

UNIVERSITE DE NANTES

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2019

N° 2019-126

**THESE**

Pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES EN NEUROLOGIE**

Par

Anne-Sophie CAMPAN (épouse EMONET)

née le 8 mars 1991 à Chartres

---

Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre 2019

---

ETUDE DE LA PERFUSION CEREBRALE EN IRM (SEQUENCE ASL) A LA PHASE  
AIGUE DE L'AURA MIGRAINEUSE ;

---

Président : Monsieur le Professeur David-Axel LAPLAUD

Directeur de thèse : Madame le Docteur Solène DE GAALON

## **Membres du jury**

Président de Jury : Monsieur le Professeur David-Axel LAPLAUD

Directeur de thèse : Madame le Docteur Solène DE GAALON

Monsieur le Professeur Hubert DESAL

Monsieur le Professeur Pascal DERKINDEREN

Monsieur le Docteur Jesus AGUILAR-GARCIA

# Sommaire

Remerciements.....	4
Abréviations.....	5
1.Introduction.....	6
1.1) La migraine.....	6
1.2) Diagnostic différentiel de l’aura migraineuse.....	8
a. L’accident ischémique transitoire.....	8
b. Les strokes mimics.....	9
1.3) Physiopathologie.....	10
1.4) Imagerie de perfusion et séquence Arterial Spin Labelling (ASL).....	13
1.5) Modifications perfusionnelles et aura migraineuse.....	15
1.6) Objectif.....	19
2. Matériel et méthodes.....	20
2.1) Patients.....	20
2.2) Recueil des données.....	21
2.3) Imagerie.....	21
2.4) Analyse statistique .....	23
2.5) Ethique.....	23
3. Résultats.....	24
4. Discussion.....	32
5. Conclusion.....	38
6. Références Bibliographiques.....	39
7. Annexes.....	42
Annexe 1 : Critères ICHD de la migraine sans aura.....	42
Annexe 2 : Critères ICHD de la migraine avec aura.....	43
Annexe 3 : Critères ICHD de la migraine probable.....	44
Annexe 4 : Case Report Form.....	45
Résumé.....	52

## Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier ma directrice de thèse, Solène de Gaalon, pour m'avoir accompagnée durant tout ce travail d'écriture, pour le temps consacré, pour sa patience, sa sympathie et sa franchise.

Je remercie chaleureusement mon co-encadrant de thèse, Jesus Aguilar-Garcia, pour sa relecture attentive, ses bons conseils et son amitié.

Je voudrais remercier le service de neurologie du CHU de Nantes, notamment Pascal Derkinderen et David-Axel Laplaud qui m'ont accueillie, formée, soutenue et fait confiance tout au long de mon internat. J'ai pris grand plaisir à travailler à leur côté.

Je désire également grandement remercier le service de neurologie de la Roche-sur-Yon, particulièrement Pascal Lejeune et Cédric Urbanczyk pour leur ouverture d'esprit, leur gentillesse et leur soutien.

Merci à mes co-internes pour leur enthousiasme, et leur amitié.

Enfin, je souhaite remercier mon mari, Brian pour son soutien indéfectible, ainsi que mes parents et ma sœur pour leur soutien depuis toujours.

## **Abréviations**

AIT : accident ischémique transitoire

ASL : Arterial Spin Labelling

AVC : accident vasculaire cérébral

BOLD : Blood oxygen level dependent

CBF : Cerebral blood flow

DCE : dépression corticale envahissante

ICHD : International Classification of Headache Disorders

IHS : International Headache Society

MA : migraine avec aura

MSA : migraine sans aura

MTT : Mean time transit

ROI : Region of interest

# 1) Introduction

## 1.1) La migraine

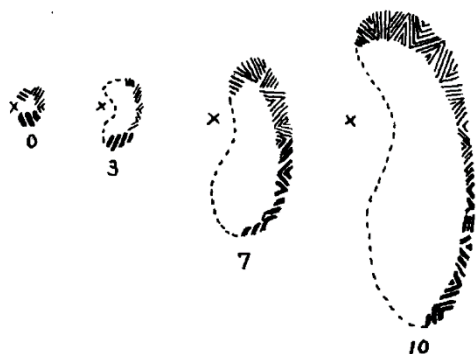
La migraine est une pathologie neurologique fréquente dont la prévalence est estimée entre 17 et 21% de la population générale entre 18 et 65 ans selon les critères diagnostiques choisis : la prévalence est de 8 à 11% pour la migraine stricte, et de 9 à 10% pour la migraine probable [1] [annexes 1 et 3]. Le sex-ratio est d'une femme pour 2 à 3 hommes dans la migraine sans aura (MSA) et d'une femme pour 1,5 à 2 hommes pour la migraine avec aura, alors que dans la migraine hémiplégique familiale ce ratio est proche de 1 pour 1 [2]. Elle concerne le plus souvent les adultes jeunes, avec un début des crises avant l'âge de 40 ans dans 90 % des cas [3]. Cependant, les crises peuvent apparaître ou persister à un âge beaucoup plus avancé.

Les enfants prépubères peuvent également être concernés : environ 5 % d'entre eux souffriraient de migraine et l'incidence de la maladie augmente après la puberté. Chez l'enfant, la durée d'une crise de migraine est souvent plus courte que chez l'adulte (inférieure à deux heures) et la douleur est souvent bilatérale, fronto-temporale [4].

Dans 20 à 30% des cas, des symptômes neurologiques transitoires peuvent précéder ou accompagner la céphalée migraineuse, on parle alors d'aura migraineuse [3]. L'International Headache Society a réalisé une classification : International Classification of Headache Disorders, permettant d'en définir les critères diagnostiques [4]. L'aura typique consiste en la récurrence de crises avec présence d'au moins un symptôme unilatéral, totalement réversible, se développant progressivement qu'il soit visuel, sensitif, moteur ou phasique, chaque symptôme perdure entre 5 et 60 minutes, et est suivi d'une céphalée dans les 60 minutes [annexes 1 et 2]. La caractéristique essentielle est l'extension progressive de symptômes

focaux de proche en proche (visuels et/ou, sensitifs et/ou phasiques) en plus de 5 minutes, constituant « **la marche migraineuse** ».

Il existe différents types d'auras, l'aura visuelle est la plus fréquente, concernant 99 % des sujets atteints [5]. Elle comporte des phénomènes positifs (persistant les yeux fermés) à type de phosphènes, taches angulaires ou arrondies, lignes brisées, halos lumineux, noirs, blancs ou colorés, brillants plus que mats, et parfois complexes (vision kaléidoscopique, troubles de la perception visuelle, notamment métamorphopsies, voire hallucinations visuelles élaborées) et/ou des phénomènes négatifs aussi fréquents et divers (flou visuel, trou dans le champ visuel (scotome), hémianopsie latérale homonyme, et parfois cécité). Ils sont binoculaires, qui débutent au centre ou à la périphérie du champ visuel, progressent doucement pour gagner un hémichamp visuel ou les deux (*Figure 1*), puis régressent. 58% des patients ont une aura sensitive, elle comporte des phénomènes positifs à type de paresthésies indolores s'étendant progressivement selon une « marche migraineuse » [5]. Les troubles sensitifs négatifs, moins fréquents, comportent une hypoesthésie au tact, à la douleur, et parfois une perturbation du sens positionnel, faisant suite aux paresthésies ou isolés. Les troubles phasiques sont plus rares (34 % des patients [5]) : aphasie à type de manque du mot, dysarthrie.



*Figure 1. Lashley 1941 [13] dessine successivement à 0, 3, 7 et 10min son scotome scintillant. La croix X indique le point de fixation.*

Bien que les critères IHS retiennent la durée maximale d'une heure pour chaque signe de l'aura migraineuse, il a été démontré que des auras prolongées durant plus d'une heure sont présentes chez 11,6 à 36,9% des patients [6]. La céphalée, d'intensité variable, peut démarrer

pendant ou après l'aura, rarement avant. Des auras isolées sans céphalée surviennent chez 1/3 des patients et 6 % des migraineux avec aura n'ont jamais de céphalée [5]. Les auras migraineuses peuvent enfin rarement ne comporter que des signes négatifs [4].

Il existe d'autres sous-types de migraines avec aura plus rares comme la migraine hémiplégique (familiale ou sporadique), la migraine avec aura du tronc cérébral (ancienne migraine basilaire) ou la migraine rétinienne.

En l'absence de céphalée ou lors du premier épisode, le diagnostic d'aura et son diagnostic différentiel avec une autre pathologie neurologique potentiellement plus grave (un accident ischémique transitoire (AIT) par exemple) devient plus difficile et requiert des investigations paracliniques. Quand l'aura survient pour la première fois, lorsque les auras apparaissent après l'âge de 40 ans, lorsque les symptômes sont exclusivement négatifs (par exemple, hémianopsie) ou lorsque l'aura est très courte ou prolongée, d'autres causes (détaillées ci-dessous), en particulier un AIT ou un stroke-mimic, doivent être exclues [3].

## **1.2) Diagnostic différentiel de l'aura migraineuse**

### ***a) L'accident ischémique transitoire (AIT)***

L'AIT est un déficit neurologique bref (typiquement durant 2 à 15 minutes) dû à une ischémie focale cérébrale ou rétinienne, sans lésion cérébrale identifiable en imagerie de diffusion [7].

Il répond aux critères suivants [8] :

- apparition brutale d'un déficit neurologique ou rétinien totalement réversible (typiquement hémiparésie, hémihypoesthésie, aphasie, héminégligence, amaurose transitoire, hémianopsie ou hémiataxie)

- d'une durée inférieure à 24h



- au moins 2 critères suivants : au moins un symptôme est maximal en moins d'une minute (non progressif), deux ou plus des symptômes sont simultanés, symptômes négatifs, pas de céphalée pendant ou dans l'heure suivant le déficit.

- aucun des symptômes suivant de manière isolée : tremblements, diplopie, vertiges, syncope, diminution du niveau de conscience, confusion, paresthésies associées à l'hyperventilation, chutes inexplicables, amnésie.

- pas d'ischémie aiguë visible dans le territoire concerné à l'imagerie.

Il peut donc être difficile de poser le diagnostic, du fait de la brièveté du phénomène, et il repose d'abord sur la qualité de l'interrogatoire.

Le diagnostic d'un AIT est primordial car il peut se compliquer d'un accident vasculaire cérébral constitué (AVC) dans 10,5 % des cas à 3 mois dont 50% dans les 2 jours suivant le premier épisode [9]. Pour éviter ce risque de récurrence, il convient de réaliser de façon urgente un bilan étiologique (bilan des facteurs de risque vasculaire, imagerie des vaisseaux intracrâniens et supra-aortiques, électrocardiogramme, échographie cardiaque) et d'introduire un traitement de prévention secondaire, reposant entre autres sur un traitement antithrombotique.

### ***b) Les stroke mimics***

Un stroke-mimic est un anglicisme correspondant à des symptômes mimant un AVC (« faux positif d'AVC ») [10]. Il existe des causes vasculaires de stroke-mimics comme un AIT, une thrombose veineuse cérébrale, un hématome intra-parenchymateux, une hémorragie méningée corticale, un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible ; et non vasculaires comme une crise d'épilepsie (38%), une migraine avec aura (37%), les troubles fonctionnels (21%), et plus rarement : les pathologies métaboliques, tumorales et infectieuses [11].

L'incidence des stroke-mimics dans un service d'urgence peut aller de 1 à 30% des admissions pour AVC selon l'expertise médicale. Celle-ci baisse à 4-6,5% après réalisation d'un scanner cérébral et à 0-1,3% après une IRM [10].

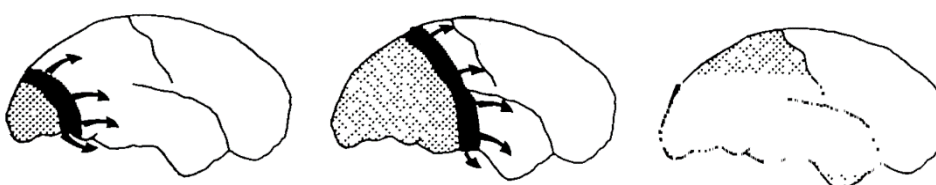
### 1.3) Physiopathologie

La migraine est une maladie considérée comme bénigne résultant d'une prédisposition génétique ayant un important polymorphisme avec plus de 38 gènes connus et modulée par des facteurs environnementaux intrinsèques (variation hormonale, grossesse) ou extrinsèques (stress, émotions, sommeil, alimentation, traitement...) [12].

A l'inverse, la migraine hémiplégique familiale est de transmission monogénique autosomique dominante par mutations de gènes codant des transporteurs ioniques (4 gènes sont identifiés) entraînant une augmentation des taux de potassium et de glutamate dans la fente synaptique entraînant une hyperexcitabilité neuronale.

La physiopathologie de la migraine n'est pas encore élucidée. Ces multiples gènes de susceptibilité induiraient une hyperexcitabilité de certaines populations neuronales, entraînant un dysfonctionnement transitoire du cortex.

Cette première théorie dite « neuronale », avancée par Lashley en 1941 puis Leao en 1944, suggère que l'aura résulterait d'une vague d'hyperexcitabilité corticale suivie d'une période d'inhibition corticale à la vitesse de 3 à 6mm/minute allant des régions occipitales vers les régions antérieures (dite dépression corticale envahissante ou DCE) (Figure 2) [13,14].



**Figure 2.** La dépression corticale envahissante d'après Lauritzen [15]

Cette DCE provoquerait une dépolarisation des cellules gliales et neuronales donnant naissance à une intense et très courte hyperactivité (quelques secondes) et s'ensuivrait immédiatement un silence neuronal de 15 à 30 minutes, temps nécessaire aux cellules pour recouvrer leur état de base. Cette inhibition corticale serait à l'origine des symptômes neurologiques de l'**aura**. In vitro, la propagation de la DCE se fait indépendamment des modifications vasculaires. Le cortex, l'hippocampe, la rétine, ou le cervelet en sont les supports tissulaires, le débit sanguin cortical peut diminuer juste avant ou pendant la dépolarisation [15].

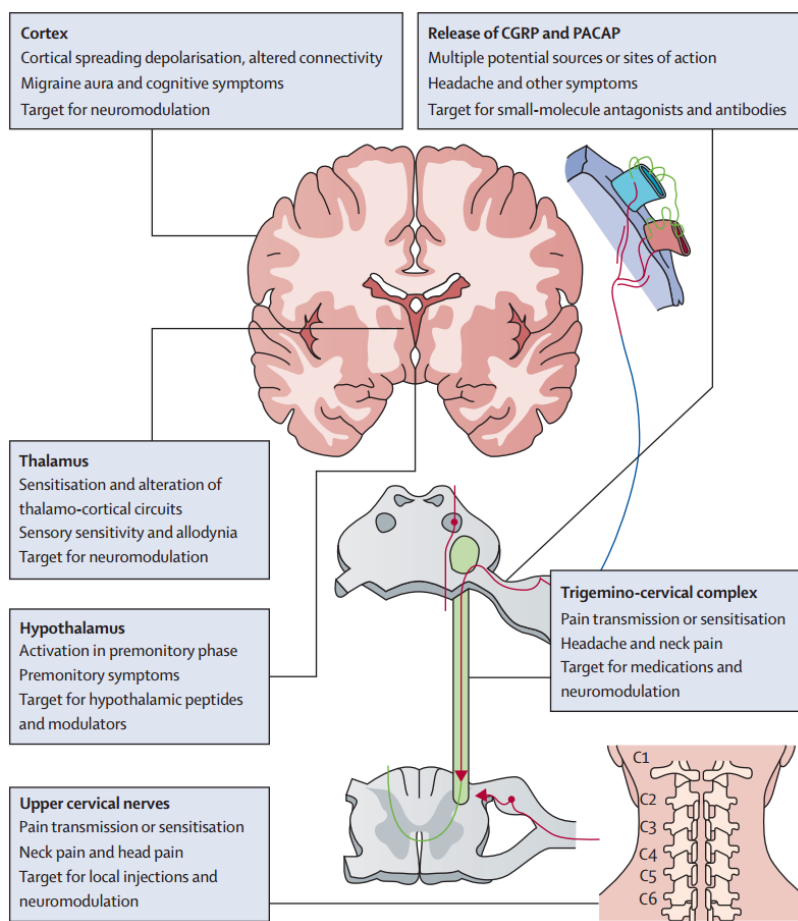
Chez le lapin, rapidement après une stimulation corticale, on note une diminution de l'activité spontanée électrique de cette même zone [14]. Cette dépolarisation s'étend ensuite progressivement dans toutes les directions vers les territoires adjacents (en 3 à 6 minutes celle-ci atteint tout le cortex dorso-latéral). Le retour à l'état initial est lent, et nécessite 5 à 10 minutes pour chaque région. L'activité s'est souvent normalisée alors que la dépolarisation commence dans une autre région [14]. Dans le modèle animal du rat, la propagation d'une DCE unilatérale provoquait un déficit sensitivo-moteur controlatéral de la patte avant pendant 15 à 30 minutes, soit une durée plus courte que celle de la baisse de perfusion [15].

Cette théorie est complétée par un second postulat dit « vasculaire » décrit dès 1990 par Olesen avec une diminution du débit sanguin cérébral controlatéral concomitante aux symptômes de l'aura suivie d'une hyperhémie à **la phase céphalalgique** [16]. L'étude des crises dites spontanées confirme que le débit sanguin cérébral est diminué au début de la phase céphalalgique puis après 2 à 6h le débit sanguin ré-augmente dans ces régions antérieurement hypoperfusées [15], postulat étayé dix ans plus tard par Hadjickani qui met en évidence des modifications de perfusion cérébrale au cours de cette dépression corticale envahissante avec une vasoconstriction (mesurées par IRM fonctionnelle, séquence BOLD) [17].

Les études expérimentales chez l'Homme montrent que dès le début de la crise migraineuse, il existe une diminution du débit sanguin cérébral dans les régions postérieures et que celle-ci persiste malgré la disparition complète de l'aura, ce qui est un argument fort contre l'unique version « vasculaire » [15]. On note que quand la réduction du débit cérébral est de 20-25% et même si elle semble homogène, il n'est retrouvé que de toutes petites régions d'ischémie de cette même région hypoperfusée suggérant que cette ischémie n'est pas la seule explication de l'aura [15]. La latéralité de la céphalée correspondrait généralement au côté des modifications vasculaires signifiant que le processus qui entraîne les modifications perfusionnelles stimule également les nocicepteurs vasculaires [16].

L'aura et la céphalée représenteraient les différents effets de la DCE sur les différentes structures cérébrales : le cortex et les afférences nociceptives et vasculaires. La période de latence entre l'aura et le début de céphalée pourrait refléter le temps qui lui est nécessaire pour se propager du lobe occipital vers les zones contrôlant la douleur.

Pour autant, l'hypothèse que la DCE serait la seule explication de la céphalée reste débattue, car il existe des auras migraineuses dites acéphalalgiques et l'aura n'est pas nécessaire pour l'apparition d'une céphalée [12]. La présence de symptômes prémonitoires avant une crise migraineuse tels que le changement d'humeur ou une irritabilité, des bâillements, une polyurie, une photosensibilité avant le début de l'aura ou de la céphalée suggère une activation d'autres systèmes, c'est la phase « prodromale ». Puis, il a été démontré en imagerie fonctionnelle une activation de l'hypothalamus lors de cette phase, mais également du tronc cérébral et du cortex occipital (*Figure 3*) [12]. Chez les patients migraineux il existerait une altération des connectivités entre le cortex, le thalamus, l'hypothalamus, le tronc cérébral, l'amygdale et le cervelet à l'origine d'une dysfonction du traitement de la douleur, de l'anxiété et de l'humeur pendant et en dehors des crises de migraines [12].



**Figure 3.** Anatomie, mécanismes et cibles thérapeutiques dans la migraine [12]

La céphalée migraineuse serait provoquée par un phénomène complexe neuro-vasculaire impliquant le système trigémino-vasculaire associant le nerf trijumeau et les vaisseaux méningés [18]. L'activation de ce système, via les différentes connexions citées ci-dessus et la vasoconstriction initiale, est responsable d'une inflammation neuronale entraînant la libération de neuropeptides (tels que le CGRP, PACAP...) provoquant une vasodilatation des vaisseaux méningés [12]. Elle est également responsable d'une transmission centrale de la douleur vers le trijumeau, et le tronc cérébral [19].

#### 1.4) Imagerie de perfusion et séquence Arterial Spin Labelling (ASL)

Il existe plusieurs méthodes d'imagerie en coupes pour mesurer la perfusion cérébrale : le scanner avec injection, la SPECT (single photon emission computed tomography) et l'IRM.

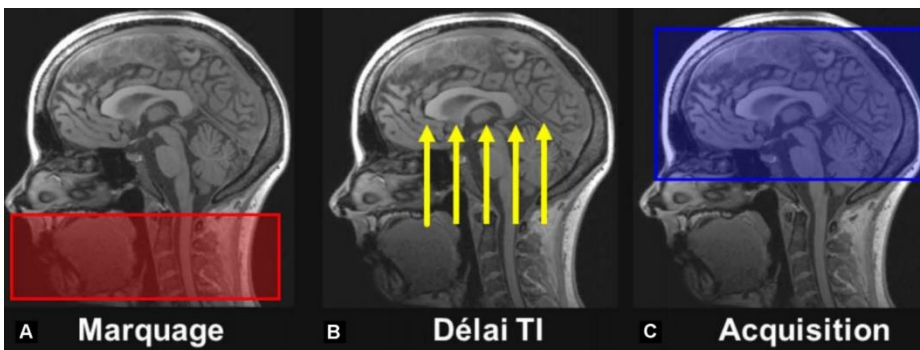
Le scanner de perfusion a l'inconvénient de nécessiter deux injections de produit de contraste (examen très irradiant, problème d'allergie, non réalisable chez l'insuffisant rénal) et le volume observé se limite à 8cm (boîte de perfusion).

Pour la SPECT également il est nécessaire d'injecter un produit radioactif émetteur de rayonnements gamma (constitués de photons). Ses principales utilisations sont la cancérologie, les pathologies thyroïdiennes, l'imagerie cardiaque ou osseuse. En neurologie, elle est notamment utilisée pour étudier l'activité dopaminergique ou pour le débit sanguin cérébral. Elle n'est pas facilement accessible en routine clinique et donc n'a pas sa place en situation d'urgence.

En IRM, technique d'imagerie non irradiante, différentes techniques permettent d'évaluer la perfusion cérébrale : il existe les IRM fonctionnelles par contraste BOLD non réalisables en pratique clinique car trop longues et peu accessibles. En IRM conventionnelle, on peut analyser le contraste de susceptibilité par injection de gadolinium. Ces techniques ont l'inconvénient de nécessiter toutes 2 une injection, (ce qui augmente la durée d'examen, plus invasif, contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, capital veineux insuffisant, rares allergies), ce qui n'est pas le cas de l'ASL (arterial spin labelling ou marquage de spins artériels).

L'ASL est une technique IRM d'analyse quantitative de la perfusion cérébrale développée dans les années 1990. Cette technique IRM différentielle nécessite deux acquisitions : une avec marquage des protons artériels et une contrôle, elle n'est pas invasive car elle ne nécessite pas l'injection de produit de contraste. Le plus fréquemment le marquage magnétique des protons artériels (marqueurs endogènes) se fait au niveau des vaisseaux du cou (en amont de la zone d'intérêt) par une impulsion radio fréquentielle. Les protons marqués vont alors vers le tissu cérébral via le réseau artériel, à un temps TI (temps d'inversion) après l'impulsion de marquage, temps nécessaire aux protons marqués pour perfuser les tissus. L'acquisition ne nécessite pas de synchronisation à un bolus, car réalisée

avec une technique d'imagerie rapide. L'acquisition contrôle est réalisée sans marquage (Figure 4). Il en résulte une soustraction entre l'acquisition de marquage et de contrôle permettant d'obtenir une image pondérée en perfusion qu'il faut répéter de nombreuses fois (temps d'acquisition de 3 minutes minimum) sur la même région d'intérêt car l'effet de marquage est peu important [20].



*Figure 4. Principe de l'acquisition ASL [20]*

Cette séquence permet donc de mesurer la perfusion cérébrale avec l'avantage d'éviter une injection de produit de contraste (d'être non irradiant, gain de temps, réalisable chez l'insuffisant rénal, la femme enceinte) et donc pouvant être répété, d'être rapide (environ 4 minutes) et d'être accessible en pratique clinique.

### **1.5) Modifications perfusionnelles et aura migraineuse.**

Les données existant dans la littérature sur les modifications de la perfusion cérébrale durant l'aura font état pour certaines, d'hypoperfusions et pour d'autres d'hyperperfusions cérébrales, mais il n'existe que des petites séries de cas et la chronologie de la réalisation de l'examen d'imagerie par rapport aux signes neurologiques est variable.

Peu de données sont disponibles sur l'étude de la perfusion en séquence ASL en phase d'aura. Une étude rétrospective portant sur l'analyse des données d'IRM et notamment ASL chez des patients adressés pour des céphalées, décrit 3 cas présentant une hyperperfusion corticale durant un épisode de céphalée suivant une aura migraineuse [21]. Les caractéristiques de ces 3 cas identifiés parmi 11 patients migraineux sont détaillées dans le tableau ci-après :

*Tableau 1 – Description clinico-radiologique de 3 patients ayant bénéficié d'une IRM avec ASL pour une aura migraineuse (d'après Pollock et al, 2008).*

	<b>Patiente 1</b>	<b>Patiente 2</b>	<b>Patiente 3</b>
<b>Age</b>	55 ans	52 ans	87 ans
<b>Antécédent</b>	Migraine hémiplégique	Migraine, AIT	
<b>Céphalée</b>	Frontale droite	Sévère	Céphalée aigue à gauche accompagnant les signes visuels (20% du temps) avec nausée et photophobie
<b>Symptômes neurologiques accompagnant la céphalée (aura)</b>	Engourdissement à gauche, déficit, dysarthrie	Trouble visuel	Scintillements visuels journaliers
<b>Traitement avant IRM</b>	Prochlorperazine	Hydromorphone IV	
<b>Délai entre examen d'imagerie et apparition des signes neurologiques</b>	6 heures	24 heures	12 heures
<b>IRM (séquence conventionnelle)</b>	Effacement du sillon et léger œdème	Normale	Normale
<b>ARM</b>	Non réalisée/non précisée	Normale	Normale
<b>ASL</b>	Hyperperfusion fronto-pariétale droite	Hyperperfusion bilatérale au niveau des lobes occipitaux médians	Hyperperfusion localisée occipitale médian et hypoperfusion globale attribuée à l'atrophie liée à l'âge
<b>ASL à distance</b>	A 6 jours : normalisation de la perfusion	A 6 mois : normalisation de la perfusion	Non réalisée

Cette étude a montré la présence d'une hyperperfusion dont la localisation concorde avec les manifestations cliniques observées [21]. Cependant la durée de l'aura et la présence des signes cliniques au moment des examens ne sont pas précisées. Cette hyperperfusion pourrait



donc se mettre en place à distance de l'aura. En outre la perfusion cérébrale des 8 autres cas n'est pas non plus décrite.

Récemment une étude portant sur un faible nombre de patients a suggéré qu'une ASL réalisée dans les 24 heures suivant l'apparition d'un déficit neurologique transitoire, alors que ce dernier avait disparu, permettait de retenir un diagnostic d'ischémie vasculaire ou de migraine avec aura [22]. En effet une IRM de contrôle réalisée à distance de l'évènement avait permis de confirmer le caractère ischémique chez les patients ayant initialement présenté une hypoperfusion systématisée à un territoire vasculaire. Le diagnostic de migraine avec aura était quant à lui retenu chez les patients ayant initialement présenté une hyperperfusion non systématisée mais dont la localisation concordait avec les signes neurologiques présentés [22]. Toutefois, tout patient présentant un AIT n'a pas forcément d'hypoperfusion sur l'ASL (55.8% de sensibilité et 90.7% de spécificité de l'hypoperfusion sur l'ASL dans l'étude de Qiao sur 49 AIT [23]).

Ces éléments sont en faveur de l'existence d'une hyperperfusion cérébrale au sein de la région impliquée dans l'aura. Cette hyperperfusion serait différée par rapport à la symptomatologie clinique. Bien que ces données soient insuffisantes du fait de leur faible effectif, de la variabilité du délai dans lequel l'imagerie est effectuée, elles semblent de manière assez surprenante admises dans la littérature récente portant sur les déficits neurologiques focaux transitoires.

Si l'on s'intéresse aux variations hémodynamiques pendant l'aura, étudiées cette fois-ci en séquence de perfusion avec injection de produit de contraste, les données sont plutôt en faveur d'une hypoperfusion cérébrale.

Ainsi une étude de cas a rapporté chez deux patients respectivement âgés de 37 et 9 ans une hypoperfusion localisée au niveau du lobe pariéto-temporal controlatéral au côté présentant les signes neurologiques, toujours présents au moment de l'examen d'imagerie [24]. Cette

hypoperfusion réversible était caractérisée dans les deux cas par un léger retard du temps de transit moyen (MTT), ainsi qu'une légère diminution du volume sanguin et du flux sanguin cérébral associé à une proéminence du système vasculaire veineux dans cette même région (SWI). En outre l'ARM par temps de vol 3D a révélé, chez le patient de 37 ans, une mauvaise visualisation des branches distales de l'artère cérébrale moyenne droite suggérant une vasoconstriction. Les IRM de contrôle réalisées à distance étaient de nouveau normales. Les autres séquences d'imagerie (T1, T2 Flair, DWI) n'ont révélé aucune anomalie chez ces deux patients. Les manifestations cliniques, une hémianopsie gauche précédée par un engourdissement brachio-facial droit suivie d'une céphalée frontale droite pour le patient de 37 ans et une céphalée accompagnée d'un déficit du bras droit, une paralysie faciale droite et une dysarthrie pour le patient de 9 ans, avaient disparues respectivement après 10 et 12 heures.

Une étude rétrospective a été par ailleurs menée sur 1850 IRM afin d'identifier, au travers des modifications de la perfusion, les patients présentant une aura migraineuse dont les signes mimaient un AVC [25]. L'analyse secondaire des 1850 IRM initialement réalisées en raison de la suspicion d'un AVC, a permis d'identifier 20 (1,08%) patients présentant une aura migraineuse. Une hypoperfusion a été trouvée dans 14/20 patients (70%) avec une diminution du CBF et un retard du MTT. Contrairement au modèle typique de l'accident vasculaire cérébral, les anomalies de la perfusion ne se limitaient pas à un seul territoire vasculaire, mais se sont étendues à  $> 1$ . Une hypoperfusion bilatérale a été observée dans 3/14 cas. Dans 11/14 cas, une hypoperfusion avec une prédominance postérieure a été trouvée. Les limites de cette étude sont, là encore, le caractère rétrospectif de l'analyse et la nécessité d'injection de produit de contraste.

A la lecture de ces données, le moment de la réalisation de l'imagerie au cours de la crise semble être un facteur-clé, compte-tenu du caractère dynamique du processus d'aura migraineuse.

De manière concordante avec ce que l'on connaît de la physiopathologie, on pourrait assister à une modification biphasique de la perfusion cérébrale, avec une hypoperfusion pendant les symptômes de l'aura, suivie d'une hyperperfusion. Cette modification biphasique est par ailleurs suggérée par plusieurs études incluant des auras communes et des auras hémiplégiques, avec une hyperperfusion qui semble apparaître tardivement, parfois après plus de 10 heures [26, 27]. Il est néanmoins difficile d'extrapoler ces délais à une aura commune. L'aura hémiplegique est fréquemment plus prolongée et peut durer plusieurs heures voire plusieurs jours. La durée de l'aura commune est classiquement beaucoup plus courte, cependant, les auras prolongées ne sont pas rares et ce, même dans le cas d'aura non-hémiplegique. Ainsi 17% des migraines avec aura seraient prolongées (c'est à dire qu'au moins un des symptômes dure plus d'une heure), 5% des symptômes persisteraient au-delà de 4 heures et 26% des patients souffrant de migraine avec aura expérimenteraient au moins une aura prolongée [6].

## **1.6) Objectif**

Le diagnostic différentiel entre l'aura migraineuse et un autre trouble neurologique transitoire d'apparition brutale, tel qu'un AIT, en situation d'urgence n'est pas toujours aisé.

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique, notamment, sur le mode d'apparition progressif, la durée et la récurrence des symptômes. Disposer d'un examen comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM) capable de faire précocement le diagnostic d'aura migraineuse présenterait un intérêt majeur compte tenu de la différence de prise en charge et de pronostic avec d'autres pathologies neurologiques, en particulier l'AIT.

L'objectif de ce travail est de décrire le nombre de patients pour lesquels on observe une modification de la perfusion dans la région cérébrale expliquant les symptômes pendant une aura migraineuse, et quelle est cette modification.

## 2) Matériel et Méthodes

### 2.1) Patients

Nous avons inclus de manière prospective, entre juin 2016 et avril 2019, tous les patients adressés au CHU de Nantes dans le cadre de la filière neurovasculaire pour un déficit neurologique aigu de moins de 4h30 (délai maximal autorisé pour l'administration de l'alteplase utilisée dans le traitement d'un AVC) chez qui nous avons retenu le diagnostic d'aura migraineuse.

Les patients étaient inclus s'ils avaient tous les critères d'inclusions suivants :

- Age supérieur à 18 ans
- Souffrant d'un déficit neurologique focal compatible avec une aura migraineuse commune selon les critères de l'ICHD 3 (troubles visuels, sensitifs et/ou du langage [*annexe 2*])
- Tableau de migraine avec aura probable ou certaine selon l'ICHD 3 [*annexe 1*]
- IRM réalisable durant les symptômes neurologiques focaux
- Patient ayant donné son consentement éclairé
- Aucun antécédent d'épilepsie, de troubles psychiatriques préexistants pertinents, de pathologie cérébrale connue (AVC ischémique ou hémorragique, pathologie tumorale, inflammatoire...)

Les critères d'exclusion étaient :

- Une imagerie IRM dont les séquences standard mettaient en évidence des lésions susceptibles d'expliquer les symptômes autrement que par une aura migraineuse
- Patient mineur

## **2.2) Recueil des données**

Pour chaque patient nous avons recueilli les données démographiques (âge, sexe, latéralité), les facteurs de risques cardiovasculaires (tabac, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, surpoids), les antécédents personnels ou familiaux de migraine avec aura, les antécédents personnels de migraine sans aura, les antécédents d'AVC ou d'AIT, la prise d'un traitement de fond de la migraine, d'un traitement de crise de migraine, d'une contraception (oestroprogestative, progestative ou mécanique), de toxique, la présence ou non d'un facteur déclenchant, la période menstruelle.

Les données sur la présentation clinique de l'aura migraineuse ont été recueillies : date, durée, la présence au non d'une marche migraineuse, la description des symptômes neurologiques visuels (phosphènes, scotomes, lignes brisées, kaléidoscope...), sensitifs (paresthésies, hypoesthésie...), phasiques ou moteurs.

Les données concernant la phase céphalalgique sont : l'heure de début, la période de début (avant, pendant ou après l'aura), l'intensité, le caractère unilatéral ou non, l'existence de nausées, vomissement, photophobie, phonophobie, osmophobie, la durée.

Les données du suivi étaient recueillies dans les 6 à 12 mois suivant l'épisode initial soit lors d'une consultation neurologique au CHU soit par entretien téléphonique.

## **2.3) Imagerie**

L'IRM a été réalisée sur une machine Siemens, 1.5T, modèle Aera XQ 48 canaux et version de Software VEMC SP2.

Les séquences utilisées correspondent au protocole habituel de la filière thrombolyse sans injection de produit de contraste gadoliné :

- Séquences de diffusion (TR/TE 6900/89 ms, FOV 230 x 230 mm, Matrice 134 x 192, épaisseur de coupe 5 mm),
- T2\* ou SWI (TR/TE 47/40 ms, FOV 230 x 186.9 mm, Matrice 195 x 320, épaisseur de coupe 2.5 mm)
- Flair 2D (TR/TE 9000/95 ms, FOV 240 x 210 mm, Matrice 210 x 320, épaisseur de coupe 5 mm),
- ARM 3D TOF (TR/TE 24/7 ms, FOV 180 x 180 mm, Matrice 241 x 256, épaisseur de coupe 0.7 mm)
- Perfusion ASL 3D. La technique par marquage pulsé ou PASL sera utilisée. Cette méthode de marquage utilise une très courte impulsion de radiofréquence. Paramètres 3D PASL (TR/TE=4000/36.32ms, Post Label Delay=1990ms, 64x63 matrix, 200x200 FOV, 3 mm thick slices, NEX=1).

L'interprétation et l'analyse des images ont été réalisées sur le système d'archivage et de transmission d'images (Carestream PACS). Un post traitement des séquences de perfusion ASL a été réalisé sur le PACS Carestream. Des mesures relatives en comparaison au côté sain controlatéral ont été effectuées sur les cartographies de flux CVF

Les images ont été relues par un neuroradiologue expérimenté avec une lecture dans un premier temps en aveugle. En effet, il était d'abord noté la présence ou non d'anomalies perfusionnelles, puis celles-ci étaient considérées comme significatives seulement si elles étaient compatibles avec la clinique.

La région symptomatique (région d'intérêt – region of interest ou ROI) était dessinée manuellement par le radiologue et comparée à la même région de l'hémisphère controlatéral. Afin d'obtenir des données quantitatives, nous avons calculé des risques relatifs en divisant la

perfusion du ROI du côté symptomatique (hypo ou hyperperfusé) par la perfusion du ROI du côté sain controlatéral.

#### **2.4) Analyse statistique**

Nous avons utilisé une méthode statistique avec des pourcentages pour les données catégorielles et des médianes / moyennes / écarts-types pour les données variables continues. Pour rechercher un lien statistique entre le délai de réalisation de l'IRM et les anomalies perfusionnelles nous avons utilisé un test de Student étant une alternative au test du Chi<sup>2</sup> lorsque les échantillons sont petits. Nous considérons les valeurs de la p-value (p) comme significative si  $< 0,05$ .

#### **2.5) Ethique**

Le consentement du patient a été recueilli par oral à l'admission après une information claire, loyale et appropriée.

### **3) Résultats**

Nous avons inclus 25 patients, 15 femmes et 10 hommes, ayant pour âge médian 36 ans (18-67). Dix-huit (72%) avaient un antécédent de migraine dont 11 (44%) avec aura et également 11 patients avec un antécédent familial de migraine. Une patiente avait un traitement de fond (par bêta-bloquant) pour la migraine. Concernant les facteurs de risques cardiovasculaires, 9 (36%) patients étaient tabagiques actifs ou sevrés, 2 (8%) patients présentaient une hypertension artérielle traitée et 2 (8%) avaient une consommation éthylique abusive (> 2 unités / jour). Vingt-deux patients étaient droitiers (88%) contre seulement 3 gauchers (12%).



*Tableau 2 – Caractéristique cliniques des patients.*

	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Age médian lors de l'aura index	36 (de 18 à 67ans)	–
Sexe		
Femme	15	60
Homme	10	40
Latéralité		
Droitier	22	88
Gaucher	3	12
Antécédent de migraine		
Personnel	18	72
MA	11	44
MSA	11	44
Les 2	4	16
Familiaux	11	44
Traitement de fond de la migraine	1	4
Facteurs de risque cardiovasculaires		
Tabac	9	36
HTA	2	8
Surpoids	2	8
Diabète	0	0
Dyslipidémie	0	0
Ethylysme	2	8
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100%</b>

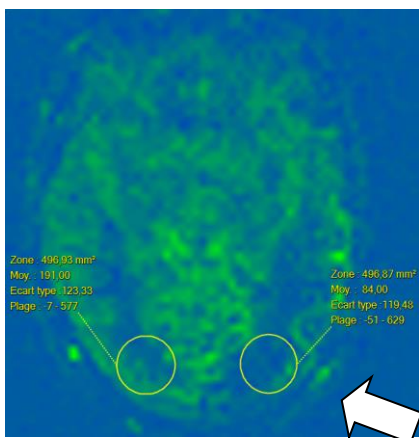
Chez ces 25 patients, 19 (76%) ont présenté une marche migraineuse, les autres décrivent un début brutal des symptômes neurologiques. Vingt-trois (92%) ont présenté une symptomatologie sensitive dont 15 (60%) à type de paresthésies et 8 (32%) à type d'hypoesthésie ou engourdissement, parfois associés. Douze (48%) ont présenté une aura visuelle, 8 (32%) ont des troubles phasiques et 2 (8%) une dysarthrie. Quatre (16%) patients ont eu un déficit moteur. La durée médiane de l'aura est de 3 heures et 30 minutes (45min à 72h). Une céphalée était associée chez 20 (80%) patients : avant chez 5 (20%), pendant chez 10 (40%) et après chez 5 (20%) patients. L'intensité médiane était de 4,5 sur l'échelle visuelle analogique. Elle était unilatérale chez 8 (32%) patients et le caractère pulsatile était noté dans 36% des cas. Des nausées / vomissements étaient enregistrés chez 8 (32%) patients, une photophobie chez 44% et une phonophobie chez 32% des patients. La durée médiane de la céphalée est de 2 heures et 45 minutes (avec et sans traitement). Trois (12,5%) patients ont pris un traitement de crise avant leur arrivée à l'hôpital : 1 (4%) un triptan et 2 (8%) du paracétamol.

*Tableau 3 – Description clinique de l’aura migraineuse*

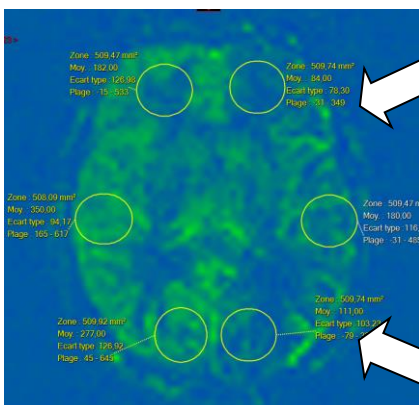
	Nombre	Pourcentage
Aura		
Marche migraineuse	19	76
Durée	3,5 h (0,75-72h)	-
Signes sensitifs	23	92
Paresthésies	15	60
Hypoesthésies	8	32
Signes visuels	12	48
Troubles phasiques	8	32
Dysarthrie	2	8
Troubles moteurs	4	16,7
Céphalée	19	79,2
Avant	5	20
Pendant	10	40
Après	5	20
Durée	10,3 h (15min -24h)	-
Unilatérale	7	32
Pulsatile	9	36
Photophobie	11	44
Phonophobie	8	32
Osmophobie	0	0
Intensité (EVA)	4,5	-

Tous les patients ont bénéficié d’une IRM cérébrale, celle-ci était réalisée dans un délai moyen de 3 heures et 51 minutes après le début des symptômes. Tous étaient encore

symptomatiques au moment de l'imagerie, comme spécifiés dans les critères d'inclusion. Aucun ne présentait d'anomalie en séquence de diffusion. L'ASL était anormale dans 64% des cas, nous avons trouvés 14 (56%) hypoperfusions et 2 (8%) hyperperfusions. Le ratio moyen côté pathologique sur côté sain en cas d'hypoperfusion était de 0,50 (0,27-0,74) et de 1,62 (1,5-1,73) en cas d'hyperperfusion. Ces anomalies perfusionnelles intéressaient un, deux ou trois territoires vasculaires respectivement dans 16%, 40% et 12% des cas, c'est-à-dire que dans plus de la moitié des cas les anomalies perfusionnelles concernent deux territoires ou plus. Nous avons également noté que 4 patients (16%) présentaient une anomalie de même territoire sur la séquence SWI ou écho de gradient, à type d'hyposignaux corticaux linéaires témoignant une diminution de l'oxyhémoglobine.

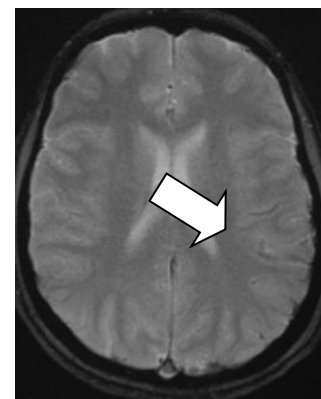


**Figure 6.** A gauche : Séquence ASL. Patiente de 36ans présentant une aura visuelle typique à 14h15 suivie de céphalées à 15h15. L'IRM réalisée à 1h30 après l'installation retrouve une **hypoperfusion occipitale gauche**.

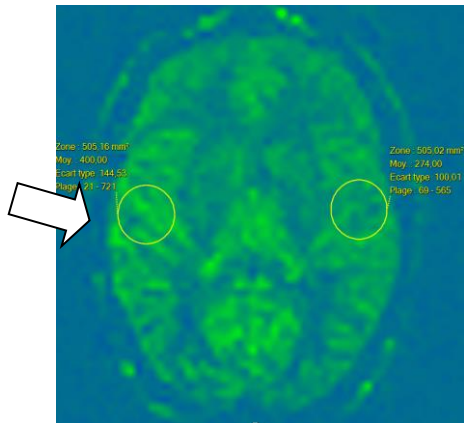


**Figure 7.** A gauche : Séquence ASL. A droite : T2\*.

Patiente de 18ans présentant un deuxième épisode d'aura (5 ans auparavant : paresthésies droites avec céphalées, nausées et vomissements). Début des symptômes à 19h par une aphasie puis des paresthésies ascendantes du bras vers la joue et la langue, et installation concomitante des céphalées. L'IRM a été réalisée 4h après l'installation retrouve une **hypoperfusion fronto-temporo-pariétale gauche** et une trop bonne visibilité des veines corticales.



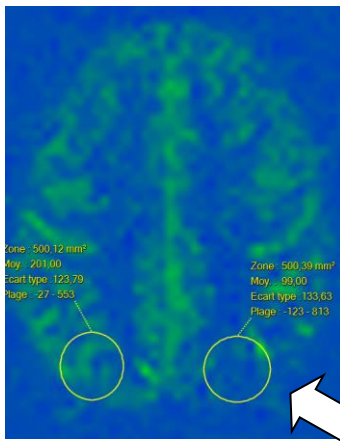
**gauche** et une trop bonne visibilité des veines corticales.



**Figure 8.** Séquence ASL. Patiente de 24ans présentant un premier épisode d'aura chez une migraineuse sans aura connue. Début des symptômes à 21h30 par une marche migraineuse avec paresthésie hémicorporelle gauches remontant vers la face. Apparition de céphalées à 21h40. L'IRM a été réalisée 2h après le début de l'aura retrouvant une **hyperperfusion temporale droite**.

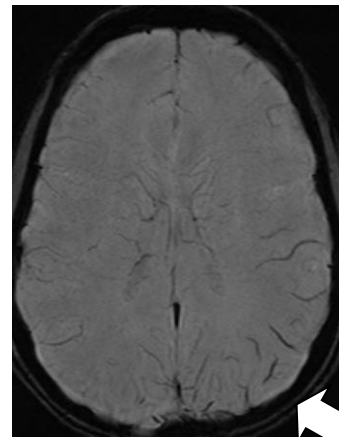
Tableau 4 – Données de l'imagerie IRM

	Nombre	Pourcentage
Délai moyen	3h51 (48min-15h)	-
Anomalie diffusion	0	0
ASL		
Hypoperfusion	14	56
Ratio	0,50	-
Hyperperfusion	2	8
Ration	1,62	-
Normale	9	36
Nombre de territoire vasculaire		
1	4	16
2	10	40
3	2	8
<b>Anomalie SWI ou T2*</b>	<b>4</b>	<b>16</b>

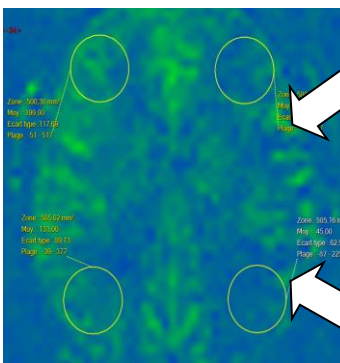


**Figure 9.** A gauche : Séquence ASL.

A droite : SWI. Patiente de 30 ans ayant un épisode débutant à 16h30 avec une aphasia suivie de paresthésies de la main droite et d'une hémianopsie latérale homonyme droite avec lignes brisées. Apparition de céphalées à 16h45. L'IRM est réalisée 2h20 après le début des symptômes retrouvant une hypoperfusion pariéto-occipitale gauche associée à des veines

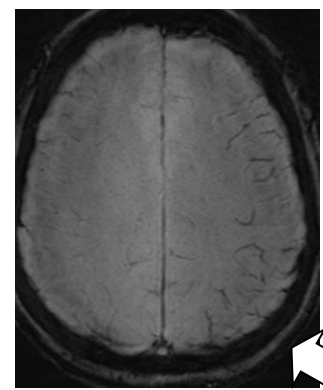


**corticales trop visibles en SWI.**



**Figure 10.** A gauche : Séquence ASL.

A droite : SWI. Patiente de 67 ans ayant présenté à 11h40 un scotome scintillant à droite, puis un manque du mot, puis des paresthésies du bras cheiro-orales droites. Les céphalées sont apparues à 13h et l'IRM réalisée 2h après le début des symptômes, montre une hypoperfusion temporo-pariéto-occipitale gauche associée à des veines



**corticales trop visibles en SWI.**

Nous avons cherché à trouver des facteurs prédictifs d'anomalies perfusionnelles. Quand l'IRM était réalisée dans les 4h30, l'ASL était anormale chez 13 patients et normale chez 4 patients. Si elle était réalisée après 4h30, l'ASL était anormale chez 3 patients et normale chez 5. Il n'y a pas pour autant de différence significative concernant les anomalies IRM entre ces 2 groupes selon le délai de réalisation de l'IRM après le début des symptômes (0,76 versus 0,38,  $p = 0,087$ ).

Si l'aura migraineuse durait moins d'une heure, l'IRM était anormale pour un seul patient alors que chez les patients qui présentaient une aura prolongée (plus d'une heure), l'IRM pouvait être anormale chez 16 patients contre normale chez 8. Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative sur les anomalies perfusionnelles en fonction de la durée de l'aura (0,09 versus 0,67 ;  $p = 0,49$ ).

Enfin, si l'IRM était réalisée alors que les céphalées étaient présentes (associées aux troubles neurologiques), on retrouvait 12 ASL anormales contre 5 normales, si les céphalées étaient absentes on avait 5 ASL normales contre 3 anormales. La présence de céphalée ou non ne permet pas de prédire une anomalie perfusionnelle à l'IRM (0,71 versus 0,38 ;  $p = 0,19$ ).

Neuf patients ont présenté une nouvelle aura migraineuse au cours du suivi. Le diagnostic certain de migraine avec aura a été porté chez 17 patients et le diagnostic de migraine avec aura probable chez 8 patients.

*Tableau 5 – Données du suivi*

	Nombre	Pourcentage
Nouvelle aura migraineuse	9	36
Diagnostic		
MA	17	68
MA probable	8	32

## 4) Discussion

Nous rapportons une série de 25 patients recrutés en monocentrique sur le CHU de Nantes, ayant présenté un épisode neurologique transitoire accompagné ou non de céphalée compatible avec une aura migraineuse certaine ou probable. Ce qui correspond, à notre connaissance, à la plus large série de patients, recrutés de manière prospective, décrite dans la littérature. Nous nous sommes appuyés sur la filière fibrinolyse qui accueille en urgence les patients présentant un déficit neurologique focal suspect d'AVC, ce qui nous a permis de pallier les difficultés de recrutement habituelles des études d'imagerie en urgence des auras migraineuses.

En cas de déficit neurologique brutal et transitoire, la clinique et l'interrogatoire peuvent être mis en défaut. En effet dans la migraine avec aura, une installation brutale des symptômes peut être retrouvée, ce qui est le cas pour 24% de nos patients contre 75,8% de la série de Forster [28]. De même, contrairement aux critères ICHD, 23 (92%) patients ont présenté une aura durant plus d'une heure. La revue de la littérature de Viana illustre que 11,6 à 36,9% des auras migraineuses durent plus d'une heure et de même chaque symptôme peut, à lui seul, durer plus d'une heure pour 6 à 10% des auras visuelles, 14 à 27% des auras sensitives et 17 à 60% des auras aphasiques [3]. Cette surestimation des auras prolongées dans notre population s'explique par nos critères d'inclusion et notre mode de recrutement. En effet nos patients devaient être encore symptomatiques au moment de l'IRM, ce qui est techniquement difficile pour des auras durant moins d'une heure.

Dans ces situations de déficit neurologique focal transitoire, l'IRM est l'examen de référence. Devant une séquence de diffusion ne montrant pas d'anomalie, on peut se retrouver face à un doute diagnostique entre un accident ischémique transitoire, une migraine avec aura, une crise d'épilepsie ou sa phase post-critique par exemple. Alors, l'analyse de la perfusion devient



indispensable. Elle donne des renseignements d'ordre fonctionnel sur le caractère lésionnel et aide à la formulation du pronostic. Avant l'avènement de l'IRM cérébrale, les anomalies de perfusion dans la migraine ont déjà été étudiées par radioisotopes, pour la première fois en 1990 Olesen a inclus 63 patients migraineux soit en provoquant une crise par des injections répétées intracarotidiennes de  $^{133}$  Xenon puis analyse du débit sanguin cérébral par artériographie soit par injection ou inhalation de  $^{133}$  Xenon et analyse SPECT pendant des crises spontanées [16]. Il a montré que 19/63 présentaient une hypoperfusion et que celle-ci était controlatérale aux symptômes de l'aura. Cette donnée a été confirmée plus tard montrant une baisse de l'ordre de 30% du débit sanguin cérébral [15].

Grâce au scanner, Cutrer montre une différence de la perfusion cérébrale en tomодensitométrie avec une diminution de 14% du flux du côté pathologique par rapport au côté sain à 35 minutes, puis de 29% à 59 minutes persistant plus de 2,5 heures après l'arrêt des symptômes chez 4 patients, Shah en 2012 confirme l'existence d'anomalies perfusionnelles chez une patiente [29, 30]. En IRM fonctionnelle, la séquence BOLD suggère que la symptomatologie migraineuse progresse (conjointement à la dépression corticale envahissante) à la vitesse de 3,5 mm/ minute, et que le débit sanguin cérébral moyen dans la région d'intérêt diminue de  $5 \pm 0,7\%$  [17].

Tous nos patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale et tous avaient une séquence de diffusion normale, conformément à nos critères d'exclusion. Le principal résultat de notre étude est la présence d'une hypoperfusion compatible avec le déficit neurologique chez 14 patients (56%). Dans la série de 20 patients de Floery, 70% présentent une hypoperfusion, celle-ci était déterminée par une évaluation visuelle, puis confirmée par l'analyse quantitative (même nombre de cas) [25]. Cela permet de dire que l'évaluation visuelle par le neuroradiologue non quantifiée, peut être suffisante dans une situation d'urgence, ce qui est en adéquation avec notre pratique clinique.

La particularité de cette hypoperfusion, contrairement à celle que l'on retrouve dans un accident vasculaire, est qu'elle ne se restreint généralement pas à un seul territoire vasculaire [25, 28, 30, 31]. Ces anomalies peuvent correspondre aux différents symptômes cliniques des patients avec une diminution préférentielle de la perfusion dans les régions postérieures. Dans la série de Lehman tous leurs patients (11) avaient une hypoperfusion s'étendant à plus d'un lobe. Chez près de la moitié de nos patients on retrouve deux ou trois territoires atteints dont un de nos patients, comme dans l'étude de Floery, présente même une hypoperfusion d'un hémisphère entier.

Dans les données existantes, l'hypoperfusion de la région d'intérêt semble moins marquée en cas d'aura migraineuse que d'accident ischémique avec respectivement dans la MA et dans l'AIT en termes de TTP *time to peak* 1,09 contre 1,47 et en MTT *mean time transit* 1,01 contre 1,19 [28].

Un déficit neurologique à diffusion normale peut s'avérer être d'origine ischémique dans 46 à 56% des cas [22]. L'étude d'Yger confirme la nature ischémique de ces épisodes avec des séquences de diffusion qui se positivent à distance chez 3 de leur 4 patients [22]. Les hypoperfusions visibles en ASL à la phase aiguë avaient la particularité de se restreindre à un territoire vasculaire et d'être associées à des artéfacts de transit artériel (ATA) correspondant à un hypersignal intra-vasculaire. La signification des ATA reste un point débattu, car parfois considérés comme pathologiques [22, 35], tantôt comme un artéfact non interprétable [23].

Les anomalies perfusionnelles ne semblent, pour autant, pas liées à la présence du déficit ou de céphalées lors de la réalisation de l'IRM, ce qui avait déjà été rapporté dans la littérature [28, 32]. Dans notre étude si l'IRM était réalisée dans un délai de 4h30, on retrouvait des anomalies de l'ASL chez 13 patients contre seulement 3 après 4h30. Parallèlement, si l'IRM était réalisée après l'apparition de céphalées on retrouvait 12 IRM anormales contre 5 normales. L'analyse de l'ASL, dans une étude cas-témoins sur 10 enfants avec une aura migraineuse atypique montrait une hypoperfusion si elle était réalisée dans les 14 heures

suivant le déficit et une hyperperfusion si elle était faite après 17 heures [32]. Ce lien de temporalité n'a pas pu être démontré dans notre étude.

L'hypoperfusion bilatérale est inhabituelle, nous n'avons pas présenté de cas dans notre série. Floery a décrit des tableaux d'hypoperfusion bilatérale chez 3 cas (21,4%) [25], et sont plus fréquentes chez l'enfant [36].

Deux de nos cas ont présenté une hyperperfusion, les patientes étaient certes céphalalgiques mais toujours déficitaires (dysesthésie gauche et dysarthrie pour la première et paresthésies pour la deuxième) et l'IRM a été réalisée respectivement seulement 2 heures et 3h30 après le début des symptômes. L'hyperperfusion est classiquement décrite lors de la phase céphalalgique de la migraine [16]. Mais dans les précédents travaux, celle-ci survient plus tardivement après le début des symptômes, à 4h [16], à 5,5h, 7,5h et 11h [35] ou après 6h pour Pollock [21]. Dans notre série, 5 patients étaient déficitaires et céphalalgiques sans anomalie de la perfusion à l'IRM.

D'autres séquences peuvent également être utiles pour le diagnostic de migraine avec aura, notamment la SWI, celle-ci n'a pas été réalisée chez tous les patients car non prévue dans le protocole initial, en effet c'est la séquence T2 écho de gradient qui est recommandée dans le cadre d'une filière fibrinolyse. Néanmoins, sur les patients qui en ont bénéficié, 4 patients présentent des veines trop visibles en SWI correspondant à une élévation de la concentration de désoxyhémoglobine dans les veines corticales, suggérant une hypoperfusion corticale secondaire à la vasoconstriction, et cette anomalie est visible chez tous les patients qui ont une hypoperfusion en ASL et qui ont pu bénéficier d'une séquence SWI. Ce type d'anomalies a déjà été décrit par Lehmann qui retrouve des veines proéminentes dans plus d'un lobe cérébral chez tous ses patients [31].

En situation d'urgence devant un déficit neurologique focal transitoire, une fois l'hypothèse de l'accident ischémique écartée, se pose parfois la question du diagnostic différentiel avec

une crise d'épilepsie, et plus particulièrement avec une phase post-critique prolongée. Dans l'épilepsie, à la phase péri-ictale il existe une hyperperfusion corticale latéralisée due à l'hyperactivité neuronale locale [37]. Il peut exister également une hyperperfusion ipsilatérale du pulvinar (32%) ou cérébelleuse controlatérale (20%), avec une corrélation à l'EEG dans 72% des cas [40]. Un hypersignal peut être retrouvé en diffusion, avec ou sans restriction de l'ADC à cause de l'œdème vasogénique (modification hémodynamique) et l'œdème cytotoxique (modification métabolique) [30]. Alors qu'en période inter-ictale, le débit sanguin cérébral est typiquement plus bas en rapport avec une diminution de l'activité de cette région comparée au reste du tissu cérébral sain [37].

L'absence d'anomalie de perfusion est retrouvée pour Forster dans 45,5% des cas avec une imagerie réalisée dans les 6h après le début des symptômes et pour Floery dans 30% des cas avec imagerie entre 1 et 6h.

Connaître les anomalies de perfusion à l'imagerie dans l'aura migraineuse est crucial dans la prise en charge des patients. A la phase aiguë, la réalisation d'une thrombolyse intra-veineuse dans le cadre d'une migraine ne se complique pas ou rarement de manifestations hémorragiques mais peut rallonger la durée d'hospitalisation [39]. Au long cours, l'administration prolongée d'un traitement anti-plaquettaire en prévention secondaire est inutile. En effet, il n'y a pas d'indication médicale à le faire et les patients migraineux ont une prévalence plus importante (augmentation de 24%) de résistance à l'aspirine par rapport à la population générale [40]. De même, la prise de clopidogrel n'a pas d'effet thérapeutique sur le nombre de jours de céphalées mensuelles, ces dernières ont même tendance à être plus longues de 26%, et avec quelques effets indésirables (ecchymoses, épistaxis) [41].

Notre étude permet d'aider en pratique clinique le praticien à faire la distinction entre une aura migraineuse et un stroke mimic. L'IRM est une des clés de voute de ce diagnostic. Mais face à une diffusion négative, l'ASL permet d'aller plus loin dans le raisonnement clinique

notamment lorsqu'il existe une hypoperfusion étendue à plusieurs territoires, ou une hyperperfusion.

Les limites de ce travail sont le caractère monocentrique de l'étude avec toutefois un nombre important de patients inclus ce qui correspond à la plus large série prospective décrite à notre connaissance. Nous n'avons pas réalisé de contrôle de l'imagerie à distance mais nous réalisons un suivi clinique à 6 mois pour s'assurer de l'absence de diagnostic différentiel alternatif. Nous n'avons pas pu recueillir les informations / données ASL de population témoin ayant présenté un accident ischémique transitoire ou une crise comitiale. Nous n'avons pas calculé de débit sanguin cérébral de manière chiffrée mais nous avons comparé le territoire pathologique au même territoire controlatéral avec calcul de ratio ce qui est un outil rapide et rationnel dans la pratique courante. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de facteurs prédictifs des anomalies perfusionnelles, que ce soit sur la durée de l'aura ou la présence de céphalées, peut-être par le fait d'effectifs trop faibles.

## 5) Conclusion

Cette étude permet de confirmer les données de physiopathologies avancées dans la littérature, à savoir qu'il existe une phase d'hypoperfusion prolongée à la phase aiguë de l'aura migraineuse à la fois due à une dépression corticale envahissante et des modifications vasculaires.

En plus des séquences indispensables de l'IRM cérébrale que sont la diffusion, le TOF, l'écho de gradient et le FLAIR, l'étude de l'ASL associée à l'ensemble du tableau permet d'apporter des éléments positifs supplémentaires pour conforter le diagnostic de migraine avec aura et donc d'apporter le traitement adapté au patient ; a fortiori de lui éviter un traitement potentiellement nuisible telle qu'une fibrinolyse à la phase aiguë ou la prise au long cours d'un anti-agrégant en prévention secondaire. Parmi nos 25 patients, 16 avaient une ASL anormale, dont 14 (56%) présentaient une hypoperfusion en ASL dans le territoire correspondant aux symptômes cliniques.

Cette hypoperfusion a la particularité de s'étendre à 2 ou 3 territoires vasculaires chez la moitié de nos patients et dans la littérature il est retrouvé que cette hypoperfusion est moins marquée en cas d'aura migraineuse versus un accident vasculaire.

Toutefois, notre analyse ne permet pas de renforcer l'idée reçue et rapportée dans de nombreux articles qu'il existe une hyperperfusion dès lors que les céphalées apparaissent, car seulement 2 (8%) de nos patients ont présentés une hyperperfusion, alors que 10 patients céphalalgiques avaient une hypoperfusion et 5 une IRM normale.

Il est donc primordial en sus de l'interrogatoire poussé et de l'examen clinique réalisé par le neurologue de pouvoir s'aider de l'imagerie notamment de la séquence ASL en IRM pour étayer le diagnostic positif de l'aura migraineuse.

## 6) Bibliographie

1. Lanteri-Minet M, Valade D, Géraud G, Lucas C, Donnet A. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J.neurol.* 2013 ;169 :14-29
2. Russell MB, Olesen J. Migrainous disorder and its relation to migraine without aura and migraine with aura. A genetic epidemiological study. *Cephalagia.* 1996 ;16 :431-5
3. Giroud M, Zuber M, Defebvre L, Clavelou P. Collège des enseignants de neurologie 3<sup>ème</sup> édition. 2012 ; 133-143
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018 ;38:1-211
5. Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. New international classification of migraine with aura (ICHD-2) applied to 362 migraine patients. *EFNS.* 2002 ;11:583-591
6. Viana M, Sprenger T, Andelova M, Goadsby PJ. The typical duration of migraine aura: a systematic review. *Cephalalgia.* 2013 ;33:483-490
7. Abbott L, Silvetrini M, Topakian R and al. Optimizing the definitions of Stroke, Transit Ischemic Attack, and Infarction for research and application in clinical practice. *Fneur.* 2017 ; 8:537
8. Ledeva ER, Gurary NM, Gilev DV, Christensen AF, Olesen J. Explicit diagnostic criteria for transient ischemic attacks to differentiate it from migraine with aura. *Cephalalgia.* 2017 ; 0:1-8
9. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sideny S. Short-term after emergency department diagnosis of TA. *JAMA.* 2013 ;284 :2901-2906.
10. Vilela P. Acute stroke differential diagnosis : stroke mimics. *Ejrad.*2017 ;96 :133-144
11. Ridolfi M and al. Migrainous aura as stroke-mimic : the rôle of perfusion-computed tomography. *Clineuro.*2018 ;01 :032
12. Charles A. The pathophysiology of migraine : implications for clinical management. *Lancet Neurol.*2018 ;17 :174-182
13. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Archneupsyc, JAMAnetwork.* 1946 ;331-339
14. Leão A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944 ; 7:359–390
15. Lauritzen M. Pathophysiology of migraine aura, the spreading depression theory. *Brain.* 1994 ;117(Pt 1) :199-210
16. Olesen J, Friberg L and al. Timing and topography of cerebral Blood Flow, Aura, and Headache during Migraine Attacks. *Ann Neurol.* 1990 ;28:791-798.
17. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, and al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional mri in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 ;98:4687-4692

18. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol.* 2013 ;75 :365-391
19. Hougaard A, Amin FM, Christensen CE. Increased brainstem perfusion, but no blood-barrier disruption, during attacks of migraine with aura. *Brain.* 2017 ;1-10
20. Ferre JC, Bannier E, Raoult H and al. Perfusion par arterial spin labeling (ASL) : technique et mise en œuvre. *J.jradio.* 2013 ;94 :1208-1211
21. Pollock JM, Deibler AR, Burdette JH, Kraft RA, Tan H, Evans AB, Maldjian JA. Migraine associated cerebral hyperperfusion with arterial spin-labeled MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 ;29:1494-1497
22. Yger M, Villain N, Belkacem S, Bertrand A, Rosso C, Crozier S, Samson Y, Dormont D. [contribution of arterial spin labeling to the diagnosis of sudden and transient neurological deficit]. *Rev Neurol (Paris).* 2015 ;171:161-165
23. Qiao XJ, Salamon N, Wang DJ, and al. Perfusion deficits detected by arterial spin-labeling in patients with TIA with negative diffusion and vascular imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 ;34:2125-2130
24. Karaarslan : modification perf case report 9 et 37ans Karaarslan E, Ulus S, Kurtuncu M. Susceptibility-weighted imaging in migraine with aura. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 ;32:E5
25. Floery D, Vosko MR, Fellner FA, and al. Acute-onset migrainous aura mimicking acute stroke: Mr perfusion imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 ;33:1546-1552
26. Lizuka T, Tominaga N, Kaneko J, Sato M, Akutsu T, Hamada J, Sakai F, Nishiyama K. Biphasic neurovascular changes in prolonged migraine aura in familial hemiplegic migraine type 2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 ;86:344-353
27. Burns R, De Malherbe M, Chadenat ML, Pico F, Buch D. Arterial spin-labeled mr imaging detecting biphasic neurovascular changes in migraine with persistent aura. *Headache.* 2017
28. Förster A, Wenz H, Kerl HU, and al. Perfusion patterns in migraine with aura. *Cephalalgia.* 2014 ;34(11) :870-876
29. Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, and al. Perfusion-Weighted Imaging Defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol.* 1998 ;43 :25-31
30. Adam G, Ferrier M, Patsoura S and al. Magnetic resonance imaging of arterial stroke mimics : a pictorial review. *Insight imaging.* 2018 ;9 :815-831
31. Lehman LL, Danehy AR, Trenor III CC and al. Transient focal neurologic symptoms correspond to regional cerebral hypoperfusion by MRI : a stroke mimic in children. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 ;38:2199-2202
32. Boulouis G, Shotar E, Dangouloff-Ros V and al. Magnetic resonance imaging arterial-spin-labelling perfusion alterations in childhood migraine with atypical aura : a case-control study. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2016 ;58 :965-969



33. Shah L, Rana S, Valeriano J, Scoot TF. Reversible CT perfusion abnormalities in patient with migraine variant: a two phase process. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013 ; 115:830-832
34. Zaharchuk G, Olivot JM, Fischbein NJ and al. Arterial spin labeling imaging findings in transient ischemic attack patients : comparison with diffusion- and bolus perfusion- weighted imaging. *Cerebrovasc Dis*. 2012 ;34(3) :221-228
35. Coob-Pitstick KM, Munjal N, Safier R and al. Time course of cerebral perfusion changes in children with migraine with Aura mimicking stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018.
36. Wolf ME, Okazaki S, Eisele P and al. Arterial spin labeling cerebral perfusion magnetic resonance imaging in migraine aura : an observational study. *J Stroke Cerebrovas Dis*. 2018 ;27 :1262-1266
37. Haller S, Zaharchuk D, Thomas DL and al. Arterial spin labeling perfusion of the brain : emerging clinical applications. *Radiology*. 2016 ;281(2) :337-356
38. Schertz M, Benzahoun M, Naya P and al. Specificities of arterial spin labeling abnormalities in acute seizure. *J Neurad*. 2018
39. Chang J, Teleb M, Yang JP and al. A model to prevent fibrinolysis in patients with stroke mimics. *J Stroke Cerebrovas Dis*. 2012 ;21(8) :839-843
40. JesurumJT, Fuller CJ, Murinoca N and al. Aspirin's effect on platelet inhibition in migraineurs. *Headache*. 2012
41. Chambers JB, Seed PT, Ridsdale L. Clopidogrel as prophylactic treatment for migraine : a pilot randomised controlled study. *Cephalalgia*. 2014 ;0(0) :1-6

## 7) Annexes

### Annexe 1. Critères de migraine sans aura *International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) Cephalalgia 2018*

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

B- Crises céphalalgiques durant 4 à 72 heures (non traitées ou traitées inefficacement)

C- Céphalée ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :

- topographie unilatérale
- tonalité pulsatile
- intensité douloureuse modérée à sévère
- aggravation ou limitation de l'activité physique de routine (montée et descente des escaliers)

D-Durant la céphalée au moins un des symptômes suivants :

- nausées et/ou vomissements
- photophobie et phonophobie

E- Non attribuée à un autre diagnostic de l'ICHD-3

**Annexe 2. Critères de migraine avec aura *International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) Cephalalgia 2018***

A- Au moins deux crises répondant aux critères B et C

B- Aura constituée d'un symptôme ou plus totalement réversible(s) :

- visuels
- sensitifs
- parole/langage
- moteur,
- du tronc cérébral
- rétinien.

C- Au moins trois des six caractéristiques suivantes :

- au moins un des symptômes d'aura s'étant développé graduellement en au moins 5 minutes,
- deux ou plusieurs symptômes d'aura apparaissant successivement
- chaque symptôme d'aura durant entre 5 et 60 minutes
- au moins un des symptômes d'aura étant unilatéral
- au moins un des symptômes d'aura étant positif
- l'aura étant accompagnée ou suivie dans les 60 minutes d'une céphalée

D- Non attribué à un autre diagnostic de l'ICHD-3 et un accident ischémique transitoire ayant été exclu

**Annexe 3. Critères de migraine probable** *International Classification of Headache Disorders (ICHD) Cephalalgia 2018*

- A- Crises répondant à tous les critères A à D sauf un de la migraine sans aura 1.1 ou à tous les critères A à C sauf un de la migraine avec aura 1.2
- B- Ne répondant pas aux critères ICHD-3 d'un autre type de céphalée
- C- Non attribué à un autre diagnostic ICHD-3

#### **Annexe 4. Case Report Form**

#### **Patient :**

- Nom
- Prénom
- Date de naissance
- Sexe Homme                                      Femme

#### **Inclusion J0 :**

#### **Inclusion**

- Critères d'inclusion

	Oui	non
Patient >18 ans		
Souffrant d'un déficit neurologique focal aigu <4h30, compatible avec une aura migraineuse,		
IRM réalisable durant les symptômes		
Ayant donné son consentement éclairé		

▪ Critères de non-inclusion

	Oui	non
Antécédent d'épilepsie		
Antécédent de troubles psychiatriques préexistants pertinents		
Antécédent de pathologie cérébrale connue (vasculaire, tumorale, inflammatoire...)		
IRM mettant en évidence des lésions susceptibles d'expliquer les symptômes autrement que par une aura		
Personne bénéficiant d'une protection particulière : femme enceinte, personne mineure, personne majeure sous tutelle et sous curatelle.		
Troubles cognitifs majeurs		

**Bilan d'Inclusion J0**

**Aura migraineuse :**

Date

Heure de début

Signes de l'aura :

Déficit moteur

Aphasie

Troubles visuels (phosphène, scotome, lignes brisées, kaleidoscopique...)

Troubles sensitifs (paresthésies, hypoesthésie)

Autres (préciser)

Premier symptôme ? nombre de symptômes associés / marche migraineuse ?

Heure de fin

Durée :

	Oui, préciser	Non
Déficit moteur (déficit, latéralité...)		
Troubles sensitifs (paresthésies, hypoesthésie...)		
Troubles visuels (phosphène, scotome, lignes brisées, kaléidoscope...)		
Aphasie		
Autre		

**Céphalées :**

Oui

Non

Heure de début

Heure de fin (si définie)

Avant / Pendant / Après l'aura :

EVA

**Caractéristiques :**

	Oui	Non
Unilatérale		
Pulsatile		
Aggravée par l'effort		
Intensité modérée ou sévère		
Inhabituelle		
Nausées/vomissements		
Photophobie		
Phonophobie		
Osmophobie		

## **IRM**

- Date
- Heure :

Patient symptomatique au moment de l'IRM ?

- asymptotique
- aura
- céphalée

Délai début aura-IRM

Conclusion

## **Examen clinique**

Score NIHSS

Céphalée ? Localisation ? Type ?

Taille

Poids

PA

FC

Température

SaO2

Glycémie

Latéralité : Droitier / Gaucher

Rankin

### **Antécédents :**

- Migraine sans aura : O / N
- Migraine avec aura : O / N
  - Si oui, type (préciser) :
- Antécédents familiaux de migraine avec aura : O / N
- HTA : O / N



- Diabète : O / N
- Dyslipidémie : O / N
- Surpoids : O / N
- Tabagisme : O / N
- Prise de toxique : O / N
- Ethylisme chronique (> 2 unités/j) : O / N
- AVC/AIT : O / N
- Autres :

**Traitement à l'entrée :**

Prise d'un traitement de crise : O / N

Si oui :

- Horaire de prise
- AINS : oui/non
- Triptans
- Antalgique classique
- Autre

Traitement de fond de la migraine : O / N, si oui :

Traitement habituel (hors migraine) :

Contraception : O / N

**Autres :**

Période menstruelle : O / N

Facteur déclenchant : O / N, lequel

**Données socio-démographiques**

- Statut marital
- Activité professionnelle

**Bilan de suivi à 6 mois / Survenue d'épisodes intercurrents :**

Migraine avec aura : oui/non

Migraine sans aura : oui/non

Céphalées hors migraine

Episodes vasculaires :

Autre événement intercurrent

**Diagnostic retenu d'aura migraineuse : Oui / Non**

**Vu, le Président du Jury,**

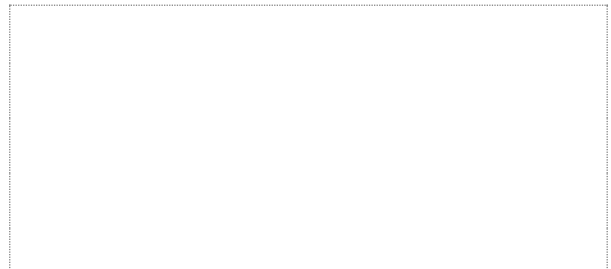
(tampon et signature)



Professeur David-Axel LAPLAUD

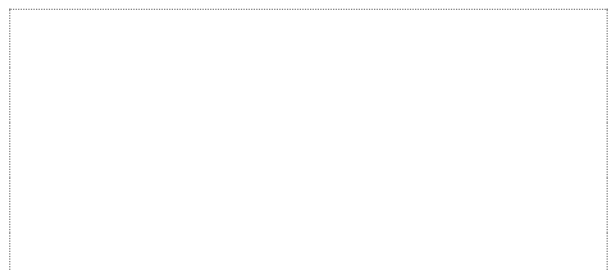
**Vu, le Directeur de Thèse,**

(tampon et signature)



Docteur Solène DE GAALON

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse :** TITRE DE THESE ETUDE DE LA PERFUSION CEREBRALE EN IRM (SEQUENCE ASL) A LA PHASE AIGUE DE L'AURA MIGRAINEUSE

---

## RESUME

**Introduction :** L'aura migraineuse est une pathologie fréquente dont le diagnostic différentiel avec un autre trouble neurologique transitoire en situation d'urgence n'est pas toujours aisé. L'IRM à la phase aiguë de l'aura peut montrer des modifications de la perfusion cérébrale. Nous nous sommes intéressés à ces modifications.

**Matériel et méthode :** Cette étude observationnelle prospective monocentrique a inclus 25 patients entre le juin 2016 et avril 2019.

**Résultats :** Parmi nos 25 patients, tous avaient une diffusion normale, 16 avaient une ASL anormale, dont 14 (56%) présentaient une hypoperfusion en ASL dans le territoire correspondant aux symptômes cliniques. Cette hypoperfusion a la particularité de s'étendre à 2 ou 3 territoires vasculaires chez la moitié de nos patients. Deux (8%) ont présentés une hyperperfusion.

**Conclusion :** L'IRM notamment de la séquence ASL peut être utile à la phase aiguë pour étayer le diagnostic positif de l'aura migraineuse.

---

## MOTS-CLES

**Migraine avec aura**

**IRM cérébrale**

**ASL**

**Perfusion**