ; De temps en temps : 10 points par réponse ; Très souvent : 11 points par réponse ; Tout le temps : 13 points par réponse.

Un total inférieur à 60 est le témoin d'un impact léger ou modéré alors qu'un score supérieur ou égal à 60 est le signe d'un impact important à majeur.

Annexe 3: HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HAD)

Evaluation de l'anxiété et de la dépression

Zigmond AS, Snaith RP. *The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983 ;67 :361-70.

Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif. Lisez chaque série de questions et entourez le chiffre correspondant à la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.

Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez qu'une réponse longuement méditée.

<p>(1-A) Je me sens tendu(e) ou énervé(e) :</p> <p>3 La plupart du temps 2 Souvent 1 De temps en temps 0 Jamais</p>	<p>(8-D) J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :</p> <p>3 Presque toujours 2 Très souvent 1 Parfois 0 Jamais</p>
<p>(2-D) Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :</p> <p>0 Oui, tout autant qu'avant 1 Pas autant 2 Un peu seulement 3 Presque plus</p>	<p>(9-A) J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :</p> <p>0 Jamais 1 Parfois 2 Assez souvent 3 Très souvent</p>
<p>(3-A) J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :</p> <p>3 Oui, très nettement 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave 1 Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 0 Pas du tout</p>	<p>(10-D) Je ne m'intéresse plus à mon apparence :</p> <p>3 Plus du tout 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je ne devrais 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 0 J'y prête autant d'attention que par le passé</p>
<p>(4-D) Je ris et vois le bon côté des choses :</p> <p>0 Autant que par le passé 1 Plus autant qu'avant 2 Vraiment moins qu'avant 3 Plus du tout</p>	<p>(11-A) J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :</p> <p>3 Oui, c'est tout à fait le cas 2 Un peu 1 Pas tellement 0 Pas du tout</p>
<p>(5-A) Je me fais du souci :</p> <p>3 Très souvent 2 Assez souvent 1 Occasionnellement 0 Très occasionnellement</p>	<p>(12-D) Je me réjouis à l'idée de faire certaines choses :</p> <p>0 Autant qu'avant 1 Un peu moins qu'avant 2 Bien moins qu'avant 3 Presque jamais</p>
<p>(6-D) Je suis de bonne humeur :</p> <p>3 Jamais 2 Rarement 1 Assez souvent 0 La plupart du temps</p>	<p>(13-A) J'éprouve des sensations soudaines de panique :</p> <p>3 Vraiment très souvent 2 Assez souvent 1 Pas très souvent 0 Jamais</p>
<p>(7-A) Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e) :</p> <p>0 Oui, quoi qu'il arrive 1 Oui, en général 2 Rarement 3 Jamais</p>	<p>(14-D) Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de télévision :</p> <p>0 Souvent 1 Parfois 2 Rarement 3 Très rarement</p>

SCORE (à remplir par le médecin)

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

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

Somme totale des deux sous scores

--

AUTEUR : Nom : GIANINA

Prénom : Adeline

Date de Soutenance : 23 Septembre 2016

Titre de la Thèse : Variabilité de la fréquence cardiaque chez le patient migraineux

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : thèse d'exercice

DES + spécialité : Neurologie

Mots-clés : Migraine, Système nerveux autonome, Variabilité de la fréquence cardiaque, ANI.

Résumé :

Contexte La migraine est une maladie chronique, fréquente, avec un important impact socio-économique. L'implication du système nerveux autonome (SNA) dans la crise migraineuse a déjà été démontrée, il existe également un dysfonctionnement du SNA en dehors des épisodes céphalalgiques.

Objectif Notre objectif était d'étudier les perturbations du SNA chez des patients migraineux et témoins en utilisant l'*Analgésia Nociception Index* (ANI). Cet index reflète l'activité du tonus parasympathique en analysant les fluctuations hautes fréquences de la fréquence cardiaque. L'objectif était d'analyser l'ajustement de la variabilité de la fréquence cardiaque chez des patients migraineux et témoins lors d'une épreuve de stimulation du baroréflexe par mesure de l'ANI.

Méthode Nous avons réalisé une étude prospective, observationnelle, cas-témoins, d'avril à juillet 2016 chez des patients migraineux et témoins au sein de l'Hôpital Universitaire de Lille. Les patients migraineux, âgés de 18 à 50 ans remplissaient les critères de l'*International Headache Society* (ICHD-III, 2013). Les témoins avaient les mêmes critères d'éligibilité hormis l'absence d'antécédent de migraine. Nous avons enregistré l'ANI de tous les sujets en position allongée durant 5 minutes puis après un changement postural jusqu'à 10 minutes.

Résultats Au total, 34 patients migraineux et 27 témoins ont été inclus, appariés pour l'âge et le sexe. Une minute après le changement postural, l'ANI était significativement inférieur chez les patients migraineux comparativement aux témoins. De plus, chez les patients migraineux, l'ANI diminuait significativement à 1, 2, 5 minutes comparativement à l'ANI basal. Dans le groupe témoin, l'ANI diminuait significativement à 1 et 2 minutes. Ainsi après 5 minutes, uniquement chez les patients migraineux, l'ANI restait significativement inférieur à l'ANI basal. Chez les patients migraineux sévères (score HIT-6 ≥ 60), l'ANI diminuait significativement à 1, 2, 5 minutes comparativement à l'ANI basal. Chez les patients migraineux non sévères (score HIT-6 < 60), l'ANI diminuait significativement à 1 et 2 minutes. Après 5 minutes, l'ANI restait ainsi significativement inférieur à l'ANI basal uniquement chez les patients migraineux sévères.

Conclusion Nos résultats suggèrent un dysfonctionnement du tonus parasympathique lors d'une stimulation sympathique chez le patient migraineux. L'étude du SNA doit être poursuivie dans l'objectif de développer des thérapeutiques non-médicamenteuses.

Composition du Jury :

Président : Pr Luc DEFEBVRE.

Assesseurs : Pr Régis LOGIER, Dr Claude HOSSEIN-FOUCHER (MCU-PH), Dr Isabelle GIRARD-BUTTAZ, Dr Christian LUCAS.