



HAL
open science

Mesure de la perfusion cérébrale par Arterial Spin Labeling après un infarctus cérébral et impact sur le pronostic fonctionnel, cognitif et moteur à trois mois

Sharmila Sagnier

► **To cite this version:**

Sharmila Sagnier. Mesure de la perfusion cérébrale par Arterial Spin Labeling après un infarctus cérébral et impact sur le pronostic fonctionnel, cognitif et moteur à trois mois. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00997536

HAL Id: dumas-00997536

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00997536v1>

Submitted on 28 May 2014

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

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

Université Bordeaux 2

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2013

N°3080

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 octobre 2013 à Bordeaux

Par SAGNIER Sharmila

Née le 22/04/1986 à Sainte-Clotilde

**Mesure de la perfusion cérébrale par Arterial Spin Labeling
après un infarctus cérébral et impact sur le pronostic
fonctionnel, cognitif et moteur à trois mois**

Directeur de thèse

M. le Professeur SIBON Igor

Jury

M. le Professeur ORGOGOZO Jean-Marc.....	Président
M. le Docteur TOURNEBIZE Patrice.....	Rapporteur
M. le Professeur BROCHET Bruno.....	Examinateur
M. le Professeur DOUSSET Vincent.....	Examinateur
Mme. le Docteur RENOUE Pauline.....	Examinateur

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu M. le Professeur Igor SIBON pour m'avoir confié ce travail, pour ses conseils et son aide durant toute la période de l'étude.

Je remercie M. le Professeur Jean-Marc ORGOGOZO qui a bien voulu accepter d'être le président de mon jury.

Je remercie M. le Professeur Vincent DOUSSET pour m'avoir proposé ce travail et pour m'avoir permis de travailler dans son service.

Je tiens également à remercier M. le Docteur Patrice TOURNEBIZE d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail, ainsi que pour son encadrement dans les débuts de mon internat.

Merci également à M. le Professeur Bruno BROCHET qui a accepté avec bienveillance d'examiner cette thèse.

Je tiens aussi à remercier Mme le Docteur Pauline RENOU pour avoir accepté de faire partie de mon jury, mais aussi pour son enseignement et sa sympathie durant mon internat.

Ce travail n'aurait pas été possible sans l'aide précieuse de Sylvain LEDURE, Nathalie HEYVANG, Iris TEDESCHI, attachés de recherche clinique ; Cyril FERDYNUS, biostatisticien ; mais aussi des équipes d'ergothérapie et kinésithérapie qui ont participé à l'évaluation des patients.

Mes remerciements vont aussi à M. le Docteur Thomas TOURDIAS et à Fanny MUNSCH pour leurs très utiles conseils pour l'interprétation de mes données radiologiques.

Un grand merci à ma mère, mon père, et ma sœur pour m'avoir permis de poursuivre mes études jusqu'à aujourd'hui, pour leur patience, leur disponibilité, et leur indispensable soutien. Merci à toute ma famille de la Réunion.

Je remercie enfin toutes les équipes soignantes avec lesquelles j'ai travaillé durant mon internat.

SOMMAIRE

Table des matières

Table des matières	5
Liste des abréviations	7
Tables des figures et tableaux	10
Résumé	12
1. Introduction	15
1.1. Les accidents vasculaires cérébraux : généralités	15
1.2. Le pronostic des AVC	16
1.3. Les déterminants cliniques du pronostic des AVC	17
1.4. Les déterminants de l'imagerie cérébrale sur le pronostic des AVC	18
1.5. Pathophysiologie des AVC et intérêt de l'étude de la perfusion cérébrale	20
1.5.1. Pathophysiologie	20
1.5.2. Intérêt de l'étude de la perfusion cérébrale	25
1.6. Les différentes techniques d'étude de la perfusion cérébrale	29
1.7. ASL : méthodologie et données de la littérature	34
1.8. Techniques pulsée (PASL), continue (CASL), et pseudo continue (pCASL)	37
1.9. Applications de l'ASL	38
1.10. Le rôle des lésions au pourtour de l'IC	41
2. Objectifs	46
3. Matériels et méthodes	48
3.1. Sujets	48
3.2. Acquisition de l'imagerie	49
3.3. Acquisition de l'ASL	50
3.4. Analyse des données de l'ASL	51
3.5. Evaluation clinique	54
3.6. Analyse des lésions cérébrales sous-jacentes à l'IC	56
3.7. Analyse statistique	59
4. Résultats	62
4.1. Description des sujets	62
4.2. Evaluation de la faisabilité et de la validité des séquences ASL	64
4.3. Facteurs de modification des paramètres ASL	65
4.4. Caractéristiques des anomalies perfusionnelles issues de l'ASL	67
4.5. Association entre anomalies de perfusion et clinique	76
4.6. Association entre anomalies hémodynamiques et anomalies structurelles du parenchyme cérébral	80

4.7. Comparaison des lésions associées à l'IC au pronostic clinique à trois mois.....	86
5. Discussion	90
5.1. ASL : faisabilité et validité de la technique	90
5.1.1. Faisabilité	90
5.1.2. Validité de la technique utilisée	90
5.1.3 Validité des CBF par rapport aux données de la littérature sur l'ASL	91
5.1.4. Comparaison des CBF ASL aux autres techniques d'étude de la perfusion cérébrale	92
5.2. Facteurs de variation de la perfusion cérébrale.....	95
5.2.1. Variabilité interindividuelle, selon la région, et selon le côté.....	95
5.2.2. Variabilité selon la présence d'une occlusion artérielle.....	95
5.2.3. Variabilité selon l'hypertension artérielle	96
5.2.4. Variabilité selon la CRP.....	96
5.2.5. Autres	97
5.3. Les différents patterns de perfusion cérébrale après un IC et leur corrélation au pronostic clinique	99
5.3.1. Pattern Hypoperfusion et Absence de pénombre	100
5.3.2. Pattern Hypoperfusion et Pénombre	101
5.4. Pattern hyperperfusion	104
5.4.1. Recanalisation précoce	104
5.4.2. Les lésions de reperfusion	105
5.5. Rôle du volume de l'IC et des lésions sous-jacentes à l'IC dans le pronostic fonctionnel.....	107
5.5.1. Rôle du volume de l'IC	107
5.5.2. Rôle du remaniement hémorragique	108
5.5.3. Rôle de la leucoencéphalopathie	108
5.5.4. Rôle des microbleeds	109
5.5.5. Rôle des lacunes	110
5.5.6. Rôle de l'atrophie hippocampique	110
5.5.7. Rôle des espaces de Virchow-Robin dilatés	111
6. Limites	113
7. Conclusion	116
8. Bibliographie	119
9. Annexes	133

Liste des abréviations

ACA	Artère cérébrale antérieure
ACM	Artère cérébrale moyenne
ACP	Artère cérébrale postérieure
ADC	Coefficient apparent de diffusion (Apparent Coefficient Diffusion)
AH	Atrophie hippocampique
AIT	Accident ischémique transitoire
ASL	Arterial Spin Labeling
ATP	Adenosine triphosphate
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Anti-vitamine K
BOLD	Dépendant du taux d'oxygène dans le sang (Blood Oxygenation Level Dependent)
BRAVO	BRAinVOLUME
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CASL	Continuous Arterial Spin Labeling (ASL continue)
CBF	Débit sanguin cérébral (Cerebral Blood Flow)
CBV	Volume sanguin cérébral (Cerebral Blood Volume)
CL	Controlatéral
CMRO ₂	Taux métabolique cérébral d'oxygène (Cerebral Metabolic Rate of Oxygen)
CNR	Rapport contraste sur bruit (Contrast Noise Ratio)
CPP	Pression de perfusion cérébrale (Cerebral Perfusion Pressure)
CRP	Protéine C réactive
DEFUSE	Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution
DSC MR	Imagerie dynamique de susceptibilité par résonance magnétique avec contraste
DTI	Tenseur de diffusion
dVR	Dilatations des espaces de Virchow-Robin
DWI	Diffusion weighted imaging
EPI	Echoplanar Imaging
EPISTAR	Echo planar imaging and signal targeting with alternating radiofrequency
EPITHET	Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial
FAIR	Flow alternating inversion recovery
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery

FRCV	Facteurs de risque cardio-vasculaires
GRASE	Gradient and Spin Echo
HAD	Hospital Anxiety and Depression scale
HL	Homolatéral
HTA	Hypertension artérielle
HypoP	Hypoperfusion
HyperP	Hyperperfusion
IA	Inventaire Apathie
IMC	Indice de Masse Corporelle
IADL	Activités instrumentales de la vie quotidienne de Lawton
IC	Infarctus cérébral
IDL	Langage interactif (Interactive Data Langage)
IQCODE	Questionnaire d'Information des proches sur le DEclin Cognitif
IST	Test d'Isaacs de fluence verbale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LADIS Study	Leukoaraiosis And DIability Study
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LEP	Leucoencéphalopathie
MB	Microbleeds
MOCA	MOntreal Cognitive Assessment
MTT	Temps de transit moyen (Mean Transit Time)
NACO	Nouveaux AntiCoagulants Oraux
NEX	Nombre d'excitation (Number of excitations)
NGC	Noyaux gris centraux
NIHSS	National Institute of Health Stroke Score
NINDS-AIREN	National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherché et l'Enseignement en Neurosciences
PASL	ASL pulsée
Pé	Pénombre
PCT	Scanner de perfusion dynamique
PDM	Perfusion-Diffusion Mismatch
PICORE	Proximal inversion with control for off-resonance effects
pseudoCASL	ASL pseudo-continue
PWI	Perfusion weighted imaging
RADAR	Reversible Acute Diffusion lesion Already Reperfused

rCBF	Débit sanguin cérébral régional
RF	Radiofréquence
rOEF	Fraction d'extraction en oxygène régionale
ROI	Région d'intérêt (Region Of Interest)
RSE	Spin Echo Rapide (ou FSE : Fast Spin Echo)
SAR	Taux d'absorption spécifique (Specific Absorption Rate)
SB	Substance blanche
SMART-Medea study	Second Manifestations of Arterial Disease-Memory, Depression and Aging
SNR	Rapport signal sur bruit (Signal Noise Ratio)
SPECT	Tomographie par Emission de Photon Simple
SWI	Imagerie de susceptibilité magnétique
T1	Temps de relaxation longitudinale
TBF	Débit sanguin tumoral (Tumor Blood Flow)
TE	Temps d'écho
TEP	Tomographie par Emission de Positron
TI	Temps d'inversion
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TOF	Temps de vol (Time Of Flight)
TR	Temps de répétition
TSA	Troncs supra-aortiques
TTP	Temps mis pour atteindre le pic maximal (Time to peak)
VIRAGE	Valeur prédictive des paramètres IRM à la phase aigue de l'accident vasculaire cérébral : application à la gestion des essais thérapeutiques
Xe CT	Tomodensitométrie à Xenon stable

Tables des figures et tableaux

Figure 1. Homonculus de Penfield (18)	19
Figure 2. Polygone de Willis (20)	20
Figure 3. Autorégulation cérébrale, selon Ito et al	22
Figure 4. Les changements hémodynamiques en réponse à la diminution de la pression de perfusion cérébrale, selon Ito et al (23).....	23
Figure 5. Schéma des différentes valeurs seuils de CBF chez l'homme selon Baron et al (25)	23
Figure 6. Mécanismes physiopathologiques cellulaires lors d'une ischémie cérébrale (27)....	24
Figure 7. Principe de l'ASL.....	34
Figure 8. Influence des temps d'inversion (TI) sur les valeurs de CBF	36
Figure 9. Principe de génération du signal ASL _f et BOLD, d'après Raoult et al (28)	40
Figure 10. Exemple d'un patient de 61 ans ayant présenté une hémiparésie gauche.	52
Figure 11. Recueil des CBF régionaux dans la substance grise.....	53
Figure 12. Exemple d'une partie de l'évaluation clinique à trois mois.....	55
Figure 13. Classification visuelle de l'atrophie hippocampique.....	57
Figure 14. Schéma d'étude	58
Figure 15. Distribution des CBF des zones infarciées dans les groupes Hypo et Hyperperfusion	68
Figure 16. CBF dans les régions frontales et occipitales droites (hors IC).....	69
Figure 17. Moyennes des CBF dans les régions frontales, temporales, et occipitales selon la sévérité de la LEP.....	70
Figure 18. Moyennes des CBF dans les régions frontales, temporales et occipitales selon le nombre total de MB.....	71
Figure 19. IC dans le territoire de l'ACM et l'ACP	72
Figure 20. IC dans le territoire de l'ACM superficielle droite	73
Figure 21. IC jonctionnel postérieur gauche	74
Figure 22. Exemple de leucoencéphalopathie classée stade 1 de Fazekas en péri-ventriculaire et stade 2 en sous-cortical (séquences FLAIR)	81
Figure 23. Exemple de leucoencéphalopathie classée stade 3 de Fazekas en péri-ventriculaire et en sous-cortical (séquences FLAIR)	82
Figure 24. Microbleeds chez un patient du groupe hypoperfusion, essentiellement de localisation périphérique (séquence T2*)	82
Figure 25. Exemples de lacunes du putamen (A) et de la SB lobaire (B).....	84

Figure 26. Aspect cribiforme des espaces de Virchow-Robin dilatés dans les noyaux gris centraux.....	85
Figure 27. Atrophie hippocampique stade 3 de Scheltens (A) et stade 2 (B)	85
Figure 28. Circuit des spins du plan de marquage au site d'échange capillaire	93
Tableau 1. Les différents patterns de perfusion cérébrale (PWI), en rapport avec les patterns de diffusion (DWI), selon Chen et al (28).....	26
Tableau 2. Comparaison des différentes techniques dédiées à l'étude de l'hémodynamique cérébrale, selon Wintermark et al (46)	30
Tableau 3. Caractéristiques globales des patients	62
Tableau 4. Evolution des scores cliniques entre 0 et 3 mois chez l'ensemble des patients.....	63
Tableau 5. Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de la population	66
Tableau 6. Moyennes et écarts-types des CBF	67
Tableau 7. CBF dans les régions frontales, temporales et occipitales hors IC	69
Tableau 8. Impact de la LEP sur les régions frontales, temporales et occipitales, hors IC.....	70
Tableau 9. Association entre pattern de perfusion et évaluation clinique à trois mois	76
Tableau 10. Association entre pattern de perfusion cérébrale et évolution clinique entre zéro et trois mois	77
Tableau 11. Moyennes et écarts-types des scores cliniques initiaux (M0) et à trois mois (M3) des patients du groupe Hypoperfusion selon la présence ou non d'une zone de pénombre.....	78
Tableau 12. Association entre anomalies de perfusion et caractéristiques de l'IC.....	80
Tableau 13. Association entre anomalies de perfusion et LEP	81
Tableau 14. Association entre anomalies de perfusion et MB.....	83
Tableau 15. Association entre anomalies de perfusion et lacunes, dVr, atrophie hippocampique	83
Tableau 16. Comparaison de la LEP aux scores cliniques de trois mois	86
Tableau 17. Comparaison de la sévérité de l'AH aux scores cliniques de trois mois	87
Tableau 18. Comparaison du volume de l'IC aux scores cliniques de trois mois	88
Équation 1. Quantification des CBF selon Lehmann et al (11)	51

Résumé

Contexte. L'Arterial Spin Labeling (ASL) est une technique récente d'étude de la perfusion cérébrale qui présente l'avantage de ne pas nécessiter d'injection de produit de contraste.

Objectifs. Déterminer la faisabilité de l'ASL au CHU de Bordeaux après un infarctus cérébral (IC), et évaluer la corrélation entre le statut perfusionnel et le pronostic clinique, en tenant compte des caractéristiques de l'IC et des lésions associées : leucoencéphalopathie (LEP), microbleeds (MB), lacunes, espaces de Virchow-Robin dilatés et atrophie hippocampique (AH).

Méthodes. Les patients présentant un IC hémisphérique entre 24 et 72 heures ont été inclus consécutivement. Un protocole d'imagerie IRM 3T, comprenant des séquences pseudo continues ASL (pCASL) a été mis en place. L'évaluation clinique a été faite à la phase initiale et à 3 mois par des tests explorant l'autonomie, la motricité, les fonctions cognitives, et l'état thymique. Les débits sanguins cérébraux (CBF) ont été corrélés à la clinique, aux caractéristiques de l'IC et aux lésions associées.

Résultats. 57 patients ont été inclus. L'ASL a pu être interprétée chez 52 patients. Il existait une grande variabilité interindividuelle de CBF. 23 sujets avaient un pattern d'hypoperfusion au sein de l'IC, 29 avaient un pattern d'hyperperfusion. L'altération de la fluence verbale était plus marquée dans le groupe Hypoperfusion ($p=0.041$), avec une tendance à un plus mauvais pronostic fonctionnel. Dans ce groupe, les patients hypertendus étaient plus nombreux ($p=0.045$), la LEP péri-ventriculaire plus sévère ($p=0.007$), le nombre de MB plus grand ($p=0.002$). L'hyperperfusion était associée à une plus grande fréquence de remaniement hémorragique (22.73% versus 9.09%). La sévérité de la LEP et de l'AH était corrélée à un pronostic clinique moins bon.

Conclusion. La 3T pCASL est une technique réalisable au CHU de Bordeaux à la phase subaiguë d'un IC hémisphérique. L'existence d'une hypoperfusion persistante au-delà de la 24^e heure post-IC est associée à une altération du pronostic clinique à 3 mois, significatif pour la fluence verbale et avec une tendance pour le pronostic fonctionnel global évalué par le score de Rankin. L'évolution de la perfusion au sein de l'IC est étroitement dépendante de la perméabilité artérielle mais semble aussi modulée par l'état du parenchyme sur lequel survient l'ischémie. La poursuite de ce travail sur un effectif de patient plus important permettra de préciser l'influence respective des caractéristiques de la lésion cérébrale et de l'état du parenchyme cérébral sur le pronostic clinique des patients victimes d'IC.

Summary

Background. Arterial Spin Labeling (ASL) is a technique in development of study of cerebral perfusion which presents the advantage not to require injection of product of contrast.

Objectives. To determine the feasibility of ASL at the Bordeaux's Hospital after a cerebral infarct (CI), and to correlate the cerebral perfusion status to the clinical issue, by taking into account CI's characteristics and brain damages underlying the CI: leucoencephalopathy (LEP), microbleeds (MB), lacunes, dilated Virchow-Robin spaces and hippocampal atrophy (HA).

Methods. Patients with hemispheric CI between 24 and 72 hours were consecutively included. A protocol of imaging MRI 3T, including pseudo-continuous ASL sequences (pCASL) was setting up. The clinical evaluation was made at the initial phase and at 3 months by test exploring the autonomy, the motricity, the cognitive functions, and the mood state. The cerebral blood flows (CBF) were correlated to the clinical evaluation, to the CI's characteristics, and to the brain damages underlying the IC.

Results. 57 patients were included. The ASL mapping was able to be interpreted in 52 patients. There was a big interpersonal variability of CBF. 23 subjects had a pattern of hypoperfusion, 29 had a pattern of hyperperfusion. Alteration of verbal fluency was more important in the Hypoperfusion group ($p=0.041$) with a trend of worse functional prognosis. In this group, the hypertensive patients were more numerous ($p=0.045$), the periventricular LEP was more severe ($p=0.007$), the number of total MB was greater ($p=0.002$). Hyperperfusion was associated to a more frequent hemorrhagic transformation (22.73% versus 9.09%). The severity of LEP, and HA was associated with a worse clinical issue.

Conclusion. The pCASL 3T is a practicable technique at Bordeaux's Hospital at the subacute phase of a hemispherical CI. The existence of a persistent hypoperfusion beyond the 24st hour post-CI is associated with an altered clinical issue at 3 months, significant for verbal fluency and with a trend for global functional prognosis evaluated with Rankin score. The evolution of perfusion in the CI is closely dependant to arterial permeability but seems to be also modulated by the state of parenchyma on which arises ischaemia. The continuation of this work on a bigger size of patients will allow to specify the respective influence of the characteristics of brain damage and the state of the cerebral parenchyma on the clinical issue of CI victims patients.

1. INTRODUCTION

1. Introduction

1.1. Les accidents vasculaires cérébraux : généralités

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont la première cause de handicap acquis de l'adulte en France, et la troisième cause de mortalité (Prévention et prise en charge des AVC en France, rapport 2009 du Ministère de la Santé). D'après les données de la World Health Organization (WHO), en 2004, l'incidence globale de survenue d'un premier AVC était de neuf millions, et 30.7 millions de personnes avaient déjà eu un AVC et survécu (1).

Dans le registre dijonnais des AVC (2), premier registre de population de France mis en place en 1985 et fonctionnant encore actuellement, ayant pour objectif de présenter des données épidémiologiques des AVC, les taux d'incidence des AVC de novo standardisés par âge et par sexe sont restés stables entre 1985 et 2004. Parmi les 3691 cas recensés, 49% étaient secondaires à l'atteinte des grosses artères, 21% étaient d'origine lacunaire, 14.4% d'origine cardioembolique, 5.7% étaient liés à une dissection carotidovertébrale, 3.8% d'origine indéterminée, 9.8% étaient des hémorragies cérébrales, et 2% des hémorragies méningées ; mais cette répartition des étiologies varient selon les registres (2,3). L'âge moyen de survenue des AVC avaient reculé de cinq ans chez l'homme, et de huit ans chez la femme. Les taux de mortalité à 28 jours avaient baissé de 10% chez l'homme âgé de moins de 75 ans, et également de 10% chez la femme âgée de moins de 65 ans, grâce à la baisse des taux de mortalité des AVC lacunaires et hémorragiques.

Les IC peuvent laisser de lourdes séquelles dans différents domaines. Outre le déficit sensitif et/ou moteur entraînant une limitation de la mobilité et de l'autonomie, de la spasticité peut apparaître, ainsi que des troubles cognitifs tels que des troubles de la mémoire, des fonctions exécutives, du langage, des praxies, et des troubles de l'humeur (4). Ces symptômes ont un impact négatif sur les activités de la vie quotidiennes des patients et de leur entourage, et représentent un coût économique important.

Le développement des techniques d'imagerie cérébrale, et notamment de l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) a permis un diagnostic et une prédiction du pronostic de plus en plus précoce des AVC (5), permettant ainsi une prise en charge adaptée de plus en plus précoce.

1.2. Le pronostic des AVC

Les séquelles d'un AVC peuvent être séparées en quatre domaines : fonctionnelles, motrices, cognitives, et thymiques. Sur le plan fonctionnel, dans la Copenhagen Stroke Study (6), sur 1197 AVC (92% infarctus, 8% hématome), 21% des patients sont décédés durant l'hospitalisation. Chez les survivants, et après rééducation, 20% étaient sévèrement ou très sévèrement handicapés, 8% modérément handicapés, 26% légèrement handicapés, et 46% n'avaient pas de handicap selon l'indice de Barthel.

Sur le plan moteur, la revue de quatorze études de Hendricks et al (7), a démontré une récupération motrice aux membres inférieurs chez environ 65% des patients survivants présentant un déficit moteur. Une récupération motrice complète a été observée chez moins de 15% des patients, tant au membre inférieur qu'au membre supérieur. Les IC lacunaires étaient de meilleur pronostic, et la durée de récupération était deux fois plus longue chez les patients ayant un déficit sévère par rapport à ceux ayant un déficit léger (selon le National Institutes of Health Stroke Scale : NIHSS, Scandinavian Neurological Stroke Scale : SSS, Fugl-Meyer Motor Assessment : FMA, Medical Research Council scale : MRC, en fonction des études). La sévérité initiale du déficit était le facteur prédictif pronostic le plus important.

Sur le plan cognitif, Patel et al (8) ont trouvé, sur 645 patients victimes d'un premier AVC, la présence de troubles cognitifs (évalués par le Mini Mental State Examination : MMSE) chez 38% des patients à trois mois. En analyse multivariée, les troubles cognitifs étaient associés à l'âge (plus de 75 ans), l'origine ethnique caribéenne, africaine, et asiatique, le niveau socio-économique bas, la localisation hémisphérique gauche de l'AVC, la présence de troubles visuels et d'incontinence urinaire. Hochstenbach et al (9) ont exploré plus précisément les troubles cognitifs (orientation, mémoire, attention, capacités visuo-spatiales, visuo-constructrices, arithmétiques, du langage) chez 65 patients à deux mois et deux ans. Un petit groupe de patients a eu une amélioration significative dans tous les domaines testés, mais la plupart des patients n'ont pas eu d'amélioration, voire une détérioration des scores. Le domaine le plus amélioré était l'attention, le domaine le moins amélioré était celui de la mémoire. La localisation hémisphérique gauche et la présence de troubles de la conscience à la phase initiale étaient des facteurs de mauvais pronostic.

Sur le plan thymique, la dépression et l'anxiété sont les symptômes les plus souvent rencontrés après un AVC (10). Donnellan et al (10) ont identifié chez 107 patients, la présence de dépression et d'anxiété à un mois chez 35% des patients, et à un an chez 36 et

34% des patients, respectivement. Les deux symptômes avaient une influence sur les échelles de qualité de vie, mais seule la dépression avait une influence sur le pronostic fonctionnel à un an. L'apathie est aussi un symptôme commun après un AVC. Hama et al (11) ont observé chez 237 patients japonais, 40.1% d'apathie. Les scores d'apathie et le MMSE étaient corrélés négativement au pronostic fonctionnel.

1.3. Les déterminants cliniques du pronostic des AVC

Le pronostic d'un AVC de même sévérité peut être différent selon les patients et leurs caractéristiques cliniques. Jørgensen et al (12) ont étudié les déterminants cliniques du pronostic des 223 AVC les plus sévères de la Copenhagen Stroke Study. Parmi les 84 survivants, 31% avaient un bon pronostic fonctionnel selon l'indice de Barthel, et 69% avaient un mauvais pronostic fonctionnel. Les facteurs suivants ont été étudiés dans une analyse multivariée : l'âge, le sexe, la présence d'un conjoint, le métier, le statut fonctionnel pré-stroke, la sévérité initiale de l'AVC, la tension artérielle, la glycémie, la température à l'admission, l'état neurologique à une semaine, les antécédents d'hypertension artérielle, de fibrillation auriculaire, de cardiomyopathie ischémique, d'AVC. L'âge, la présence d'un conjoint, la température à l'admission, et l'état neurologique à une semaine estimé par la Scandinavian Neurological Stroke Scale étaient des facteurs prédictifs indépendants de bon pronostic fonctionnel. L'hypertension artérielle à l'admission était plus un facteur favorisant l'expansion de l'AVC à la phase aiguë qu'un facteur du pronostic fonctionnel.

L'impact de l'âge sur le pronostic fonctionnel des AVC est différemment apprécié dans la littérature. Calmels et al (13) ont décrit que les sujets de 80 ans et plus présentaient un taux de mortalité plus élevé après un premier AVC, avaient une moindre possibilité d'orientation en service de rééducation ou de retour à domicile, mais ne présentaient pas un plus mauvais devenir fonctionnel à six mois. Dans la cohorte de 156 patients victimes d'un premier AVC de Daviet et al (14), l'âge semblait plus influencer l'indice de Barthel au cours de l'année de suivi que le niveau d'autonomie fonctionnelle final. Dans cette même cohorte, les facteurs prédictifs du devenir fonctionnel à un an étaient l'indice de Barthel au deuxième jour, et sa progression initiale entre le deuxième et le quinzième jour. Les facteurs les plus prédictifs du retour à domicile versus institutionnalisation étaient la nature ischémique de l'AVC, un indice de Barthel élevé au quinzième jour, l'absence d'incontinence urinaire, l'absence d'hémiplégie, et le fait de vivre en couple.

Dans la revue de Meijer et al (15) regroupant 26 études, les facteurs prédictifs de niveau A (bon niveau de preuve) du pronostic fonctionnel entre six et douze mois étaient : l'incontinence urinaire, la sévérité initiale de la limitation des activités de la vie quotidienne, l'âge élevé, la sévérité du déficit moteur, les troubles de déglutition, la présence d'apraxie idéo-motrice et de troubles visuo-spatiaux.

1.4. Les déterminants de l'imagerie cérébrale sur le pronostic des AVC

Le pronostic d'un AVC dépend de variables liées au patient, mais aussi de variables liées aux caractéristiques de l'AVC, qui peuvent être explorées par l'imagerie cérébrale.

Une lésion de grand volume serait de mauvais pronostic. Parsons et al (16) ont mis en évidence que les lésions ischémiques de petit volume en DWI sur l'imagerie réalisée en phase aiguë, avec un cut-off à 25 cm³, étaient associées à un excellent pronostic lorsque les patients étaient traités par thrombolyse intraveineuse. Par contre, dans le groupe de patient traité par placebo, ce cut-off n'était plus associé au pronostic. Le cut-off avancé par Yoo et al (17) était plus élevé: dans leur population d'IC concernant la circulation cérébrale antérieure, les patients ayant un volume d'IC de moins de 70 cm³ en DWI et ayant bénéficié d'une recanalisation précoce intra-artérielle, avaient un meilleur devenir clinique et une moindre augmentation du volume de leur IC. Les IC de plus de 70 cm³ étaient associés à un pronostic défavorable, de façon similaire avec ou sans traitement.

Le pronostic clinique varie aussi selon la localisation de l'IC. Le déficit sensitivo-moteur pourra être plus ou moins étendu selon le territoire somatotopique touché (Figure 1), indépendamment de la taille de l'IC.

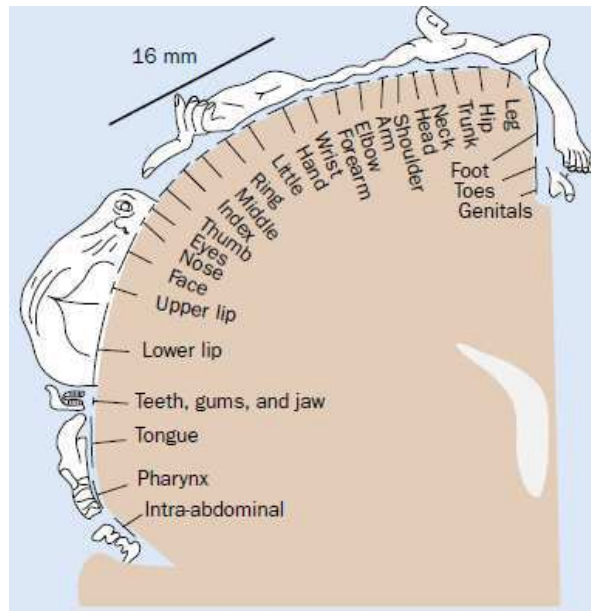


Figure 1. Homunculus de Penfield (18)

Sur le plan cognitif, Grool et al (19) ont montré, chez les patients de la SMART-Medea study (Second Manifestations of Arterial Disease-Memory, Depression and Aging), que les infarctus corticaux de l'hémisphère gauche et de la région sylvienne étaient associés à une diminution de la vitesse de traitement de l'information. Les infarctus corticaux du lobe frontal étaient associés à une altération des fonctions exécutives. Hochstenbach et al (9) ont montré que le côté de l'AVC avait un impact significatif sur la mémoire, l'attention, le langage, les capacités arithmétiques, et l'orientation, avec un pronostic cognitif moins bon pour les AVC du côté gauche. Dans cette même cohorte, il n'a pas été observé de corrélation entre pronostic cognitif, sexe, sous-type de l'AVC (infarctus/hématome), localisation corticale versus sous-corticale.

De plus, la revue de Meijer et al (15) a trouvé, avec un bon niveau de preuve, une corrélation négative entre le pronostic fonctionnel et les complications d'un IC : saignement intra ou extra-parenchymateux, œdème cérébral.

1.5. Pathophysiologie des AVC et intérêt de l'étude de la perfusion cérébrale

1.5.1. Pathophysiologie

La vascularisation antérieure des hémisphères cérébraux est prise en charge par les carotides internes. Les lobes occipitaux, le cervelet, et le tronc cérébral sont vascularisés par le système vertébro-basilaire (20). Des connexions existent entre les systèmes carotidiens et vertébro-basilaire et forment le polygone de Willis (Figure 2).

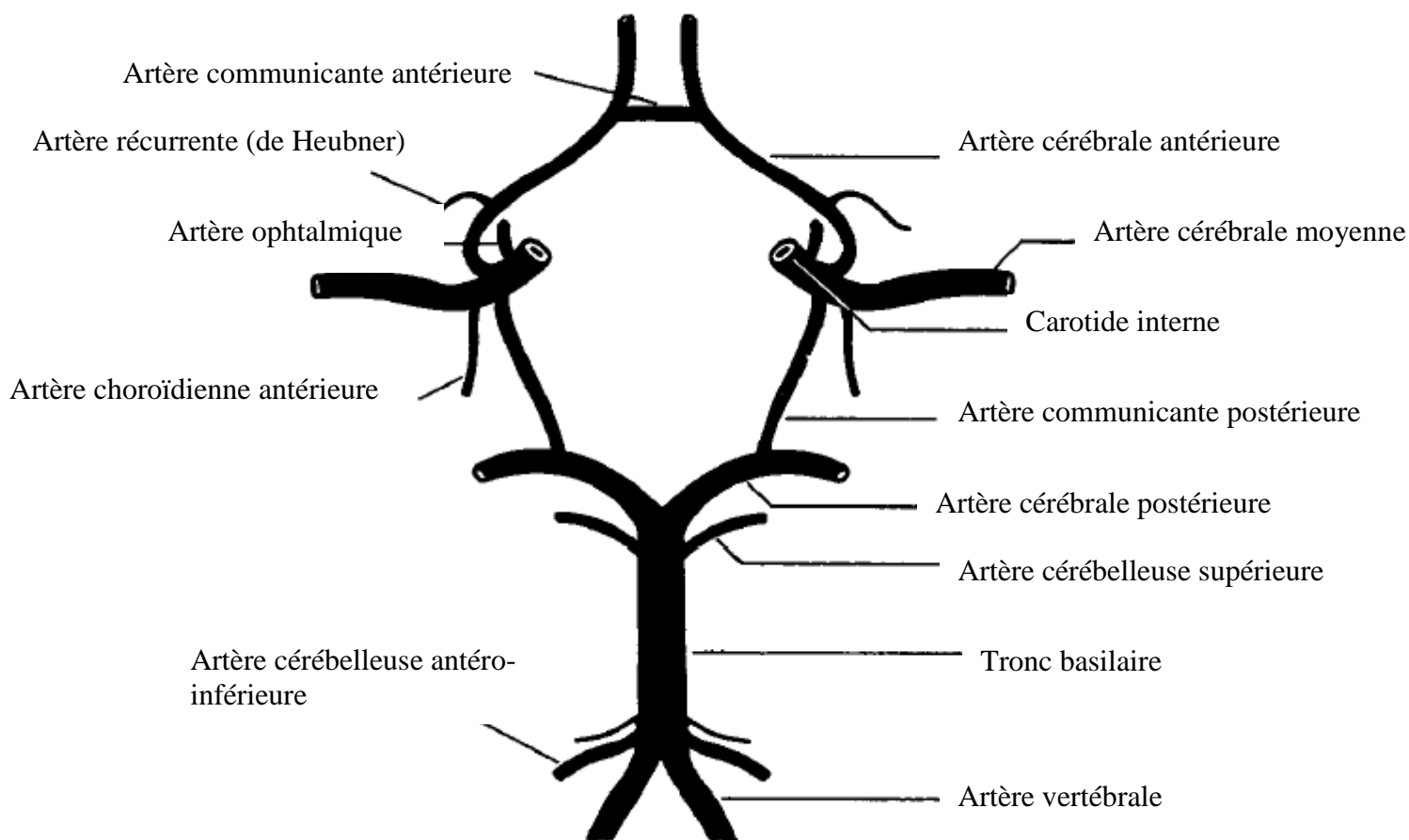


Figure 2. Polygone de Willis (20)

Des anastomoses avec les vaisseaux lepto-méningés, branches de la carotide externe, forment un réseau de collatéralité pouvant suppléer au polygone de Willis en cas d'occlusion d'une de ses branches. Les artères les plus vulnérables à l'ischémie sont les petites artères perforantes, telles que les artères lenticulo-striées issues des cérébrales moyennes, ou celles issues du tronc basilaire (21). Les petits vaisseaux cérébraux sont composés d'un

endothélium, d'une lame basale, dérivée de la matrice extra-cellulaire, d'une media, et d'un adventice, dérivé des leptoméniges. Les pieds des astrocytes encerclent la lame basale de façon circonférentielle, et communiquent avec les neurones. Dans des conditions normales, l'endothélium présente une surface anti-thrombotique et anti-inflammatoire. Dans des conditions d'ischémie, l'endothélium se transforme sous l'influence de multiples facteurs pro-thrombotiques et pro-inflammatoires, et l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique est perdue. De plus, les contacts entre l'endothélium et les astrocytes sont altérés, ce qui majore la perméabilité cellulaire et la formation d'œdème (21).

Les changements pathophysiologiques au cours d'un infarctus cérébral peuvent se diviser en trois étapes (5) : la première lorsqu'il existe une altération du flux sanguin cérébral (ou CBF : Cerebral Blood Flow). L'imagerie de perfusion aurait le potentiel de détecter une diminution du CBF régional dès ce premier stade. La deuxième étape représente les dysfonctionnements cellulaires lorsqu'un certain seuil de CBF est atteint, résultant d'une défaillance de la pompe Na^+ - adenosine triphosphate (ATP) avec influx de sodium vers l'espace intra-cellulaire, responsable d'un œdème cytotoxique. Ces dysfonctionnements cellulaires entraînent des anomalies des mouvements de l'eau visibles sur l'imagerie de diffusion, ainsi qu'une accumulation anormale de lactates détectable en spectroscopie. La troisième étape représente les anomalies structurelles du parenchyme cérébral et l'œdème vasogénique causé par la rupture de la barrière hémato-méningée. Ces anomalies peuvent être détectées sur les séquences T2 et FLAIR (Fluid Attenuate Inversion Recovery) en imagerie par résonance magnétique (IRM), généralement après la sixième heure.

La réversibilité des lésions dépend de la sévérité et de la durée de l'ischémie (5).

L'objectif de l'étude de la perfusion cérébrale sera de différencier les zones où il existe des dommages tissulaires irréversibles, soit lorsque les CBF sont au dessous de 10 ml/min/100g d'après les études réalisées sur la tomographie par émission de positrons (TEP) (5,22) ; des zones de pénombre où les CBF sont entre 10 et 20 ml/min/100g ; des zones d'oligémie bénigne, où les CBF sont modérément diminués sans traduction clinique.

L'étude de la perfusion cérébrale peut aussi mesurer un autre paramètre reflétant l'activation des mécanismes de compensation visant à protéger le cerveau de l'ischémie, le plus souvent dans un contexte de sténose vasculaire : la réserve vasculaire cérébrale. Il s'agit d'une mesure de la vasodilatation cérébrale. La réserve vasculaire cérébrale peut être estimée avec la TEP, en mesurant le CBF en réponse à l'acétazolamide ou l'hypercapnie,

vasodilatateurs cérébraux (23,24). L'hypercapnie entraîne une vasodilatation et une augmentation du CBF. En effet, le CO₂ diffuse à travers la barrière hémato-encéphalique et induit une acidose extra-cellulaire, ce qui relâche les cellules musculaires lisses des vaisseaux. Une réduction de la capacité de vasodilatation serait un facteur prédictif de récurrence d'IC (23) en cas de sténose carotidienne interne ou cérébrale moyenne.

Le CBF peut être également modulé par l'innervation sympathique intracérébrale (23). La stimulation sympathique serait responsable d'une diminution du CBF, et la stimulation parasympathique, d'une augmentation, mais ces modifications seraient considérées comme mineures.

La perfusion cérébrale peut être évaluée par l'intermédiaire de différentes mesures. Dans le cas d'un IC avec occlusion artérielle, la pression de perfusion cérébrale (CPP : Cerebral Perfusion Pressure) diminue, le temps de transit moyen (MTT : Mean Transit Time) s'allonge, mais le CBF est maintenu grâce à une autorégulation entraînant une vasodilatation artériolaire, avec maintien d'un bon volume sanguin cérébral (CBV : Cerebral Blood Volume), voire son augmentation (Figure 3).

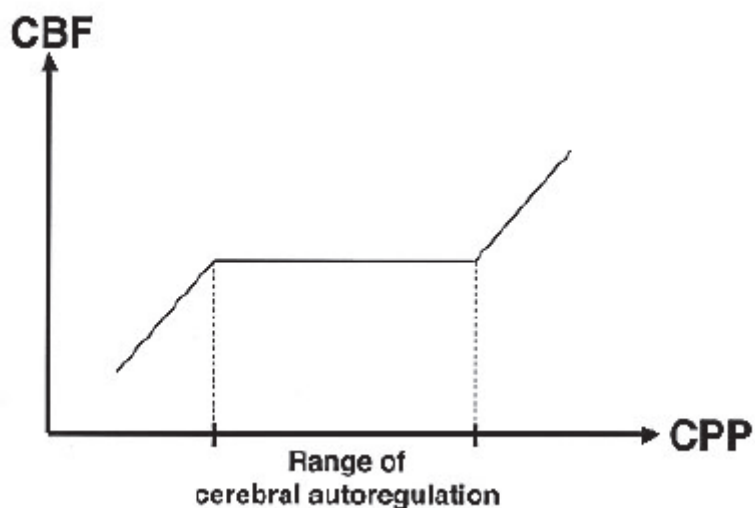


Figure 3. Autorégulation cérébrale, selon Ito et al

CBF : débit sanguin cérébral, CPP : pression de perfusion cérébrale

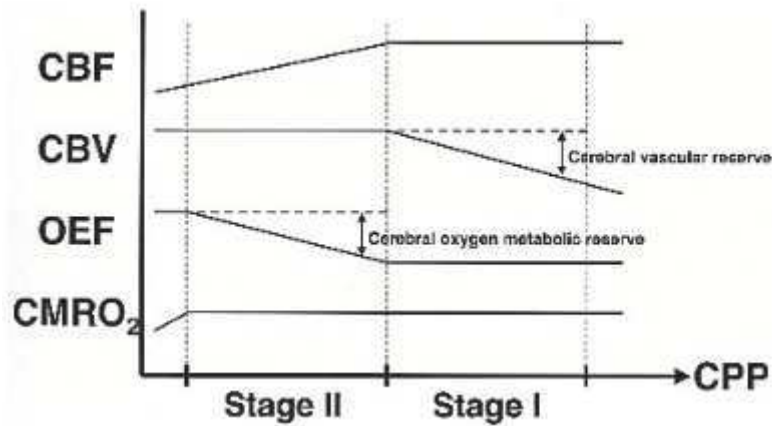


Figure 4. Les changements hémodynamiques en réponse à la diminution de la pression de perfusion cérébrale, selon Ito et al (23)

CBV : Volume sanguin cérébral, *OEF* : Fraction d'extraction en oxygène, *CMRO₂* : Taux métabolique cérébral d'oxygène.

Il n'existe pas de valeurs seuils consensuelles permettant la sélection du tissu viable accessible à la thrombolyse. Plusieurs séries de TEP réalisées chez l'homme ont permis, cependant d'établir des valeurs limites entre zones infarctée, de pénombre, d'oligémie (Figure 5).

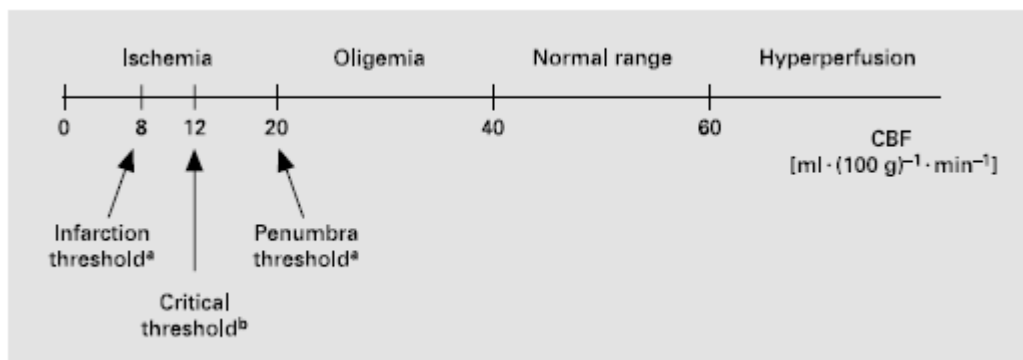


Figure 5. Schéma des différentes valeurs seuils de CBF chez l'homme selon Baron et al (25)

Selon ces critères, Baron et al (26) ont documenté pour la première fois chez l'homme, sur une étude TEP réalisée entre 5 et 18 heures après le début des symptômes d'AVC, que l'existence de tissu répondant aux critères de pénombre était présent dans un tiers des cas, que le pronostic neurologique était proportionnel au volume de la pénombre, et que chez quelques

patients, cette pénombre avait pu être détectée jusqu'à 16 heures après le début des symptômes.

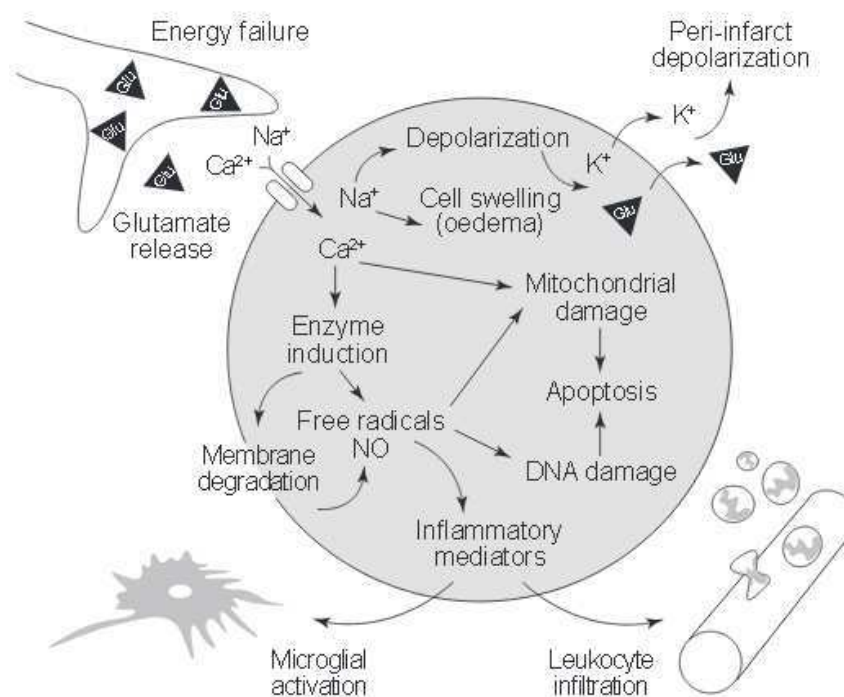


Figure 6. Mécanismes physiopathologiques cellulaires lors d'une ischémie cérébrale (27)

La défaillance de la pompe Na⁺ - adenosine triphosphosphate et l'activation de récepteurs spécifiques du glutamate entraînent une augmentation de la concentration intra-cellulaire en Na⁺, Ca²⁺, Cl⁻, et une augmentation des concentrations extra-cellulaires de glutamate et K⁺. Ceci est responsable d'une propagation d'ondes de dépolarisation en zone péri-IC, et d'un passage de l'eau dans le milieu intra-cellulaire, favorisant l'œdème. Le Ca²⁺ active de multiples systèmes enzymatiques (protéases, lipases, endonucléases,...) qui vont participer à la formation de radicaux libres. Ces derniers entraînent une dégradation membranaire, de la mitochondrie, et de l'ADN (Acide DesoxyriboNucléique), qui déclenche une activation de la voie des caspases menant à la mort cellulaire. Les radicaux libres induisent également la formation de médiateurs de l'inflammation, qui vont activer la microglie et mener à une infiltration de cellules sanguines de l'inflammation via l'activation de molécules d'adhésion endothéliales (27).

1.5.2. Intérêt de l'étude de la perfusion cérébrale

Chez le sujet normal, Ito et al (23) ont revu l'évaluation de l'hémodynamique et du métabolisme cérébral par TEP de onze centres japonais et trouvé les valeurs suivantes (moyennes \pm écarts-types): CBF = 44.4 ± 6.5 ml/100ml/min, CBV = 3.8 ± 0.7 ml/100ml, OEF = 0.44 ± 0.06 (Fraction d'extraction en oxygène), CMRO₂ = 3.3 ± 0.5 ml/100ml/min (Taux métabolique cérébral d'oxygène). Mais ces chiffres peuvent varier selon la technique utilisée.

Depuis l'avancée des traitements dans l'infarctus cérébral avec la thrombolyse, l'étude de la perfusion cérébrale s'est développée afin d'évaluer la viabilité tissulaire. Il s'agit de différencier le plus rapidement possible le tissu cérébral hypoperfusé où les dommages sont potentiellement réversibles, du tissu hypoperfusé infarci où les dommages sont irréversibles (25).

Différents patterns de perfusion cérébrale ont été retrouvés dans la littérature et sont listés dans le Tableau 1, selon Chen et al (28).

Plusieurs auteurs ont étudié l'impact de ces différents patterns sur le devenir clinique (27–36), mais il apparaît encore incertain s'il existe un pattern de meilleur pronostic et plus sensible aux effets de la thrombolyse intraveineuse.

L'hypothèse initiale est que les patients avec pénombre seraient plus à risque d'expansion de l'IC, et représenteraient la population pouvant tirer le plus de bénéfice des traitements de reperfusion, par rapport aux patients sans pénombre.

Tableau 1. Les différents patterns de perfusion cérébrale (PWI), en rapport avec les patterns de diffusion (DWI), selon Chen et al (28)

Pattern	Définition	Implication thérapeutique potentielle
1 PWI > DWI « target mismatch »	La lésion est plus large en PWI qu'en DWI. Une partie du tissu est à risque. L'IC peut s'étendre en l'absence de traitement efficace.	Traitement de reperfusion
2 PWI = DWI	Pas de tissu additionnel à risque. Le volume de l'IC en DWI est limité par la circulation collatérale.	Neuroprotection
3 PWI < DWI « inverse mismatch »	La lésion en PWI est plus petite qu'en DWI. Probable début de reperfusion.	Neuroprotection
4 PWI (-) DWI (+)	Reperfusion complète. Probable participation de la circulation collatérale.	Neuroprotection
5 PWI (+) DWI (-) « total mismatch »	Déficit perfusionnel pur. Tout le tissu est à risque. Exemple : migraine, AIT.	Traitement de reperfusion
6 PWI (-) DWI (-)	Absence d'anomalie en PWI, ni en DWI. Exemple : migraine, AIT.	Pas de traitement de reperfusion
7 PWI ou DWI > 100mL « malignant mismatch »	Pronostic défavorable. Forte association au remaniement hémorragique.	Pas de traitement de reperfusion

PWI: Perfusion weighted imaging, DWI: Diffusion weighted imaging,

AIT: Accident ischémique transitoire,

(+): avec anomalies (hypoperfusion ou restriction de diffusion), (-): pas d'anomalie

La pénombre, ou « mismatch » est une zone où les CBF sont au-dessous de ceux nécessaires pour maintenir une activité électrique, mais au-dessus de ceux nécessaires pour maintenir des gradients ioniques cellulaires (39,40). Elle équivaut, en IRM, à la zone où il existe une hypoperfusion sur les séquences pondérées en perfusion, sans lésion sur les

séquences pondérées en diffusion. Il s'agit de la zone cible de la thrombolyse. Cependant, cette définition est à pondérer puisque de récentes études ont montré une réversibilité de certaines lésions en diffusion. Sur une population de 176 patients présentant des IC et thrombolysés avant 4.5 heures, Labeyrie et al (41) ont détecté une réversibilité partielle des lésions en diffusion chez 50% des patients. Plus de 11% de la lésion en diffusion était concernée.

La sévérité du déficit perfusionnel influence également le taux de réversibilité des lésions en DWI. Dans l'étude DEFUSE, Olivot et al (42) ont constaté que le taux de réversibilité des lésions en DWI était significativement plus important lorsque la perfusion était normale, en comparaison aux régions avec hypoperfusion légère, modérée, ou sévère. Il existait une forte association entre réversibilité en DWI et bon pronostic clinique. Le terme « RADAR » a été proposé pour Reversible Acute Diffusion lesion Already Reperfused, et peut expliquer le pattern PWI (-) DWI (+), où la reperfusion spontanée s'est produite avant l'acquisition de l'IRM, ce qui pourrait suggérer une réversibilité des lésions en DWI.

Donc, si l'absence de mismatch n'est pas un critère déterminant pour préjuger du pronostic fonctionnel et du choix du traitement, l'analyse quantitative des CBF est un argument à prendre en compte puisque le taux de réversibilité des lésions en DWI est associé au degré d'hypoperfusion, et à l'issue clinique. Tout traitement visant à reperfuser ces lésions trouve par conséquent son indication.

Outre l'identification de la zone cible de la thrombolyse, l'étude de la perfusion cérébrale permettrait également de monitorer l'efficacité des traitements de revascularisation, et d'évaluer la collatéralité (5,43). En effet, un tissu cérébral sans réseau de collatérales mourrait en quelques minutes, alors qu'un tissu cérébral avec un bon réseau de collatérales peut rester viable plus longtemps. Ainsi, l'étude de la perfusion cérébrale au-delà des premières heures pourrait trouver son indication avec la mise en évidence de la persistance d'un parenchyme viable qui resterait accessible à la thrombolyse ou aux autres techniques de revascularisation.

Par ailleurs, le volume de la lésion hypoperfusée aurait un impact sur le pronostic clinique (5,16). Quelques auteurs ont étudié la corrélation entre volume de la lésion en perfusion et issue clinique (29,30,32). Les patients ayant des lésions de moins de 10cc avaient un NIHSS initial plus bas, inférieur à 7 dans l'échantillon de Bang et al (30) et un meilleur pronostic clinique, indépendamment du statut de reperfusion dans ce même échantillon. Les

patients de l'étude DEFUSE (29) avaient également un pronostic clinique favorable (sur le NIHSS), avec l'hypothèse, par les auteurs d'une reperfusion précoce spontanée. Par ailleurs, pour ces patients, le déficit perfusionnel était moins sévère, le réseau de collatérales intermédiaire à excellent (32), et les étiologies des IC retrouvées étaient principalement l'occlusion des petites artères (29,30), la maladie des grosses artères, et indéterminée. Ceci peut s'expliquer par la présence d'athérome intra-crânien qui favoriserait le développement d'un réseau de collatérales adéquat du fait de l'instabilité hémodynamique chronique ou des microembolies. L'occlusion artérielle complète surviendrait dans un deuxième temps. Alors que dans les embolies cardiaques ou cryptogéniques, l'occlusion artérielle est plus brutale et survient sur un réseau de collatérales insuffisamment développé. Ainsi, la qualité du réseau de collatérales limiterait la sévérité du déficit perfusionnel et le volume de la lésion hypoperfusée, qui lui-même entraînerait un meilleur pronostic clinique.

Les lésions de large volume, soit de plus de 100cc en DWI et/ou PWI, étaient associées, dans DEFUSE (33), à un large mismatch entre les lésions de DWI et PWI, mais tous les patients ont eu un taux bas de réponse clinique favorable (sur le Rankin modifié à 30 jours), et tous ceux qui ont bénéficié d'un traitement de reperfusion se sont compliqués de transformation hémorragique et de décès. Les auteurs préconisaient donc une exclusion des traitements de reperfusion des patients avec profil d'imagerie non favorable. Dans EPITHET (34,35), chez ces mêmes types de patients, après alteplase, la reperfusion était moindre, l'expansion de l'IC plus importante, et l'issue clinique (NIHSS et Rankin modifié à 90 jours) pauvre. Cependant, le risque de remaniement hémorragique n'était pas majoré par rapport aux autres patients ayant des lésions de plus petit volume, et les auteurs n'avaient donc pas d'argument pour déconseiller la thrombolyse intraveineuse en cas de lésions de large volume avec mismatch.

Outre l'étude de la perfusion de l'IC, l'évaluation perfusionnel du reste du parenchyme présenterait également un intérêt, par analogie à la pathologie neurodégénérative où des anomalies perfusionnelles régionales ont été identifiées dans le lobe pariétal, les régions angulaires et temporales moyennes, ainsi que dans le lobe occipital gauche et le précuneus (44). Le suivi de ces anomalies permettrait d'explorer la transition entre déficit cognitif léger et maladie d'Alzheimer (44). De même, dans la pathologie psychiatrique, notamment dans les troubles de l'humeur, des anomalies de perfusion ont été identifiées dans le cortex orbito-frontal, le cortex pré-frontal médial, et le striatum (45). L'évaluation de la perfusion hors IC trouverait donc un intérêt, notamment dans les domaines cognitifs et psychiatriques.

1.6. Les différentes techniques d'étude de la perfusion cérébrale

Plusieurs techniques étudiant l'hémodynamique cérébrale ont été validées : la Tomographie par Emission de Positron (TEP), la Tomographie par Emission de Photon Simple (SPECT), le scanner de perfusion par inhalation de Xenon stable (Xe CT), le scanner de perfusion dynamique (PCT), l'imagerie dynamique de susceptibilité par résonance magnétique avec contraste (DSC MR), et l'ultrason doppler (46). Chacune de ces techniques a ses avantages et ses inconvénients, et leurs principales caractéristiques sont présentées dans le Tableau 2.

1/ La TEP, « gold standard » pour l'évaluation de la perfusion cérébrale (25,47), peut fournir des indicateurs de la circulation cérébrale, tels que le débit sanguin cérébral (CBF), le volume sanguin cérébral (CBV), le temps de transit artériel moyen (MTT : Mean Transit Time), en utilisant les traceurs $C^{15}O_2$ et $H_2^{15}O$. Ces différents paramètres sont reliés par l'équation $CBF = CBV / MTT$ (23). Des paramètres du métabolisme cérébral de l'oxygène peuvent également être mesurés, comme la fraction d'extraction en oxygène (OEF) et le taux métabolique cérébral d'oxygène ($CMRO_2$).

Cette technique présente des limites puisqu'elle nécessite l'administration d'un traceur radioactif par voie intraveineuse, son acquisition est plus longue et plus complexe que pour un scanner de perfusion, elle est plus coûteuse, et ne peut être faite que dans certains centres spécialisés équipés de cyclotron, selon le type de traceur utilisé et sa demi-vie (23,46,48,49). Par exemple, l' ^{15}O a une demi-vie de 2.1 minutes, rendant difficile son exploitation hors de son lieu de création.

Tableau 2. Comparaison des différentes techniques dédiées à l'étude de l'hémodynamique cérébrale, selon Wintermark et al (46)

	PET	SPECT	XeCT	PCT	DSC MR	ASL	Doppler
Matériel de contraste	$^{15}\text{O}_2$, C^{15}O_2 , H_2^{15}O	^{133}Xe , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD, ^{123}I -IMP	Gaz xenon stable	Produit de contraste iodé	Chelate de gadolinium	aucun	Micro-bulles
Radiation (mSv)	0.5 - 2	3.5 - 12	3.5 - 10	2 - 3	non	non	non
Durée d'acquisition	5 – 9 min	10 – 15 min	10 min	40 sec	1 min	5 min	10 – 20 min
Paramètres étudiés	CBV, CBF, rOEF, métabolisme	CBF	CBF	CBF, CBV, MTT, TTP	CBF, CBV, MTT, TTP	CBF	CBF estimé
Influence des gros vaisseaux	non	non	non	oui	oui	non	NA
Exactitude de l'analyse quantitative	oui	Non (sauf ^{133}Xe et ^{123}I -IMP)	oui	oui	Pas en routine	oui	oui
Résolution spatiale (mm)	4 - 6	4 - 6	4	1 - 2	2	2	NA
Intervalle de temps entre deux examens (min)	10	10	20	10	25	0	0
Disponibilité en urgences	non	Dans certaines circonstances	oui	oui	oui	oui	oui

^{133}Xe : Xenon 133, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO : technetium-99m-marqué à l' HexaMethyl-Propylene-AminOxime, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD : 99mTc-Ethyl Cysteinate Diethylester, ^{123}I -IMP : N-Isopropyl-p-[123I]Iodoamphetamine, CBV : Cerebral Blood Volume, CBF : Cerebral Blood Flow, rOEF : regional oxygen extraction fraction, MTT : Mean Transit Time, TTP : Time To Peak.

2/ La SPECT est une autre technique utilisant les radio-isotopes, mais à la différence de la TEP, elle n'émet qu'un seul photon gamma (48). Elle permet l'exploration des CBF, mais le temps d'acquisition des données est long, et elle est difficilement disponible dans le contexte de l'urgence (46,48).

Par ailleurs, plusieurs radio-ligands sont disponibles. Tous ont une large fraction d'extraction dans le tissu cérébral lors de leur premier passage, mais le mécanisme de rétention intra-parenchymateuse est différent pour chacun d'eux (50). Le N-isopropyl-p-iodoamphétamine marqué à l'iode 123 ($^{123}\text{I-IMP}$) se lie à des amines du parenchyme ; l'hexaméthylpropylèneamineoxime marqué au Technetium 99m ($^{99}\text{mTc-HMPAO}$) est retenu par l'interaction du complexe lipophile avec la glutathione ; l'éthyl cystéinate dimer marqué au Technetium 99m ($^{99}\text{mTc-ECD}$) est transformé par un complexe enzymatique en son métabolite, qui le retient au sein du tissu cérébral. Ito et al (50) n'ont pas observé de corrélation entre les différents ligands et la H_2^{15}O TEP, dans la distribution régionale des CBF. L'interprétation des CBF analysés par la SPECT doit donc se faire en tenant compte du radio-ligand utilisé. De plus, du fait de leurs propriétés, ces marqueurs sont le plus souvent utilisés pour l'étude du métabolisme cérébral que de la perfusion réellement.

3/ Le Xe CT utilise le xénon stable comme marqueur radio-opaque de la perfusion cérébrale. Il s'agit d'un gaz lipophile, rapidement diffusible, et qui a un rapide « washout » (environ trois minutes, avec une demi-vie d'environ trente secondes) (51). La fiabilité des mesures quantitatives de CBF est bonne, mais la technique est principalement limitée par les effets indésirables causés par le xénon stable : pauses respiratoires, hyperventilation, nausée, vomissements, troubles sensitifs, céphalée, crise d'épilepsie ; l'exposition aux radiations ionisantes, et par sa sensibilité aux mouvements des patients (46,48,51). Carlson et al (51) ont montré dans une étude multicentrique que la diminution de la dose de xénon (28% au lieu de 32%) permettait de diminuer les effets indésirables tout en maintenant un bon rapport signal sur bruit, grâce à l'amélioration de la technologie du scanner.

4/ Le PCT permet d'estimer plusieurs paramètres de l'hémodynamique cérébrale, tels que le CBF, le CBV, le MTT, le TTP (temps mis par le bolus pour atteindre le pic, ou Time To Peak). Bien qu'il n'existe pas de seuils clairement définis, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'étude de la perfusion cérébrale par PCT et ont déterminé des seuils permettant de différencier les zones de tissu infarci des zones de tissu à risque, ou pénombre, et par conséquent, de sélectionner les patients qui seraient les plus répondeurs à la thrombolyse, en terme d'efficacité et d'effet indésirable (52,53). Il n'existe pas de recommandations

concernant les valeurs seuils de détection de la pénombre, mais quelques auteurs (52–54) ont déterminé les limites suivantes : la zone de tissu infarcté pouvait être identifiée lorsque le CBV était inférieur à 2ml/100g ; et la zone de tissu à risque lorsque le CBV était supérieur à 2ml/100g et que le MTT était à plus de 145% du MTT controlatéral.

La mise en évidence d'un mismatch par le PCT est une réelle avancée, comme le montre les différentes études corrélant la présence d'un mismatch au-delà de 4.5 heures du début des symptômes, thrombolyse, et pronostic clinique. Cortijo et al (53) ont comparé des patients à plus de 4.5 heures de l'ictus, soit avec heure de début connue, soit inconnue (ce dernier groupe comprenait les IC du réveil). 50% des patients du premier groupe (> 4.5 heures et heure de début connue) avaient des critères PCT d'éligibilité à la thrombolyse selon les valeurs énoncées ci-dessus, et 44% des patients du second groupe (> 4.5 heures et heure de début inconnue). Ce qui indique, que dans de nombreux cas, il persiste une viabilité parenchymateuse accessible à la recanalisation, même au-delà de 4.5 heures. García-Bernejo et al (52) ont trouvé des résultats comparables en termes d'efficacité de la thrombolyse intraveineuse (issue clinique à long terme) et de sécurité (transformation hémorragique) chez des patients thrombolysés avant et après 4.5 heures. Les critères d'imagerie étaient les suivants : $CBV > 2\text{ml}/100\text{g}$ et n'excédant pas le tiers du territoire sylvien, $MTT > 145\%$, mismatch $MTT-CBV > 20\%$.

De plus, le PCT réalisé à l'admission aurait une valeur pronostic sur la taille finale de l'IC (55,56). D'après Parsons et al (57) en cas de reperfusion (le PCT avait été contrôlé au troisième jour), spontanée ou après thrombolyse, le CBV pourrait prédire la taille minimale de l'éventuel IC ; en l'absence de reperfusion, le CBF et le MTT pourraient prédire la taille maximale d'extension de l'IC.

Quelques auteurs ont comparé favorablement PCT et TEP, lorsque les méthodes de traitement du signal sont appropriées (49,58). Contrairement à la TEP, le PCT utilise comme matériel de contraste un traceur intra-vasculaire, non diffusible, qui reflète donc le débit sanguin cérébral intra-vasculaire. Il est plus accessible que la TEP, plus simple et plus rapide d'acquisition, moins coûteux, a une meilleure résolution spatiale. Cependant, il n'explore pas l'encéphale en totalité, même si l'augmentation du nombre de barrettes des scanners a contribué à majorer la taille de cerveau analysé, les résultats varient selon les plateformes de post-traitement, et il doit être utilisé avec précaution chez les patients insuffisants rénaux, diabétiques, et allergiques compte tenu de l'injection de produit de contraste iodé.

5/ La DSC MR utilise comme matériel de contraste un traceur paramagnétique : le chélate de gadolinium. Comme pour le PCT, il permet d'avoir une estimation du CBV, CBF, MTT et TTP. La quantification des paramètres hémodynamiques est fondée sur un modèle mathématique de convolution qui prend en compte le rehaussement artériel à l'entrée du réseau capillaire (48). Les résultats de la DSC MR ont été validés avec la TEP. Zaro-Weber et al (22) ont comparé les deux techniques, et ont trouvé que les meilleurs paramètres permettant de détecter la zone de pénombre étaient un CBF à moins de 21.7ml/min/100g, et un TTP à plus de 4.2 secondes. Campbell et al (59) ont comparé DSC et PCT, et ont trouvé une concordance du statut de mismatch chez la majorité des patients.

Cependant, la grande variabilité de l'hémodynamique cérébrale à la phase aiguë rend difficile la validation de valeurs seuils pouvant différencier la zone nécrosée, de la zone de pénombre, de la zone d'oligémie, comme le souligne Baron et al (25,60).

La DSC MR a l'avantage d'avoir une bonne résolution spatiale, une rapidité d'acquisition (entre une et deux minutes), de ne pas exposer aux radiations ionisantes, et de pouvoir couvrir l'ensemble de l'encéphale (46,59). Par contre, elle a tendance à surestimer les débits sanguins cérébraux dans les régions hautement vascularisées, elle a une reproductibilité faible par rapport à la TEP (22,47), et elle doit être utilisée avec prudence chez les insuffisants rénaux.

1.7. ASL : méthodologie et données de la littérature

L'Arterial spin labeling (ASL) est une technique d'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettant l'étude de la perfusion cérébrale, en utilisant les protons de l'eau du sang marqués magnétiquement comme traceur endogène (61) (62) (63). La cartographie pondérée en perfusion est obtenue après soustraction d'une image marquée à une image contrôle. En effet, une première acquisition est réalisée après marquage des protons du sang artériel par une ou des impulsions radiofréquences (RF), ce qui sert à inverser l'aimantation longitudinale du sang artériel, et après un temps d'inversion TI permettant le passage des spins marqués du sang vers le volume d'intérêt. Une deuxième acquisition est ensuite réalisée, sans marquage (image contrôle). La différence entre les deux images élimine la magnétisation statique, et résulte en une image de perfusion.

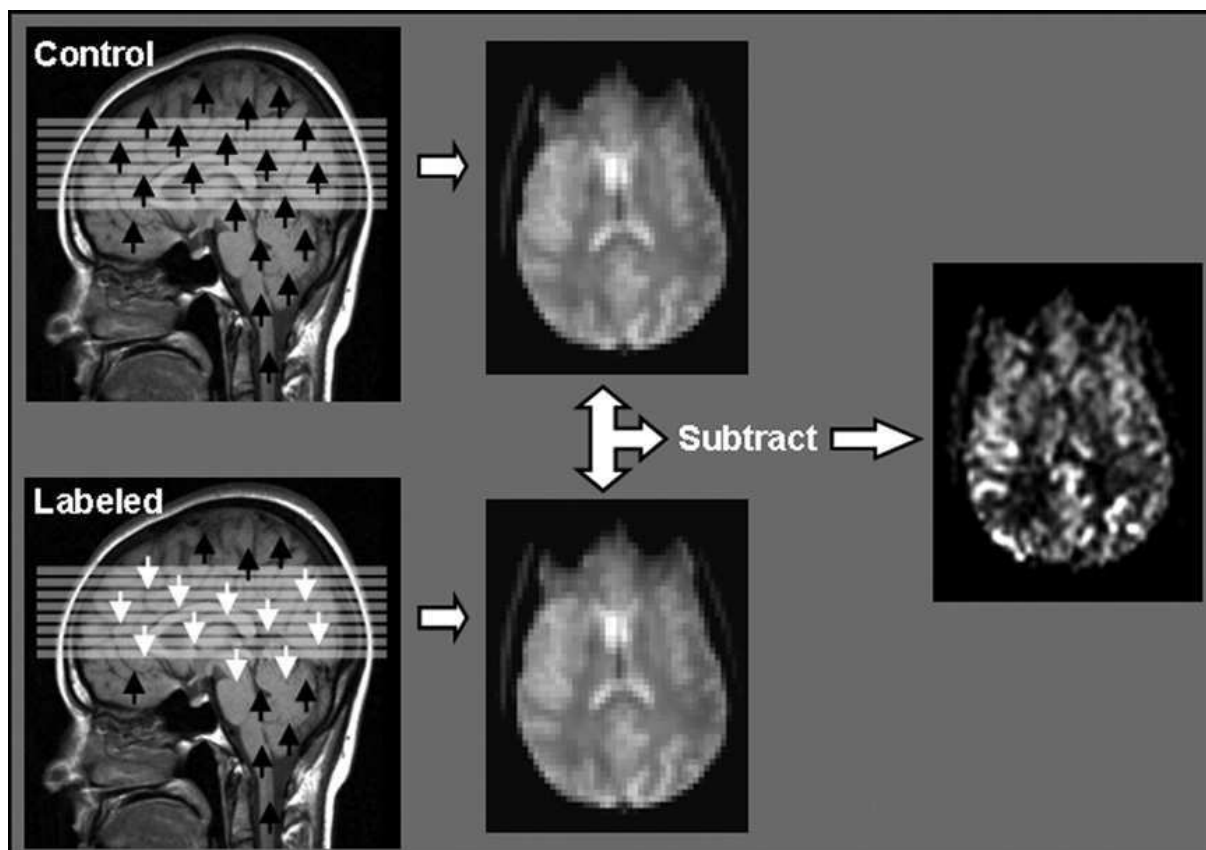


Figure 7. Principe de l'ASL

La soustraction de l'image marquée à l'image contrôle résulte en une cartographie pondérée en perfusion, dont l'intensité du signal est proportionnelle au CBF (selon Wolf et al) (63).

Les premières études sur l'ASL ont été réalisées dans les années 90 chez l'animal. En 1993, Williams et al (24) montrait que, chez le rat, la perfusion cérébrale pouvait être imagée et les CBF mesurés en utilisant la méthode CASL, corrélée à la tomодensitométrie à Xenon stable dans des conditions normo et hypercapniques.

Son rapport signal sur bruit (SNR : Signal Noise Ratio) est bas de façon intrinsèque, ce qui requiert une majoration du temps d'acquisition des images, durant lequel le taux de bruit physiologique est augmenté (mouvement des tissus, pulsations, fluctuations métaboliques), affectant l'exactitude des mesures (64)(65)(66). D'autres facteurs peuvent être sources d'erreurs, tels qu'un temps de relaxation longitudinale (T1) pour l'eau (sang) et les tissus trop court, un temps de transit artériel élevé, une efficacité de marquage insuffisante, la présence d'effets de transfert de magnétisation (échange de magnétisation entre les protons des macromolécules et les protons de l'eau), la modification de la perméabilité capillaire (65).

Le T1 du sang et des tissus étant de l'ordre d'une à deux secondes, seule une petite quantité de spins marqués s'accumule au niveau de la région d'intérêt, ce qui peut sous-estimer les valeurs de CBF (65)(67). De plus, le temps de transit artériel après un IC est allongé, secondairement à l'occlusion artérielle, résultant également à une sous-estimation des CBF.

La présence de collatéralité dans la pathologie cérébro-vasculaire, à partir du polygone de Willis ou des vaisseaux leptoméningés, majore aussi le temps de transit artériel (68)(67). Le choix d'un TI trop court conduit à une surestimation des mesures, puisque le temps d'acquisition des images se fait alors que les spins marqués sont encore au niveau artériel. Donahue et al (69) ont comparé les CBF régionaux de la substance grise à différents TI (technique PASL 3T). Pour des $TI < 1500ms$, il existe une grande variabilité des CBF régionaux des ROI analysés en fonction de la variabilité de la géométrie artérielle, ce qui suggère un temps insuffisant pour quitter le compartiment artériel. Pour des $1500 < TI < 2000ms$, les valeurs de CBF tendent vers un plateau, ce qui est en faveur d'un état d'équilibre entre les spins présents au niveau tissulaire et le début de la dégradation du signal selon le T1. Pour des $TI > 2000ms$, les CBF restent relativement constants (Figure 8).

Ces différents éléments expliquent la complexité de l'application de l'ASL à la pathologie vasculaire aigue.

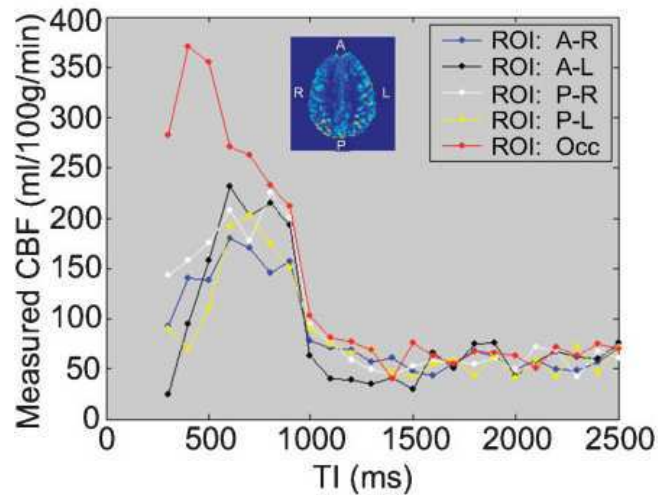


Figure 8. Influence des temps d'inversion (TI) sur les valeurs de CBF

(selon Donahue et al) (69)

A : antérieur, P : postérieur, Occ : occipital, R : right, L : left.

Tous les paramètres cités ci-dessus sont désavantageux dans les études faites sur IRM 1.5T (70)(71). L'utilisation d'IRM à très haut champ magnétique (3T et plus), a permis d'augmenter le SNR, le CNR, et les valeurs de T1, permettant d'allonger les TI. Wang et al (70) ont mis en évidence une élévation du SNR d'un facteur 1.6 et 2.3 en comparant le signal de la substance grise à 4T PASL, par rapport à 1.5T CASL et 1.5T PASL, respectivement. Cependant, les IRM de très haut champ magnétique sont plus sensibles aux artefacts de susceptibilité magnétique et au bruit physiologique.

Outre les avantages de l'IRM de très haut champ magnétique, d'autres paramètres ont permis une optimisation de la qualité des images.

L'acquisition en 3D majore le SNR et facilite l'utilisation d'impulsions de pré-saturation (65)(66).

Les impulsions de pré-saturation ont pour but de supprimer le signal statique tissulaire pouvant surestimer les mesures de CBF, en diminuant le bruit physiologique et la sensibilité du signal de fond aux mouvements du sujet ou autres instabilités. Ceci augmente le SNR. D'après Fernandez-Seara et al, (66) ces conditions réduisent de 5% le signal statique tissulaire au niveau de la substance blanche et grise.

Un autre moyen de diminuer les artéfacts liés aux mouvements entre l'image marquée et l'image contrôle est l'utilisation de séquences d'imagerie à haut SNR telles que les séquences EPI (Echo-planar Imaging). Cependant, ces séquences peuvent introduire des distorsions de signal dans les régions de haute susceptibilité magnétique. Les séquences RSE et GRASE (Gradient and Spin Echo) sont moins sensibles à ces artéfacts et améliorent la qualité des images (65). De plus, tout comme les impulsions de pré-saturation, elles raccourcissent le temps d'acquisition des images. Cependant, Fernandez-Seara et al (66) ont montré qu'en combinant une technique 3T pCASL, avec des impulsions de pré-saturation et des séquences GRASE, les cartographies pondérées en perfusion peuvent être acquises en moins d'une minute.

La mise en place d'un temps post-marquage, entre la fin du marquage et l'acquisition des images, a été une réelle avancée dans la méthodologie pour réduire la dépendance de l'ASL au temps de transit artériel (65)(66).

1.8. Techniques pulsée (PASL), continue (CASL), et pseudo continue (pCASL)

L'ASL a commencé à se développer avec deux méthodes : pulsée (PASL) et continue (CASL) (61).

Le CASL utilise une impulsion continue ou de longs trains d'impulsion (environ deux secondes) (72) pour marquer de façon continue les spins artériels. Cette technique peut couvrir un volume cérébral important, a un bon SNR, et est moins sensible au temps de transit artériel des protons marqués (62). En revanche, la longue durée d'impulsion RF délivre une énergie plus importante, ce qui est responsable, d'une part, d'effets de transfert d'aimantation dans la région d'intérêt avec tendance à la surestimation des CBF, et d'autre part, d'un taux spécifique d'absorption important (SAR : Specific Absorption Rate).

Le PASL utilise une courte impulsion RF (environ dix millisecondes) pour le marquage des spins artériels. Cette technique couvre un volume moins important, a un SNR plus petit, et est plus sensible au temps de transit artériel (62). Par contre, du fait des courtes impulsions RF, elle subit moins les effets de transfert d'aimantation, ce qui permet en théorie d'avoir des quantifications de CBF plus justes, et elle a un SAR plus petit. De plus, son efficacité de marquage est supérieure grâce à la proximité entre la coupe de marquage et le volume d'intérêt. Le développement de méthodes permettant d'annuler les effets de transfert

d'aimantation (telles que FAIR : Flow alternating inversion recovery, EPISTAR : Echo planar imaging and signal targeting with alternating radiofrequency, PICORE : Proximal inversion with control for off-resonance effects) en font la séquence qui a été la plus utilisée jusqu'ici (61)(73).

Ces dernières années, une autre technique est apparue, alternative entre CASL et PASL : le pseudoCASL (pCASL) (62). Elle utilise un train d'ondes RF courtes et sélectives, est moins sensible au temps de transit artériel, aux effets de transfert d'aimantation, ce qui permet une meilleure efficacité de marquage, et conserve un bon SNR grâce à un marquage plus long (64). Fernandez-Seara et al (66) ont retrouvé une amélioration de 30% de l'efficacité de marquage en comparant pCASL et CASL.

Elle permet aussi l'utilisation de bobines corps entier pour la transmission des RF, et d'antennes en réseau pour la réception durant l'acquisition des images, ce qui majore le SNR d'un facteur deux (66).

Tous ces paramètres avantageux donnent au pCASL une meilleure reproductibilité des mesures. Chen et al (72) ont retrouvé un coefficient de variation plus bas pour pCASL ($3.5\% \pm 0.02\%$) par rapport à CASL et PASL ($4.1\% \pm 0.07\%$ et $7.5\% \pm 0.06\%$, respectivement) en répétant les examens à une heure d'intervalle. Ces avantages suggèrent que le pCASL pourrait surpasser le CASL et PASL en termes de SNR et de précision des CBF mesurés (72).

1.9. Applications de l'ASL

La reproductibilité de ces différentes méthodes a été étudiée par plusieurs équipes, mais l'ASL est encore, à ce jour, réservée à la recherche, du fait d'un faible SNR, de difficultés méthodologiques à sa mise en œuvre (choix des paramètres optimaux), et au post-traitement du signal.

Chez des sujets sains, plusieurs auteurs (64,69–72,74) ont étudié la perfusion cérébrale avec les différentes techniques, et sur des IRM de champs magnétique différents (1.5T, 3T, 4T). Un gradient antéro-postérieur a pu être observé (75). Ye et al (71) ont calculé les temps de transit artériel du sujet sain dans la substance grise, sur une IRM 1.5T, en estimant la vitesse du sang à $\leq 20\text{cm/s}$. 0.15 secondes était le temps mis par les protons de l'eau pour aller du plan de marquage aux artères de larges calibres. 0.5 secondes, celui mis pour aller du plan

de marquage aux artères de petits calibres. 0.94 secondes (dans ce dernier cas, des gradients éliminant le signal des spins marqués dans les artères ont été appliqués), celui mis pour aller du plan de marquage aux sites d'échanges capillaires. Ces résultats soulignent l'importance du temps nécessaire au passage des spins dans la microcirculation artérielle de la région d'intérêt. Ainsi, même si le plan de marquage était mis à la partie la plus proximale du plan d'acquisition des images, les spins nécessiteraient malgré tout d'environ 0.55 secondes pour atteindre les sites d'échanges capillaires.

Outre l'évaluation de la perfusion cérébrale, l'ASL a permis également une évaluation de l'activité neuronale chez des sujets sains. En effet, l'ASL fonctionnelle peut explorer les fonctions visuelles, motrices, et du langage, en comparaison avec la TEP et l'effet BOLD (61)(62)(76). Elle permet de cartographier les modifications de l'activité neuronale après une tâche motrice, ou cognitive, ou après une stimulation sensitive ou sensorielle (62). Elle permettrait notamment d'explorer la plasticité cérébrale, et ainsi, les possibilités de récupération fonctionnelle après une lésion. Elle est basée sur la théorie du couplage neurovasculaire, selon laquelle l'activité neuronale entraîne une augmentation locorégionale de la consommation en oxygène et du débit sanguin cérébral. L'utilisation de l'effet BOLD est la méthode de référence (Figure 9). Son contraste repose sur les propriétés paramagnétiques de la déoxyhémoglobine, qui est augmentée suite à l'hyperoxygénation capillaroveineuse dans les zones activées. Ses principales limitations sont dues à sa sensibilité au signal des veines macroscopiques, compromettant sa résolution spatiale, et à sa sensibilité aux modifications de la vasoréactivité cérébrale, source de potentiels faux-négatifs de l'activation (62), notamment dans la pathologie neuro-oncologique et neurovasculaire. L'ASL fonctionnelle permet d'accéder directement à la quantification absolue du débit sanguin cérébral, et serait donc moins sensible à la contamination veineuse, mais son SNR est faible de façon intrinsèque (75), ce qui limite son application en routine clinique.

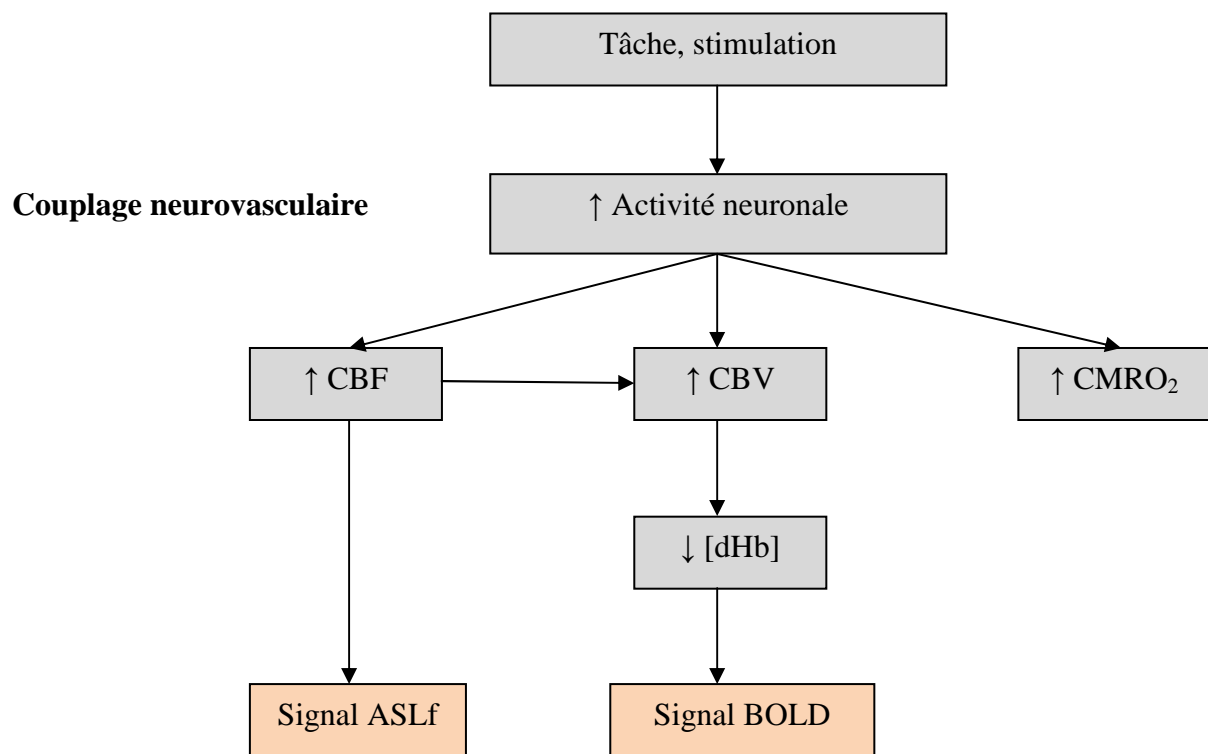


Figure 9. Principe de génération du signal ASLf et BOLD, d’après Raoult et al (28)

CBF : débit sanguin cérébral, CBV : volume sanguin cérébral, CMRO₂ : taux métabolique cérébral d’oxygène, [dHb] : concentration en déoxyhémoglobine.

L’application de l’ASL à la pathologie vasculaire aiguë a débuté au début des années 2000. En 2000, Chalela et al (77), démontraient que les anomalies perfusionnelles de quinze patients avec un infarctus cérébral à la phase aiguë (dans les premières 24 heures) étaient corrélées à la sévérité clinique et au devenir à trente jours.

Son utilité a aussi été démontrée dans la pathologie cérébro-vasculaire chronique, notamment dans le cadre des sténoses carotidiennes, avant et après endartériectomie (76). En 1998, Detre et al (75) démontraient, chez onze patients, qu’il existait une hypoperfusion dans l’hémisphère ipsilatéral à la sténose carotidienne la plus significative. Jones et al (78) ont mesuré la perfusion cérébrale avant et après endartériectomie chez des patients ayant une sténose carotidienne, par un marquage des spins artériels unilatéral d’un côté puis de l’autre. Avant la chirurgie, le CBF du territoire de l’artère cérébrale moyenne homolatéral à la sténose était plus bas que le territoire controlatéral, bien que non statistiquement significatif. Le territoire homolatéral recevait une suppléance venant de la carotide controlatérale. Après

endartériectomie, cette suppléance diminuait et le CBF du territoire homolatéral augmentait. Le facteur prédictif d'une augmentation du CBF dans ce territoire homolatéral était un CBF normalisé (soit une bonne suppléance) avant la chirurgie, et non le taux de la sténose carotidienne. Ce qui souligne le fait que le pourcentage de sténose carotidienne est un élément insuffisant pour l'évaluation du statut hémodynamique dans l'hémisphère homolatéral à la sténose, et l'importance de l'autorégulation cérébrale et du réseau de collatéralité (78).

Dans la pathologie tumorale, elle évalue le débit sanguin tumoral (TBF : Tumor Blood Flow) et pourrait différencier les gliomes de bas grade de ceux de haut grade (TBF plus important dans les gliomes de haut grade), les gliomes de haut grade des lymphomes (TBF moins élevé dans les lymphomes), et les glioblastomes des métastases (TBF des métastases intermédiaire entre ceux des gliomes de haut et bas grades, CBF péri-tumoral augmenté dans les glioblastomes) (76). Ainsi, l'ASL constituerait une alternative non invasive à la DSC MR pour l'évaluation de la perfusion des tumeurs cérébrales (79,80).

Dans la maladie d'Alzheimer, la sévérité de la démence serait corrélée à l'hypoperfusion des régions temporale, pariétale, frontale, et cingulaire postérieure (76,81). Chao et al (82) ont montré une corrélation entre le pattern de perfusion des régions pariétale inférieure et frontale moyenne droites, et la conversion du déficit cognitif léger en démence.

Dans l'épilepsie (76), l'étude couplée des CBF et du métabolisme neuronal permet de prédire la latéralité des épilepsies temporales, montrant l'utilité de l'ASL dans les bilans pré-chirurgicaux. De façon plus confidentielle, elle est utilisée dans les troubles neuropsychiatriques (76).

1.10. Le rôle des lésions au pourtour de l'IC

Les caractéristiques de l'IC ont un rôle dans le pronostic fonctionnel, mais les lésions au pourtour de l'IC et l'état du parenchyme sur lequel survient l'IC sont également à prendre en compte. Il s'agit de la leucoencéphalopathie, des microbleeds, des lacunes, des espaces de Virchow-Robin dilatés, de l'atrophie hippocampique, notamment. Ces lésions sont visibles sur les séquences d'imageries cérébrales utilisées conventionnellement en clinique, mais il existe probablement une influence de l'état de la substance blanche d'apparence normale évaluable sur des séquences comme le tenseur de diffusion (83).

La leucoencéphalopathie (LEP) aurait un impact sur le pronostic cognitif et fonctionnel. D'après les critères de NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) (84), elle fait partie des critères radiologiques de diagnostic de démence vasculaire lorsqu'elle concerne au moins 25% de la substance blanche. De plus, le volume lésionnel aurait un impact sur la posture, la motricité du membre supérieur (85), les fonctions exécutives (86–88). La sévérité de la LEP favoriserait également la survenue de dépression (89). Ce qui va dans le sens de l'hypothèse de « dépression vasculaire » en rapport avec un dysfonctionnement des boucles fronto-sous corticales par atteinte de la substance blanche sous-corticale. Dans le domaine fonctionnel, Miyao et al (90) ont observé, sur un échantillon de 215 patients victimes d'un premier IC lacunaire, un taux de dépendance sur les activités de la vie quotidienne plus élevé à un mois et à cinq ans chez les patients avec LEP, par rapport à ceux qui n'en avaient pas.

Concernant les lacunes, il a été décrit que leur présence aurait un effet négatif indépendant sur le devenir clinique, mais de façon plus modeste que pour la LEP (86). Elles auraient une influence essentiellement sur la vitesse psychomotrice et les fonctions exécutives (86,91). La localisation des lacunes, en plus de leur nombre, est un élément à prendre en compte. Benisty et al (92) ont démontré une baisse des performances cognitive globales, du contrôle et de la rapidité motrice, des fonctions exécutives, lorsque les lacunes étaient situées dans le thalamus. Les performances mnésiques étaient altérées lorsque le pallidum ou le putamen étaient touchés, et il n'a pas été observé de trouble cognitif pour les lacunes de la capsule interne, de la substance blanche lobaire, et du noyau caudé. De plus, même si les patients victimes d'un IC lacunaire tendent à avoir un pronostic fonctionnel plus favorable que les autres sous-types d'IC, leurs taux de dépendance dans les activités de la vie quotidienne tend à augmenter avec les années par rapport à la population générale (93). Jong et al (94) ont observé, chez des sujets victimes d'un premier IC lacunaire, un pronostic fonctionnel défavorable (sur le Rankin) chez les patients ayant au moins une lacune asymptomatique par rapport à ceux qui n'en avaient pas.

Concernant l'atrophie, plusieurs auteurs ont trouvé une association significative entre atrophie temporale interne, trouble des fonctions cognitives globales, des fonctions exécutives, de la mémoire, et ralentissement psychomoteur (87,88,91). Il existe une perte neuronale hippocampique d'origine vasculaire, même en l'absence d'atteinte dégénérative type maladie d'Alzheimer (87), justifiant le terme de sclérose vasculaire de l'hippocampe (95). De plus, l'atrophie corticale et sous-corticale auraient également un impact sur les

fonctions exécutives et la vitesse psychomotrice, avec un rôle plus important de l'atrophie sous-corticale par atteinte des circuits fronto-sous-corticaux (19,87,96). Par ailleurs, l'interaction entre atrophie temporale interne, atrophie globale, microangiopathie, d'une part, et atrophie globale et lacunes, d'autre part, ne serait pas seulement additionnelle, mais synergique (87,96,97).

Les microbleeds sont des dépôts d'hémosidérine le plus souvent rencontrés dans un contexte d'angiopathie amyloïde, d'hypertension artérielle ou d'athérosclérose (98). Ils ont généralement été considérés comme cliniquement silencieux, mais plusieurs auteurs ont démontré leur influence sur les fonctions cognitives. En effet, un grand nombre de MB, soit au moins cinq pour Poels et al (99), aurait un impact sur la vitesse de traitement de l'information, la rapidité motrice, les fonctions exécutives, mais pas sur les performances mnésiques, et ceci même après ajustement des facteurs de risque cardio-vasculaires et des autres marqueurs radiologiques de la maladie des petits vaisseaux. Le nombre de MB serait ainsi un marqueur indépendant d'atteinte cognitive non mnésique, avec effet seuil (99,100). Outre le nombre de MB, leur localisation est également un élément à prendre en compte. Patel et al (100) ont mis en évidence une association entre MB des noyaux gris centraux et MB frontaux, et l'atteinte des fonctions exécutives. Les MB frontaux étaient aussi associés à l'atteinte de la mémoire de travail. Toutefois, ces résultats n'étaient plus significatifs après contrôle des autres marqueurs IRM de la maladie des petits vaisseaux. Par ailleurs, il a été montré (100) une forte corrélation entre les MB et les autres marqueurs de la maladie des petits vaisseaux, c'est-à-dire la charge des lésions de la substance blanche, l'atrophie cérébrale, et le nombre de lacune. De plus, dans la cohorte de Kwa (101) de 397 patients victimes d'accident ischémique transitoire ou d'IC mineur sous antiagrégants ou anticoagulants, les patients ayant des MB avaient un risque plus important de faire un IC dans les années suivantes, et plus le nombre de MB était élevé, plus ce risque était élevé ; le taux de mortalité de ces patients étaient aussi plus important, bien qu'il n'existait pas de différence significative avec les patients sans MB. Le risque d'hématome cérébral n'était par contre, pas plus important.

L'espace de Virchow-Robin, ou espace péri-vasculaire, est une extension de l'espace sous-arachnoïdien qui entoure les vaisseaux perforants. Un petit nombre de dVR peut être retrouvé à tout âge, sans être pathologique. Un plus grand nombre peut être pathologique et a été associé à l'hypertension, le diabète, l'artériosclérose cérébrale, le CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques, la dépression chez les sujets âgés (102,103).

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été suggérés : le traumatisme mécanique des espaces péri-vasculaires dû à la pulsation du LCR, les anomalies de la paroi vasculaire de type ectasie, les anomalies de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique entraînant une exsudation de fluide, l'atrophie parenchymateuse péri-vasculaire secondaire à un infarctus entraînant une attraction passive de ces espaces (104). Peu d'auteurs ont étudié le retentissement clinique des dVR. MacLulich et al (103) ont mis en évidence une corrélation modeste mais significative entre dVR, raisonnement non verbal et capacité visuo-spatiale dans une population d'hommes sains âgés entre 65 et 70 ans. Dans l'échantillon de Patankar et al (104), les dVR des noyaux gris centraux étaient significativement plus fréquents chez les patients atteints de démence vasculaire, que chez les patients de maladie d'Alzheimer ou démence fronto-temporale. Potter et al (102) ont montré une association indépendante entre le nombre de dVR, l'âge élevé, la microangiopathie profonde et la présence de séquelle d'accident vasculaire cérébral (AVC). Les dVR des noyaux gris centraux étaient étroitement associés aux dVR des centres semi-ovales, ainsi qu'à l'âge élevé, la présence de lacunes, et l'atrophie cérébrale. Les dVR sont donc des marqueurs de la maladie des petites artères cérébrales et sont à prendre en compte dans le pronostic cognitif.

2. OBJECTIFS

2. Objectifs

- L'objectif primaire de cette étude est de montrer la faisabilité, au CHU de Bordeaux, d'une technique d'ASL dans un contexte d'infarctus cérébral à la phase subaigüe, avec des paramètres simples et optimaux permettant d'avoir des données interprétables et reproductibles.
- L'objectif secondaire est d'étudier la corrélation entre les différents patterns de perfusion cérébrale trouvés, les lésions parenchymateuses sous-jacentes à l'infarctus cérébral, et le pronostic clinique à trois mois sur les plans fonctionnel, moteur, et cognitif.

3. MATERIELS ET METHODES

3. Matériels et méthodes

3.1. Sujets

L'étude a été menée dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale promu par le CHU de Bordeaux et dont l'investigateur principal est le Professeur Vincent DOUSSET. Les premiers patients de ce protocole intitulé BBS (« Brain Before Stroke ») dont l'objectif est d'étudier les rôles respectifs du parenchyme cérébral non ischémié et de la zone infarctée dans la prédiction du pronostic fonctionnel et cognitif post infarctus cérébral, ont été inclus. Un consentement libre, éclairé et écrit a été obtenu de tous les patients avant inclusion. En cas d'incapacité du patient, ce consentement était signé par une personne de confiance.

Cinquante-sept sujets présentant un IC à la phase aiguë et admis au CHU de Bordeaux ont été inclus consécutivement de juin 2012 à janvier 2013 et suivi de façon prospective sur une durée de trois mois. Tous les sujets devaient répondre aux critères d'inclusion suivants :

- Patients homme ou femmes
- Age supérieur à 18 ans
- Diagnostic de premier IC hémisphérique (sus-tentorial) de plus de 24 heures et de moins de 72 heures
- $1 \leq \text{NIHSS (National Institute of Health Stroke Score)} \leq 25$
- Consentement libre éclairé écrit, date et signé par le patient (ou son représentant légal) et l'investigateur de l'étude
- Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

Étaient exclus tous les patients ayant les critères ci-dessous :

- Patient ayant un antécédent d'AVC à l'origine de séquelles avec un score de Rankin modifié pré-IC ≥ 1
- Patient présentant des critères DSM-IV actuels ou passés de troubles démentiels et/ou troubles psychiatriques de l'axe 1 (schizophrénie, suicide, trouble panique, ou autre pathologie liée à la consommation excessive de drogue ou d'alcool), en dehors de l'état dépressif majeur
- Patient ayant une contre-indication à l'IRM
- Patient atteint d'une maladie chronique compromettant l'évolution du malade durant la durée de l'étude
- Patient agité ou dans le coma, personne en situation d'urgence

- Femme enceinte ou allaitante
- Personne placée sous sauvegarde de justice.

3.2. Acquisition de l'imagerie

Toutes les imageries ont été réalisées dans le service de Neuroradiologie du CHU de Bordeaux sur une IRM 3T (General Electrics Medical Systems Discovery MR750W) à 32 canaux, 3D. Toutes les images ont été gravées sur des CD-ROM.

Le protocole IRM comprenait des séquences :

- 3D T1 BRAVO (BRAInVOLUME) en coupes sagittales et coronales obliques dans le plan de l'hippocampe (diamètre de reconstruction : 24 x 24 cm², matrice : 256 x 256, épaisseur de coupe : 1 mm, espacement entre les coupes : 0 mm, TE : 3.3 ms, TR : 8.6 ms, TI : 450 ms), permettant l'évaluation précise anatomique des différentes structures cérébrales, l'analyse fine du cortex, mais aussi de l'atrophie hippocampique et des espaces de Virchow-Robin dilatés.
- FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) en coupes axiales (matrice : 288 x 224, épaisseur de coupe : 3 mm, espacement entre les coupes : 0 mm, TE : 142.8, TR : 9000 ms, TI : 2358 ms), permettant l'évaluation des lésions séquellaires vasculaires et l'extension de la microangiopathie.
- T2* multi-échos en coupes axiales (diamètre de reconstruction : 24 x 19.2 cm², matrice : 320 x 320, épaisseur de coupe : 4 mm, espacement entre les coupes : 0.5 mm, TR : 775 ms), permettant de détecter les micro-saignements (ou microbleeds) et les remaniements hémorragiques des IC.
- Diffusion DWI b1000 en coupes axiales (diamètre de reconstruction : 24 x 19.2 cm², matrice : 128 x 128, épaisseur de coupe : 4 mm, espacement entre les coupes : 0.5 mm, TE : 82.3 ms, TR : 9000 ms), avec cartographie ADC (Apparent Diffusion Coefficient, diamètre de reconstruction : 24 x 19.2 cm², matrice : 128 x 128, épaisseur de coupe : 4 mm, espacement entre les coupes : 0.5 mm, TE : 82.3 ms, TR : 9000 ms), permettant la localisation de l'IC à la phase précoce et l'estimation de son volume. A la phase aiguë d'un IC, l'œdème cytotoxique entraîne une modification des mouvements de l'eau intra

et extracellulaire, responsable d'une restriction de diffusion et d'une diminution de l'ADC.

- 3D TOF (angiographie par temps de vol « Time Of Flight », diamètre de reconstruction : 20 x 18.8 cm², matrice : 224 x 224, épaisseur de coupe : 1.6 mm, espacement entre les coupes : 0.8 mm, TE : 2.1 ms, TR : 20 ms), permettant d'apprécier la perméabilité des artères du polygone de Willis.
- Arterial Spin Labeling (ASL), permettant l'évaluation de la perfusion cérébrale (voir chapitre suivant).

Les autres séquences du protocole listées ci-dessous n'ont pas été exploitées pour cette étude :

- SWI (Imagerie de susceptibilité magnétique), plus sensible que les séquences T2* et permettant de différencier les micro-saignements des micro-calcifications.
- DTI (Tenseur de diffusion), permettant l'évaluation précoce des modifications de l'organisation microstructurale de la substance blanche et de la substance grise, avant l'apparition d'anomalie sur les séquences morphologiques.
- Le transfert de magnétisation, autre technique d'évaluation des anomalies microstructurales du tissu. Elle consiste à saturer les protons liés aux macromolécules pour les « quantifier » par le ratio de transfert de magnétisation. Une diminution de ce ratio traduit une désorganisation des macromolécules, et donc du tissu.

Un scanner cérébral sans injection et un angioscanner des troncs supra-aortiques (TSA) ont été réalisés dès l'arrivée aux urgences du CHU, avant l'IRM, afin d'éliminer un saignement et d'explorer la perméabilité des troncs supra-aortiques.

3.3. Acquisition de l'ASL

Le plan de marquage était placé un centimètre au dessus de la base du cervelet. Les paramètres d'acquisition étaient : TR (temps de répétition) : 5378 ms, TE (temps d'écho) :

10.7 ms, TI (temps d'inversion) : 2525 ms, angle de bascule du vecteur : 111°, diamètre de reconstruction: 24 x 24 cm², matrice : 512 x 8, épaisseur de coupe : 4 mm, NEX (number of excitations) : 3, nombres de coupes : 40, intervalle entre les coupes : 0 mm, durée d'acquisition : 4 minutes.

Des séquences en Spin Echo Rapide (RSE) ont été utilisées pour l'acquisition des images. La méthode employée consistait en un marquage pseudo-continu des spins pendant une durée de 1.5 secondes avant un temps post-marquage de 1.5 secondes. Une impulsion de pré-saturation a été appliquée afin d'enlever le signal statique tissulaire. La reconstruction a été faite via l'IDL (Interactive Data Language), permettant la conversion des images en cartographie quantitative de CBF. La quantification a été faite d'après l'équation suivante :

$$CBF = 6,000 \frac{\lambda \left(1 - \exp\left(-\frac{2.0s}{1.2s}\right) \right) \exp\left(\frac{w(s)}{T1}\right)}{2T1(s) \left(1 - \exp\left(-\frac{1.5}{T1(s)}\right) \right) \varepsilon} \left(\frac{ASLdiff}{(45.25nex)PDref} \right)$$

Équation 1. Quantification des CBF selon Lehmann et al (105)

Où le T1 du sang est à 1.6 secondes, le coefficient de partition de l'eau λ à 0.9, l'efficacité ε à 0.8 x 0.75, combinant l'efficacité de marquage et de la suppression, respectivement ; le temps post-marquage w à 1.5 sec. La saturation partielle de l'image de référence avec déficit perfusionnel (PDref) est corrigée avec un T1 à 1.2 sec, typique de la substance grise.

3.4. Analyse des données de l'ASL

Les cartographies pondérées en perfusion reconstruites ont été analysées avec le logiciel ProtoASL (Readyview, GE Medical Systems).

Les séquences de diffusion ont été utilisées pour localiser la zone infarctée par rapport aux données perfusionnelles ASL (Figure 10).

La zone de pénombre a été identifiée visuellement, et représentait la zone hypoperfusée en ASL (CBF inférieurs aux CBF de la zone symétrique à l'IC), mais qui n'était pas en restriction de diffusion sur les séquences DWI.

Les CBF ont été analysés quantitativement en plaçant des ROI (Region Of Interest) au sein de la lésion, de façon symétrique dans l'hémisphère controlatéral, dans la zone de pénombre si elle existe, dans la substance grise des régions frontales, temporales, occipitales, droites et gauches. Pour le placement des ROI dans la lésion, dans la zone symétrique, et dans la pénombre, les séquences DWI et ASL ont été utilisées de façon concomitante, avec propagation des ROI. Pour le placement des ROI dans les régions frontales, temporales, et occipitales, les séquences T1 3D et ASL ont été utilisées de façon concomitante, également avec propagation des ROI (Figure 11).

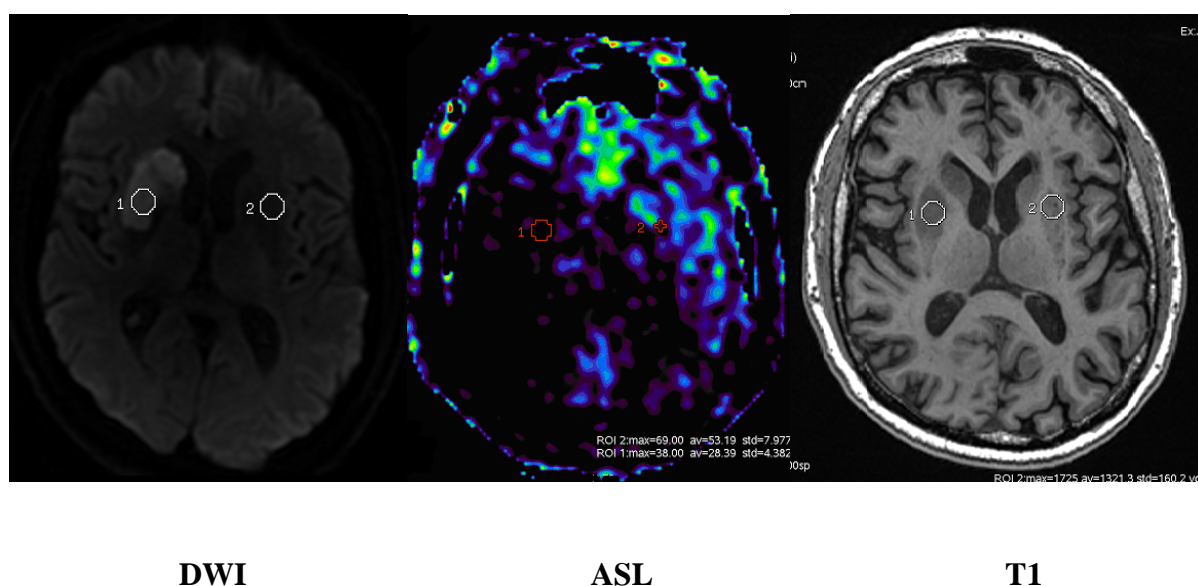


Figure 10. Exemple d'un patient de 61 ans ayant présenté une hémiparésie gauche.

L'IRM a été réalisée à 31 heures du début des symptômes. Les séquences pondérées en diffusion (DWI) et en perfusion (ASL) ont permis d'identifier le déficit perfusionnel au sein de l'hémisphère droit, avec la présence d'un mismatch.

Les ROI ont un volume de 436 mm³. ROI 1 (zone infarctée) = 28.39 ml/min/100g, ROI 2 (miroir) = 53.19 ml/min/100g.

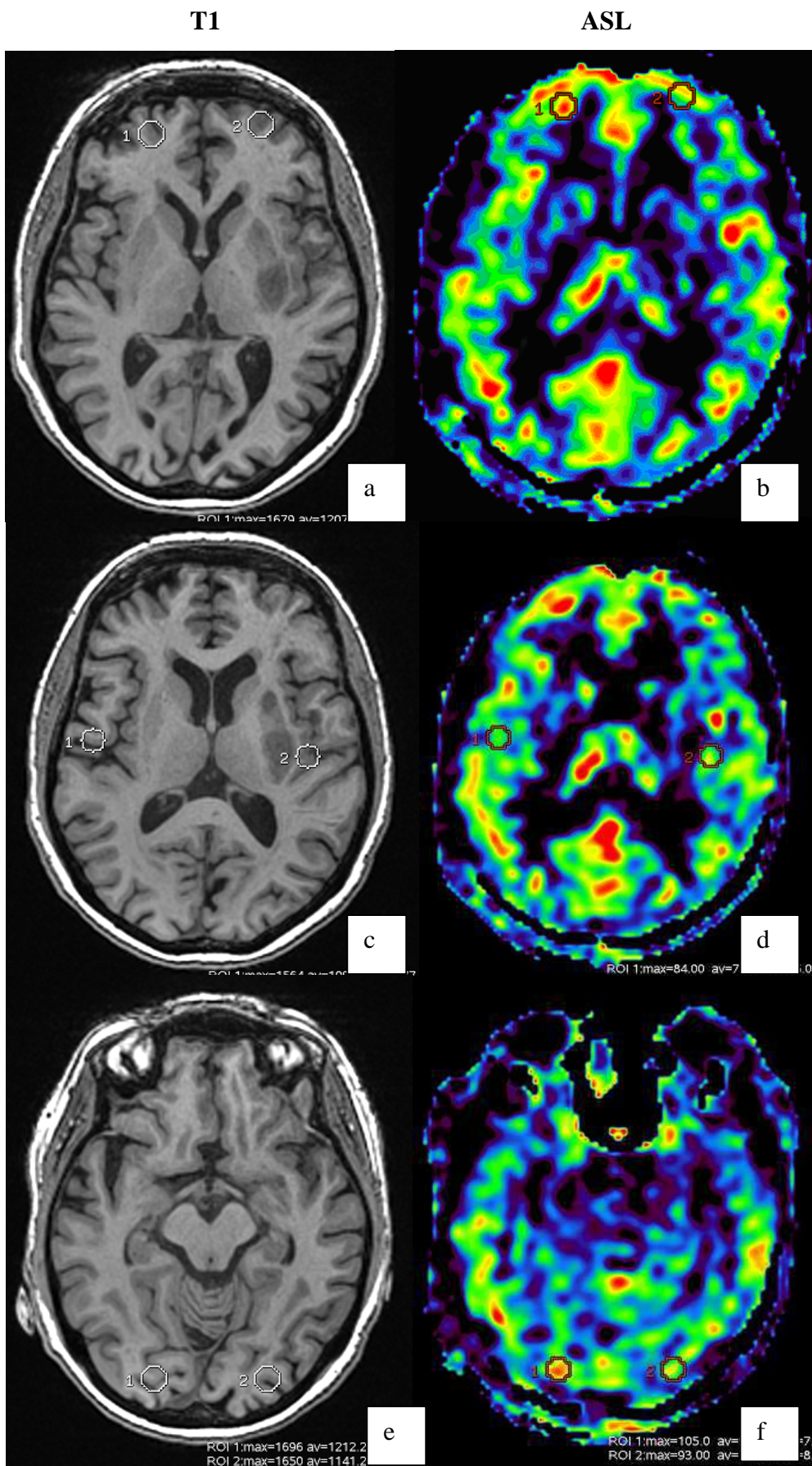


Figure 11. Recueil des CBF régionaux dans la substance grise

Les ROIs sont placées en régions frontales (a,b), temporales (c,d), occipitales (e,f) droites et gauches.

3.5. Evaluation clinique

Tous les patients ont bénéficié d'une évaluation clinique le même jour que la réalisation de l'IRM. Les tests étaient effectués au lit du patient, dans les 72 heures suivant le début des symptômes. Ces derniers comprenaient quatre axes principaux : évaluation de l'autonomie, de l'état moteur, cognitif, et thymique.

1/ Sur le plan de l'autonomie, étaient utilisées l'échelle de Rankin modifiée (annexe 1) et l'échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne de Lawton, version courte à quatre items (4-IADL, annexe 4).

2/ Sur le plan moteur, le NIHSS (National Institute of Health Stroke Score, annexe 6), le Timed gait test (annexe 2) pour déterminer une dysfonction des membres inférieurs et de l'équilibre, le Box and Blocks Testing Form (annexe 3) pour la dextérité manuelle, le test de Fugl-Meyer (annexe 7) pour une appréciation plus précise de la fonction du membre supérieur, du membre inférieur, de l'amplitude articulaire passive, de la douleur, de l'équilibre et de la sensibilité.

3/ Sur le plan cognitif, ont été réalisés le Questionnaire d'Information des proches sur le DEclin Cognitif (IQCODE version abrégée, annexe 5), la MOCA (MONTreal Cognitive Assessment, annexe 8) pour le testing des fonctions exécutives, visuo-spatiales, le langage, la mémoire, l'attention, l'abstraction, l'orientation ; le set test d'Isaacs de fluence verbale (IST, annexe 9), le test des barrages de Zazzo (annexe 10) pour l'attention.

4/ Sur le plan thymique, l'anxiété et la dépression ont été jugées sur l'HAD (Hospital Anxiety and Depression scale, annexe 11), l'apathie sur l'IA (Inventaire Apathie, annexe 12), la satisfaction de vie par l'échelle de Bränholm et Fugl-Meyer (annexe 13).

Les mêmes tests ont été repris à trois mois.

L'étiologie des IC a été classée selon les critères TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke treatment) (106) en cinq catégories : IC d'origine athéromateuse, lacunaire, cardioembolique, autre, indéterminée.



Figure 12. Exemple d'une partie de l'évaluation clinique à trois mois

Chez un patient de 54 ans ayant présenté une aphasie d'expression avec paralysie faciale centrale droite.

a, b, c : Fugl-Meyer, test de la fonction du membre supérieur.

d, e : Fugl-Meyer, test de la fonction du membre inférieur.

f : Box and Blocks Testing Form.

g: MOCA.

3.6. Analyse des lésions cérébrales sous-jacentes à l'IC

Les IC ont été classés selon leur latéralité et leur territoire (territoires de l'artère cérébrale moyenne superficielle, artère cérébrale moyenne profonde, jonctionnel antérieur, jonctionnel postérieur, artère cérébrale antérieure, artère cérébrale postérieure). Après récupération des fichiers DICOM et conversion des images via le logiciel Dcm2nii, le volume de l'IC a pu être calculé en cm³ par le logiciel ImageJ.

Les autres paramètres analysés étaient : la leucoencéphalopathie (LEP), les lacunes, les microbleeds (MB), les dilatations des espaces de Virchow-Robin (dVR), l'atrophie hippocampique (AH), la présence ou non d'une occlusion artérielle, la présence ou non d'une sténose ou occlusion carotidienne.

1/ La LEP a été scorée visuellement sur les séquences FLAIR axiales par la classification de Fazekas (107)(108) en séparant les lésions péri-ventriculaires des lésions de la substance blanche sous-corticale. Pour les lésions péri-ventriculaires : grade 0 : pas de LEP, grade 1 : lésions en « cornes », grade 2 : lésions en « halo », grade 3 : lésions irrégulières et extensives. Pour les lésions sous-corticales : grade 0 : pas de LEP, grade 1 : lésions punctiformes focales, grade 2 : confluence débutante, grade 3 : large confluence.

2/ Les lacunes ont été comptées et classées selon leur localisation : substance blanche lobaire, noyaux gris centraux (putamen, pallidum, noyau caudé, thalamus), infra-tentorielle. Une lacune était définie par une lésion hyperintense en FLAIR, hypointense en T1, entourée de gliose, de moins de 15 mm de diamètre, et en dehors des zones où la prévalence des dVR était importante (commissure antérieure, vertex) (92)(109).

3/ Les MB ont été comptés et séparés en MB profonds, de la substance blanche lobaire, et infra-tentoriels. Ils étaient définis comme des lésions arrondies, paraissant hypointenses sur les séquences T2* (92). Aucun critère de taille n'a été retenu. Ont été exclus les autres hypointensités correspondant à des vaisseaux en coupes, des plexus choroïdes, des calcifications (visibles sur le scanner).

4/ Les dVR ont été analysés suivant leur localisation dans les noyaux gris centraux ou la substance blanche. Dans les noyaux gris centraux : degré 1 : moins de 5 dVR, degré 2 : entre 5 et 10, degré 3 : plus de 10, mais les dVR restent comptables, degré 4 : les dVR ne sont plus comptables et prennent un aspect cribiforme. Dans la substance blanche : degré 1 :

moins de 10, degré 2 : plus de 10, mais moins de 20 dans la section comportant le plus de lésions, degré 3 : entre 10 et 20 dans la section comportant le plus de lésions, degré 4 : plus de 20 dans la section comportant le plus de lésions (110).

5/ L'AH a été évaluée par l'échelle de Scheltens (grades 0 à 4) sur les coupes coronales T1 (plan de l'hippocampe), en fonction de la largeur de la fissure choroïdienne, de la largeur de la corne temporale, de la hauteur de la formation hippocampique (Figure 13).

Score	Largeur de la fissure choroïdienne	Largeur de la corne temporale	Hauteur de la formation hippocampique
0	Normal	Normal	Normal
1	↑	Normal	Normal
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

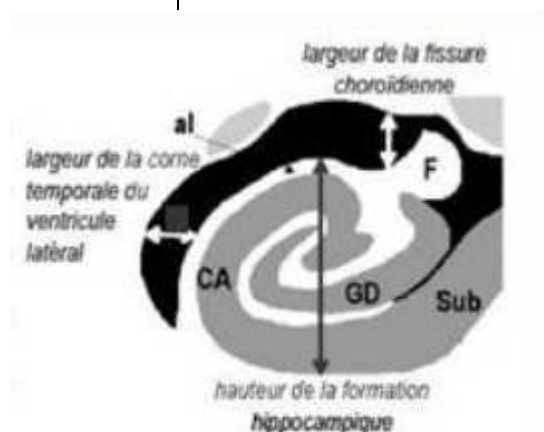


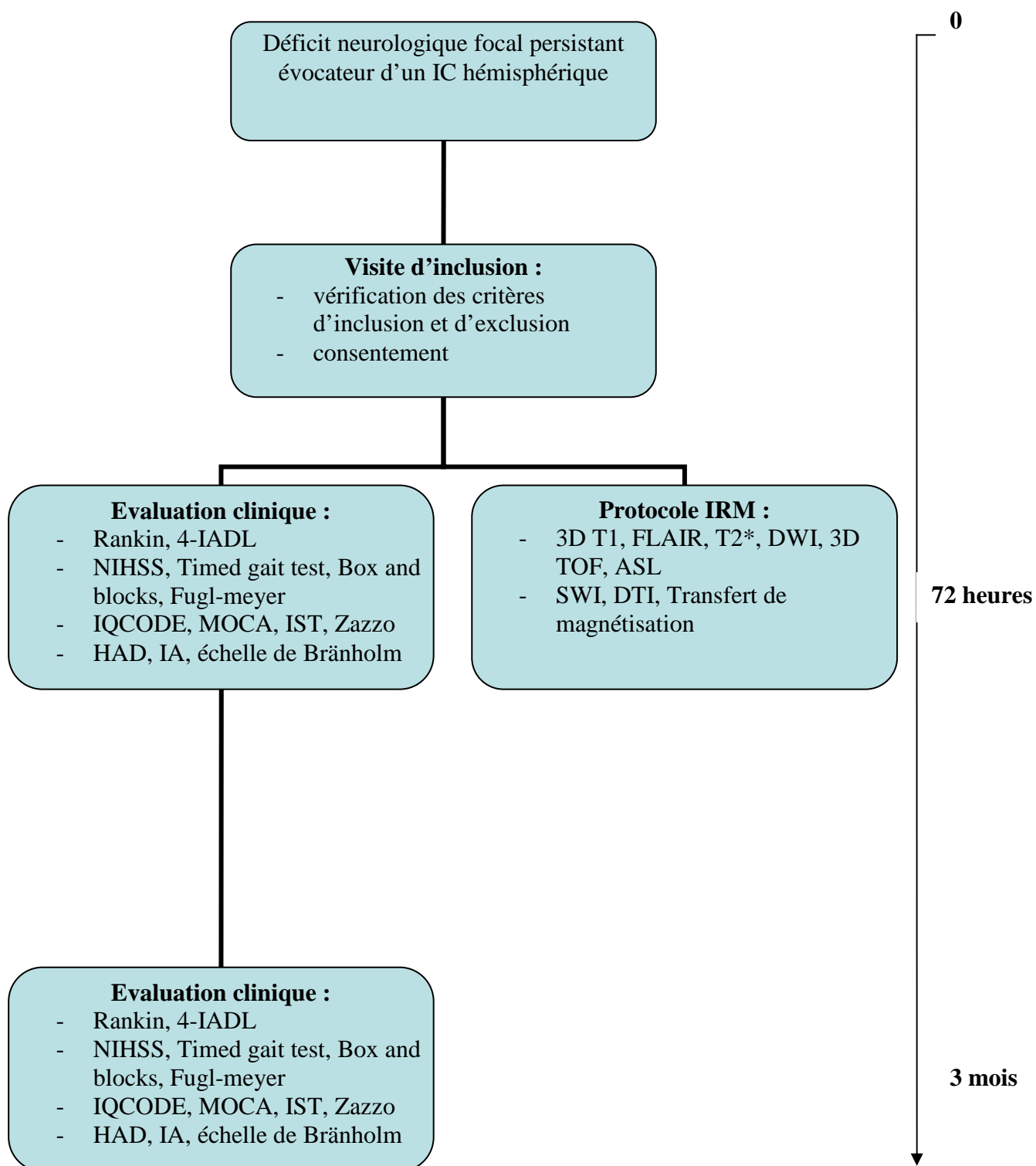
Figure 13. Classification visuelle de l'atrophie hippocampique

Selon Scheltens et al (108)

6/ L'angiostanner initial a permis de déterminer la présence d'une occlusion ou sténose carotidienne de plus de 50%, et la présence d'une occlusion artérielle initiale du polygone de Willis. Le TOF réalisé sur l'IRM a permis de déterminer si l'occlusion artérielle du polygone de Willis était persistante ou non, soit la recanalisation.

Le schéma d'étude est résumé dans la Figure 14.

Figure 14. Schéma d'étude



3.7. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par le biostatisticien de l'USM (Unité de Soutien Méthodologique) du CHU de la Réunion, M. Cyril FERDYNUS.

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages, les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne, écart type, ou médiane et 25^{ème} et 75^{ème} percentiles si la distribution était trop éloignée de la loi normale.

L'analyse statistique des données quantitatives a été effectuée par le test de Mann et Whitney ou analyse de variance, après vérification des conditions d'application. Les comparaisons de pourcentages ont été effectuées par les tests du Chi2 de Pearson et du test exact de Fisher selon les conditions d'applications.

Le groupe « hypoperfusion » correspondait aux patients qui avaient des valeurs de CBF plus basses dans la zone infarctée, que dans la zone symétrique à l'IC (zone infarctée – zone symétrique < 0), et le groupe « hyperperfusion » correspondait aux patients qui avaient des valeurs de CBF plus élevées dans la zone infarctée que dans la zone symétrique (zone infarctée – zone symétrique > 0).

Les CBF ont été calculés en moyennes et écarts-type dans les zones infarctées, les zones symétriques (« miroir »), les zones de pénombre, avec estimation du pourcentage de différence entre zones infarctée et symétrique d'une part, zone infarctée et pénombre, d'autre part. La perméabilité du polygone de Willis sur l'angioscanner et le TOF, et des carotides sur l'angioscanner a été prise en compte. Les CBF régionaux (frontal, temporal, occipital) ont été comparés selon la région et la latéralité, avec contrôle de l'âge, du sexe, du taux d'hémoglobine, d'hématocrite et de plaquettes, et selon la sévérité des lésions sous-jacentes à l'IC.

Les analyses ci-dessous ont été réalisées :

- a) Dans le groupe Hypoperfusion, la présence d'une pénombre a été corrélée aux scores cliniques (Rankin, IADL, NIHSS, Timed gait test, Box and blocks, Fugl-meyer, MOCA, IST, Zazzo, HAD, IA, et échelle de Bränholm) de zéro et trois mois par calcul des moyennes et écarts-types.
- b) L'évolution des scores cliniques entre zéro et trois mois a été évaluée à l'aide du test des rangs signés.

- c) Les scores cliniques de trois mois et l'évolution des scores cliniques entre zéro et trois mois ont été comparés en fonction du statut de perfusion cérébrale (hypo ou hyper) à l'aide du test de Mann et Whitney.
- d) Les caractéristiques de l'IC et les lésions sous-jacentes à l'IC (remaniement hémorragique, leucoencéphalopathie, microbleeds, lacunes, espaces de Virchow-Robin dilatés, et atrophie hippocampique) ont été corrélées au statut de perfusion cérébrale à l'aide du test de Mann et Whitney.
- e) Les moyennes de CBF dans les régions frontales, temporales, et occipitales ont été corrélées à la sévérité de la leucoencéphalopathie à l'aide du test de Mann et Whitney, en regroupant les scores de Fazekas 0 et 1 d'une part, et 2 et 3, d'autre part. La corrélation de ces régions aux nombres de microbleeds et lacunes totaux, et à la sévérité des espaces de Virchow-Robin dilatés et de l'atrophie hippocampique a été faite à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman.
- f) Les corrélations entre les scores cliniques de trois mois et leur évolution, le volume de l'IC, et les lésions sous-jacentes à l'IC ont été estimées à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman.

Toutes les hypothèses ont été testées au risque alpha de 0.05. L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel SAS 9.2 (SAS Institute Inc).

4. RESULTATS

4. Résultats

4.1. Description des sujets

Cinquante-sept patients ont été inclus. Trente-quatre (59.65%) étaient des hommes, avec un âge moyen de 68.16 ans (écart-type 13.72). Les caractéristiques globales des patients sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques globales des patients

	N = 57
Homme (%)	34 (59.65)
Age *	68.16 (13.72)
Droitier (%)	53 (92.98)
IMC *	27.43 (6.63)
FRCV	
HTA (%)	39 (68.42)
Diabète (%)	4 (7.02)
Dyslipidémie (%)	29 (50.88)
Tabac (%)	14 (24.56)
Biologie	
Hémoglobine (g/dL)*	14.44 (1.5)
Plaquettes (G/L)*	203.39 (54.14)
Hématocrite (%)*	42.78 (4.34)
INR*	1.05 (0.32)
Glycémie (mmol/L)*	6.55 (1.54)
CRP *	10.5 (27.68)
Traitement à la phase aiguë	
Antiagrégant plaquettaire (%)	35 (61.40)
Héparine curatif (%)	1 (1.75)
AVK/NACO (%)	1 (1.75)
Thrombolyse (%)	20 (35.09)
Délai entre début des symptômes et IRM (h)*	47.90 (16.22)

* Moyennes (écarts-types)

	N = 57
Etiologie (TOAST) (fréquence, %)	
Athérosclérose	7 (12.28)
Lacunaire	9 (15.79)
Cardioembolique	16 (28.07)
Autres	1 (1.75)
Indéterminée	24 (42.11)

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

IMC: Indice de Masse Corporelle. NACO : Nouveaux AntiCoagulants Oraux.

Tableau 4. Evolution des scores cliniques entre 0 et 3 mois chez l'ensemble des patients

	Différences des moyennes (écarts-types)	p
Autonomie x temps		
Rankin	1.48 (1.65)	<.0001
4- IADL	0.41 (2.05)	0.219
Moteur x temps		
NIHSS	-2.73 (2.81)	<.0001
Timed gait test (secondes)	-1.03 (4.68)	0.238
Box and blocks*		
main dominante	7.18 (14.03)	0.006
main non dominante	10.94 (14.41)	<.0001
Fugl-meyer	16.13 (33.04)	0.004
Cognitif x temps		
MOCA	1.11 (4.80)	0.173
IST	3.36 (6.85)	0.006
Zazzo : temps (secondes)	-11.33 (52.82)	0.220
nombre d'erreurs	-1.71 (4.87)	0.049
Thymique x temps		
HAD : Anxiété	-1.41 (3.66)	0.025
Dépression	-0.76 (4.65)	0.329
IA	0.89 (7.15)	0.461
Echelle de Bränholm	0.18 (6.91)	0.883

* nombre de cubes transférés d'un compartiment d'une boîte au compartiment adjacent en une minute.

L'évolution des scores cliniques chez l'ensemble des patients est résumée dans le Tableau 4. De façon globale, le Rankin a augmenté significativement entre zéro et trois mois, mais le Rankin initial était un Rankin « pré-stroke », à zéro pour tous les patients selon les critères d'inclusion. Le NIHSS, le nombre d'erreurs du test des barrages de Zazzo, et l'HAD (versant anxiété) ont diminué ; le box and blocks, le Fugl-meyer, et l'IST ont augmenté. L'évolution du reste des scores n'était pas significative.

4.2. Evaluation de la faisabilité et de la validité des séquences ASL

Sur les cinquante-sept patients inclus, cinquante-deux ont eu des IRM avec séquences ASL interprétables. Le pattern de perfusion cérébrale n'a pas pu être déterminé chez cinq patients.

La première patiente était une femme âgée de 85 ans, hypertendue, avec un NIHSS initial à 9, et ayant présenté un IC d'étiologie athéromateuse dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne profonde droite thrombolysé par voie intraveineuse. L'IRM réalisée dans les suites dans le cadre du protocole avait retrouvé la persistance d'une occlusion du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne droite. Le déficit neurologique était associé à un état confusionnel n'ayant pas permis la réalisation de toute l'évaluation clinique. De même, toutes les séquences IRM n'ont pas pu être réalisées, et notamment l'ASL, dû à l'agitation de la patiente. Cette patiente est décédée d'une pneumopathie avant la nouvelle évaluation clinique de trois mois.

La deuxième patiente était une patiente de 65 ans, hypertendue, avec un NIHSS initial à 11, et ayant présenté un IC d'origine cardioembolique (fibrillation auriculaire) dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne superficielle droite, avec occlusion de la jonction M2-M3 de l'artère cérébrale moyenne droite sur l'angioscanner initial. La patiente a bénéficié d'un traitement par bolus d'antiagrégant plaquettaire à la phase aigue. L'évolution a été marquée par une transformation hémorragique de la lésion, et l'état d'agitation de la patiente n'a pas permis la finalisation du protocole d'imagerie.

La troisième patiente était une femme âgée de 84 ans, hypertendue, avec un NIHSS initial à 11, et ayant présenté un IC d'origine cardioembolique (fibrillation auriculaire) dans les territoires des artères cérébrales moyennes gauche superficielle et profonde, et cérébrale

antérieure, sans occlusion artérielle. L'état d'agitation et confusion de la patiente n'a permis de réaliser que certaines séquences IRM (FLAIR, 3D T1, T2*) ne comprenant pas l'ASL.

La quatrième patiente était une femme de 41 ans, tabagique et dyslipidémique, avec un NIHSS initial à 5, et ayant présenté un IC d'origine indéterminée dans le territoire de l'artère cérébrale postérieure gauche. Dans ce cas, le volume de l'IC n'a pas pu être calculé, et les données ASL n'ont pas pu être exploitées en rapport avec un problème technique puisque les fichiers DICOM n'étaient pas disponibles.

Le cinquième patient était un patient de 54 ans, tabagique, dyslipidémique, et hypertendu, avec un NIHSS initial à 8, et ayant présenté un IC d'origine lacunaire dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne profonde gauche. Ici aussi, les fichiers DICOM n'étaient pas disponibles.

Les cas où les données ASL n'ont pas pu être exploitées étaient donc en rapport, soit avec l'état d'agitation du patient, qui rend difficile l'interprétation, non seulement des images ASL, mais de toutes les autres séquences IRM, soit avec un manque des données (fichiers DICOM), et non en rapport avec un problème inhérent à l'ASL. L'ASL a donc été faisable dans notre étude.

De plus, les valeurs de CBF trouvées dans les zones miroirs aux IC, soit 62.68 ± 26.35 et 59.76 ± 17.80 ml/min/100g (moyennes, écarts-types) dans les groupes Hypo et Hyperperfusion, respectivement, sont concordantes avec les valeurs de la littérature dans les études réalisées sur sujets sains : 59.2 ± 6 (70) et 68 ± 5 ml/min/100g (64), ce qui apporte de la validité à nos résultats.

4.3. Facteurs de modification des paramètres ASL

Sur les cinquante-deux patients, vingt-trois avaient un pattern d'hypoperfusion, et vingt-neuf un pattern d'hyperperfusion. Les caractéristiques démographiques, cliniques, et biologiques des sujets sont résumées dans le Tableau 5. Les patients du groupe Hyperperfusion étaient plus souvent hypertendus ($p=0.045$) que ceux du groupe Hypoperfusion. Le critère hypertension était basé sur l'antécédent d'hypertension, et non sur les chiffres tensionnels avant la réalisation de l'IRM. La CRP avait tendance à être plus élevée

dans le groupe Hypoperfusion (en moyenne 17.12 (écart-type 41.99) contre 4.31 (écart-type 4.99) dans le groupe Hyperperfusion), mais cette différence n'était pas significative.

Les deux groupes étaient comparables pour les autres variables.

Tableau 5. Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de la population

	Hypoperfusion (n=23)	Hyperperfusion (n=29)	p
Homme (%)	16 (69.57)	16 (55.17)	0.592
Age *	68.87 (14)	68 (13)	0.847
Droitier (%)	20 (86.96)	28 (96.55)	0.353
IMC *	29.23 (8.82)	26.1 (3.80)	0.157
FRCV			
HTA (%)	19 (82.61)	16 (55.17)	0.045
Diabète (%)	2 (8.70)	2 (6.9)	1
Dyslipidémie (%)	13 (56.52)	14 (48.28)	0.793
Tabac (%)	5 (21.74)	7 (24.14)	1
Biologie			
Hémoglobine (g/dL)*	14.691 (1.5)	14.314 (1.58)	0.924
Plaquettes (G/L)*	199.1 (52.43)	209.31 (59.69)	0.528
Hématocrite (%)*	43.38 (3.98)	42.51 (4.93)	0.949
INR*	1.06 (0.36)	0.97 (0.09)	0.359
Glycémie (mmol/L)*	6.98 (1.64)	6.2 (1.3)	0.105
CRP *	17.12 (41.99)	4.31 (4.99)	0.094
Traitement à la phase aiguë			
Antiagrégant plaquettaire (%)	16 (69.57)	15 (51.72)	0.176
Héparine curatif (%)	1 (4.35)	0	0.491
AVK/NACO (%)	0	1 (3.45)	1
Thrombolyse (%)	6 (26.09)	13 (44.83)	0.167
Délai entre début des symptômes et IRM (h)*	51.13 (15.36)	46.30 (16.8)	0.359
Occlusion artérielle et perméabilité des TSA			
Occlusion artérielle initiale (%)	10 (43.48)	9 (31.03)	0.157
Occlusion artérielle persistante (%)	9 (39.13)	1 (3.45)	0.003
Sténose carotidienne > 50% ou occlusion (%)	5 (21.74)	1 (3.45)	0.076

* Moyennes (écarts-types)

	Hypoperfusion (n=23)	Hyperperfusion (n=29)	p
Etiologie (TOAST) (fréquence, %)			0.667
Athérosclérose	4 (17.39)	2 (6.9)	
Lacunaire	4 (17.39)	4 (13.79)	
Cardioembolique	6 (26.09)	8 (27.59)	
Autres	0	1 (3.45)	
Indéterminée	9 (39.13)	14 (48.28)	

La plupart des patients qui avaient une occlusion artérielle persistante sur le TOF et/ou une sténose carotidienne de plus de 50% ou une occlusion carotidienne, faisait partie du groupe Hypoperfusion, soit 60.87% des patients du groupe Hypoperfusion, contre 6.9% du groupe Hyperperfusion (Tableau 5). Le nombre d'occlusion artérielle initiale était similaire dans les deux groupes, mais dans le groupe Hyperperfusion, le taux de recanalisation était plus important ($p = 0.003$). Sur ces huit patients, sept ont été recanalisés après thrombolyse intraveineuse, et un a été recanalisé spontanément.

4.4. Caractéristiques des anomalies perfusionnelles issues de l'ASL

Le groupe Hypoperfusion avait des valeurs moyennes de CBF de 36.45 ± 13.15 ml/min/100g, alors que le groupe Hyperperfusion avait des valeurs moyennes de 105.98 ± 39.89 ml/min/100g dans les zones infarctées (Tableau 6). La Figure 15 illustre la grande variabilité interindividuelle des résultats obtenus.

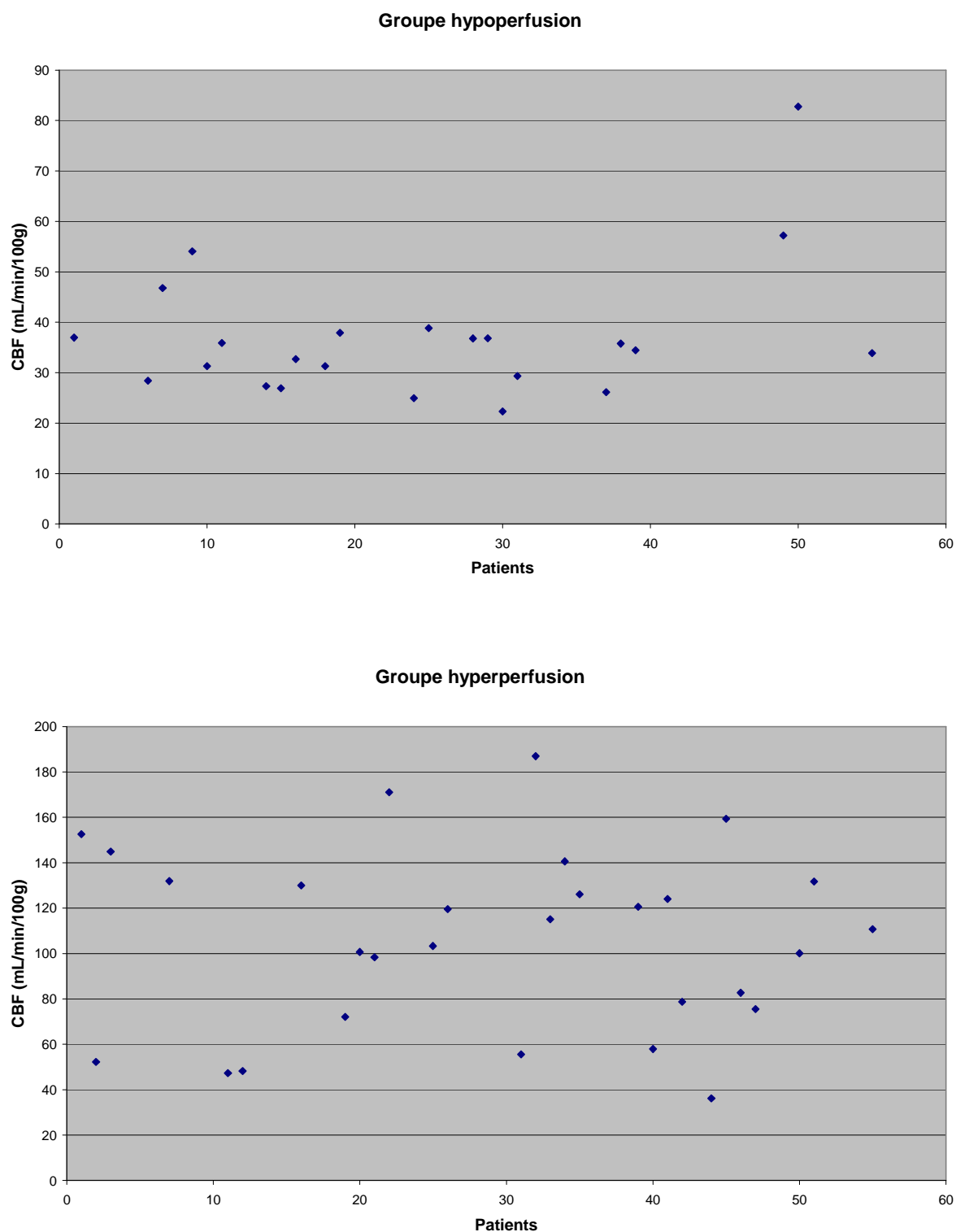
Il n'a pas été observé d'association des patterns hypo et hyperperfusion chez un même patient.

Tableau 6. Moyennes et écarts-types des CBF

	Hypoperfusion (n=23)	Hyperperfusion (n=29)
Zone infarctée*	36.45 (13.15)	105.98 (39.89)
Miroir*	62.68 (26.35)	59.76 (17.80)
% différence zone infarctée - Miroir	37.67 (15.69)	37.78 (20.69)
Pénombre (%)	13 (56.52)	0
% différence Pénombre – zone infarctée	16.35 (11.63)	0

* moyennes (écarts-types) en ml/min/100g

Figure 15. Distribution des CBF des zones infarctées dans les groupes Hypo et Hyperperfusion



Le pourcentage de différence des CBF entre les zones infarctées et les zones miroirs était similaire dans les deux groupes.

Tous les patients chez qui une zone de pénombre a été identifiée (25% des patients) faisaient partie du groupe Hypoperfusion.

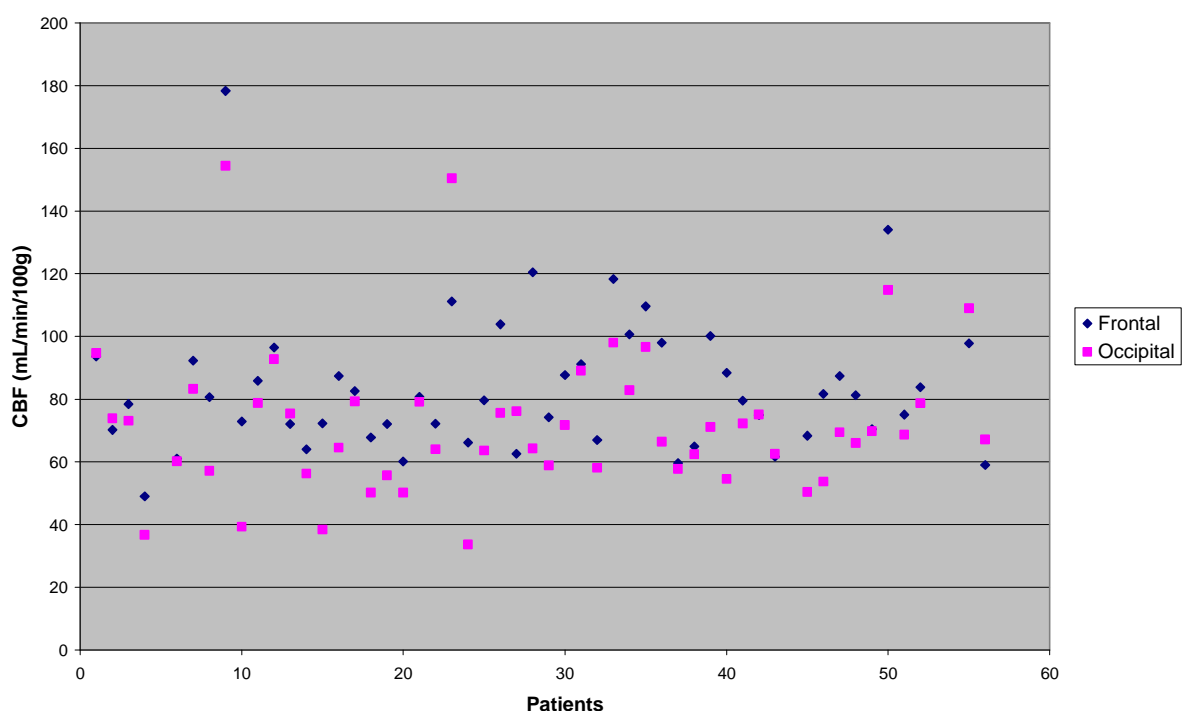
Dans les régions frontales, temporales, et occipitales hors IC, les valeurs des CBF étaient similaires entre les côtés droits et gauches (Tableau 7). Il existait un gradient antéro-postérieur, avec des CBF plus élevés dans les régions frontales que dans les régions occipitales (Figure 16). Après appariement pour l'âge, le sexe, le taux d'hémoglobine et d'hématocrite, les résultats n'étaient pas modifiés.

Tableau 7. CBF dans les régions frontales, temporales et occipitales hors IC

	Droit	Gauche	p
Frontal	83.62 (22.08)	83.90 (18.98)	0.830
Temporal	78.49 (20.41)	78.48 (16.70)	0.997
Occipital	72.04 (23.49)	69.77 (22.65)	0.103

Moyennes (écarts-types) en ml/min/100g

Figure 16. CBF dans les régions frontales et occipitales droites (hors IC)



Dans ces régions hors IC, frontales, temporales, et occipitales, les moyennes des CBF ont été corrélées à la sévérité de la LEP, au nombre de MB, de lacunes, et à la sévérité des espaces de Virchow-Robin dilatés. Etant donnée l'absence de différence entre les côtés droits et gauches, une moyenne des CBF droits et gauches a été faite pour chaque région.

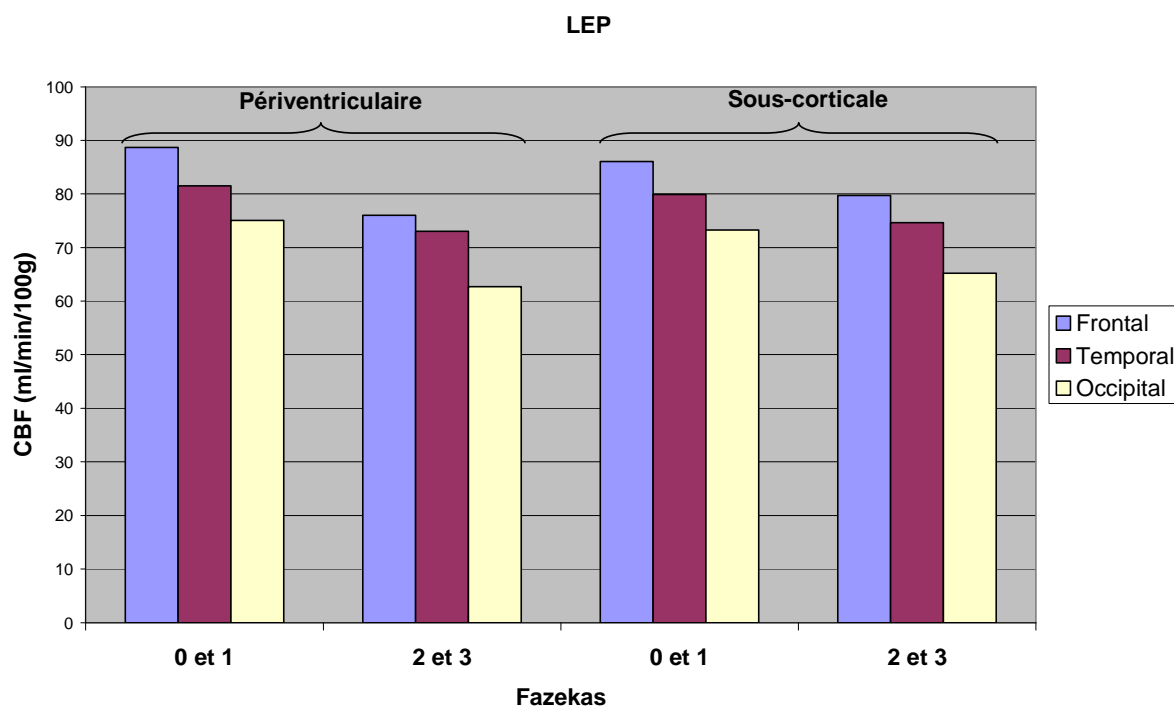
Les CBF étaient en moyenne plus bas dans ces trois régions lorsque la LEP était scorée à 2 et 3 selon Fazekas (Figure 17). Ces résultats étaient significatifs pour la LEP périventriculaire dans les régions frontales ($p = 0.005$) et temporales ($p = 0.044$) (Tableau 8).

Tableau 8. Impact de la LEP sur les régions frontales, temporales et occipitales, hors IC

	Frontal	Temporal	Occipital
Périventriculaire*			
0 - 1	88.64 (21.47)	81.41 (18)	74.84 (25.72)
2 - 3	73.97 (11.6)	72.13 (13.44)	62.8 (13.57)
p	0.005	0.044	0.127
Sous-corticale*			
0 - 1	86.04 (21.47)	79.92 (18.62)	73.28 (25.64)
2 - 3	77.5 (13.73)	73.97 (11.57)	64.24 (12.15)
p	0.202	0.235	0.320

* moyennes (écarts-types)

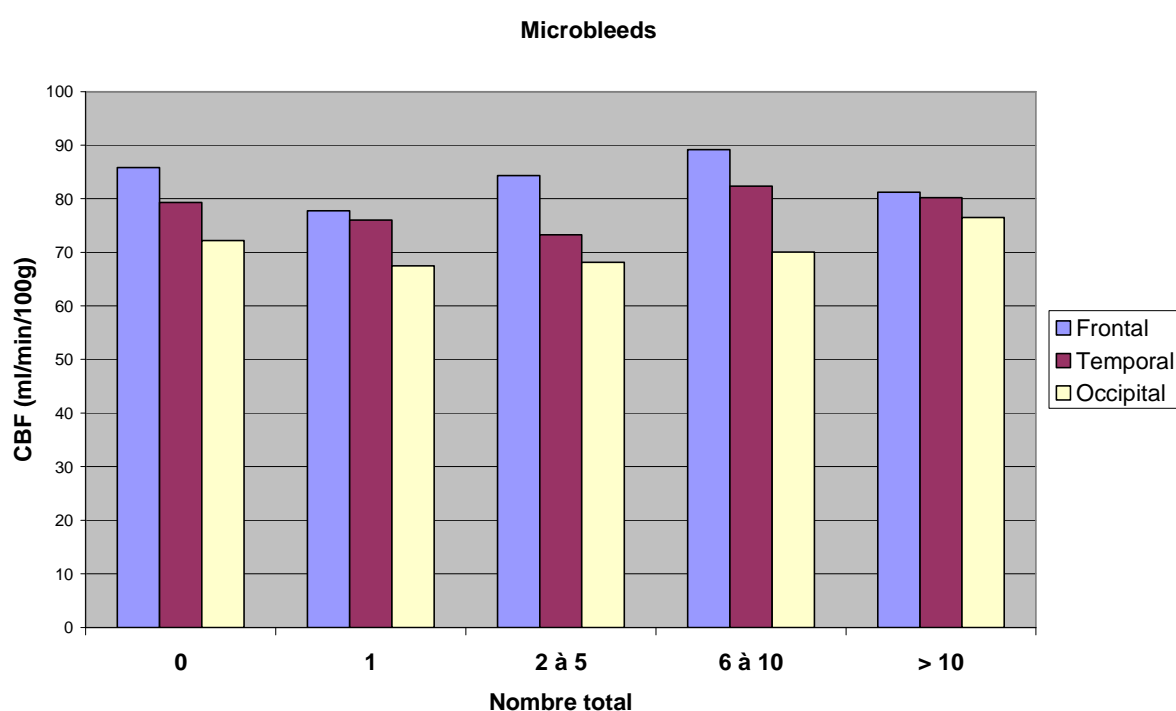
Figure 17. Moyennes des CBF dans les régions frontales, temporales, et occipitales selon la sévérité de la LEP



Il n'a pas été montré de corrélation entre le nombre de total de MB, de lacunes, la sévérité des dVr, de l'atrophie hippocampique, et les CBF régionaux hors IC.

La Figure 18 montre une tendance à la diminution des CBF entre les patients présentant zéro et un MB, mais cette tendance n'est pas poursuivie au-delà de un MB.

Figure 18. Moyennes des CBF dans les régions frontales, temporales et occipitales selon le nombre total de MB



Trois illustrations de patients sont présentées ci-dessous. Le premier représente un pattern d'hypoperfusion (Figure 19), le deuxième un pattern d'hypoperfusion avec pénombre (Figure 20), le troisième un pattern d'hyperperfusion (Figure 21).

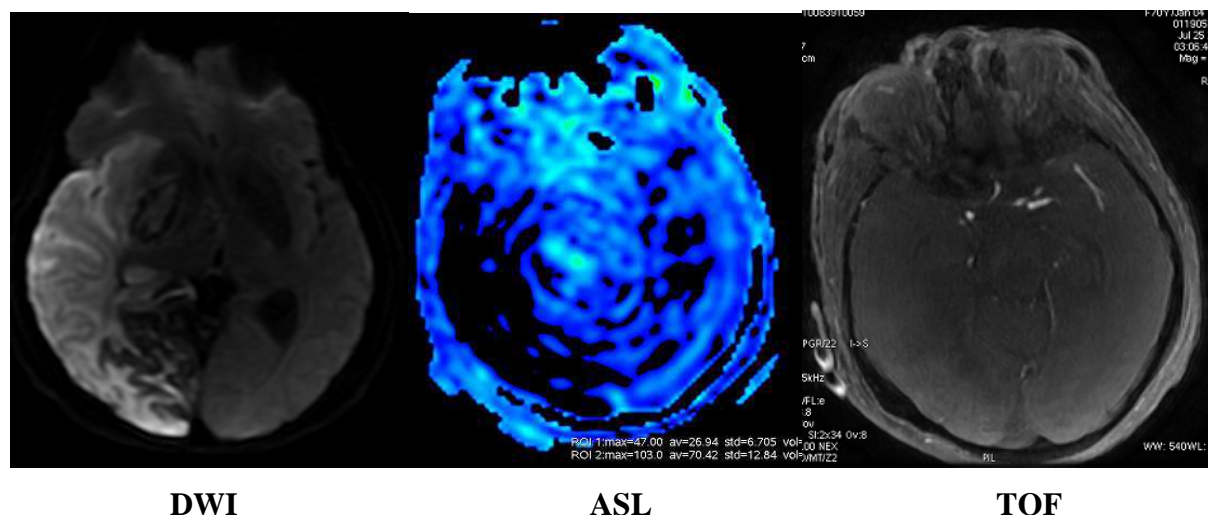


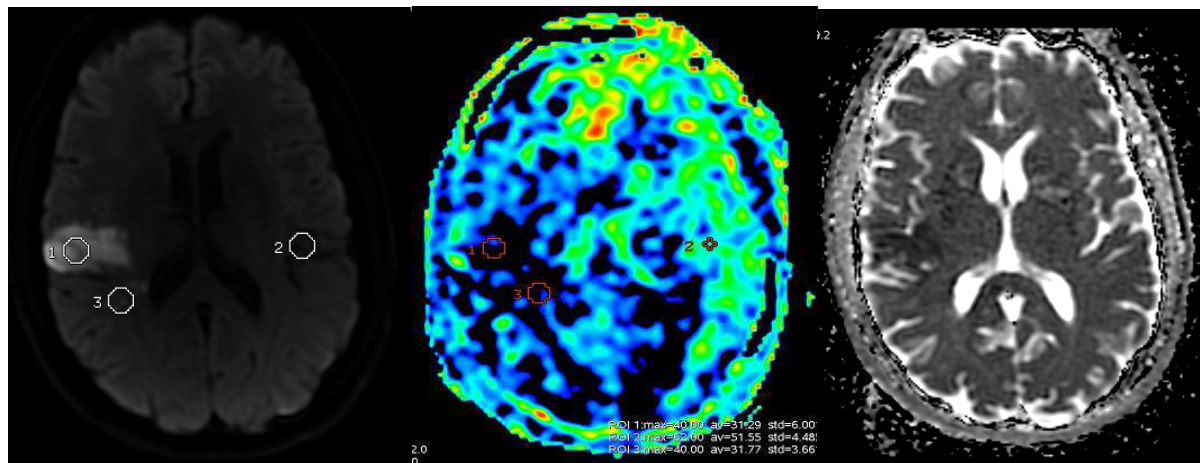
Figure 19. IC dans le territoire de l'ACM et l'ACP

(Volume : 214.737 cm³) chez une patiente de 70 ans, diabétique, dyslipidémique et hypertendue, ayant présenté une hémiparésie gauche. Elle bénéficie d'une thrombolyse intraveineuse à la phase aiguë. L'IRM cérébrale est réalisée 19h26 après le début des symptômes. L'ASL montre une nette hypoperfusion correspondant à la zone en restriction de diffusion (ROI infarctus : 26.94 ml/min/100g, ROI miroir : 70.42 ml/min/100g). Le TOF met en évidence une occlusion de la portion M1 de l'ACM et l'angioscanner une occlusion de la carotide interne droite.

Lésions associées à l'IC :

LEP péri-ventriculaire : 1, sous-corticale : 0 ; lacune : 0 ; MB : 0, dVR NGC : 1, SB : 1 ; AH : 2.

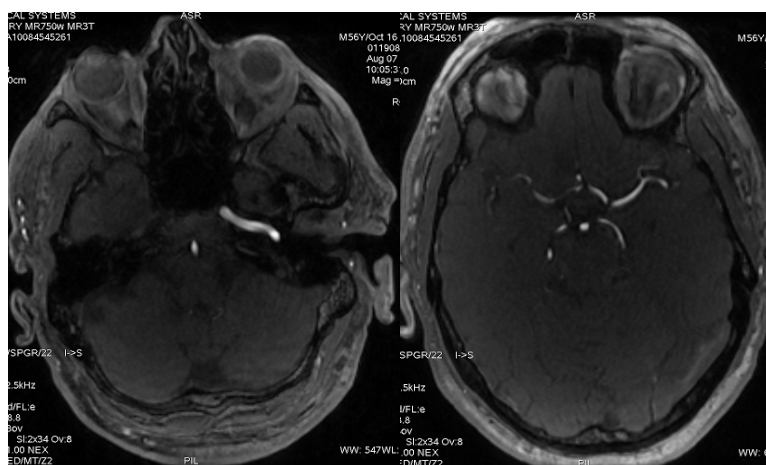
L'évolution est marquée par un remaniement hémorragique avec œdème cérébral majeur et décès de la patiente à 48 heures.



DWI

ASL

ADC



TOF

TOF

Figure 20. IC dans le territoire de l'ACM superficielle droite

(Volume : 9.88 cm³) chez un patient de 56 ans, tabagique, dyslipidémique et hypertendu, ayant présenté un déficit brachio-facial gauche. L'IRM cérébrale est réalisée 66h50 après l'ictus. L'ASL montre une hypoperfusion supérieure à la zone en restriction de diffusion, avec diminution du coefficient apparent de diffusion, qui correspond à la zone de pénombre (ROI infarctus : 31.29 ml/min/100g, ROI miroir : 51.55 ml/min/100g, ROI pénombre : 31.77 ml/min/100g). Sur le TOF, on peut voir une occlusion de la carotide interne droite et de la portion M2 de l'ACM droite. L'angiogramme retrouve l'occlusion de la carotide interne droite, ainsi qu'une sténose de la carotide interne gauche.

Lésions associées à l'IC :

LEP péri-ventriculaire et sous-corticale : 1, lacune : 0, MB : 0, dVr NGC et SB : 1, AH : 0.

Evaluation clinique initiale :

- *Autonomie* : Rankin : 0, IADL : 5.
- *Moteur* : NIHSS : 1, Timed gait test : 8.18 secondes, Box and blocks : 66 / 60 (main dominante / non dominante), Fughl-meyer : 237/242.
- *Cognitif* : IQCODE : 3.2, MOCA : 30, IST : 28/40, Zazzo : 122 secondes / 9 (temps / nombre d'erreurs).
- *Thymique* : HAD : 14 / 4 (anxiété / dépression), IA : 0, Bränholm : 47.

Evaluation clinique à trois mois :

- *Autonomie* : Rankin : 0, IADL : 4.
- *Moteur* : NIHSS : 0, Timed gait test : 7.44 secondes, Box and blocks : 60 / 60 (main dominante / non dominante), Fughl-meyer : 233/242.
- *Cognitif* : MOCA : 30, IST : 40/40, Zazzo : 58 secondes / 8 (temps / nombre d'erreurs).
- *Thymique* : HAD : 9 / 3 (anxiété / dépression), IA : 0, Bränholm : 46.

Ce patient a donc gardé une bonne autonomie, et de bons scores moteurs, mais l'état moteur initial était peu perturbé. On peut noter une amélioration de la fluence verbale, de l'attention et de la vitesse psychomotrice, de l'état thymique.

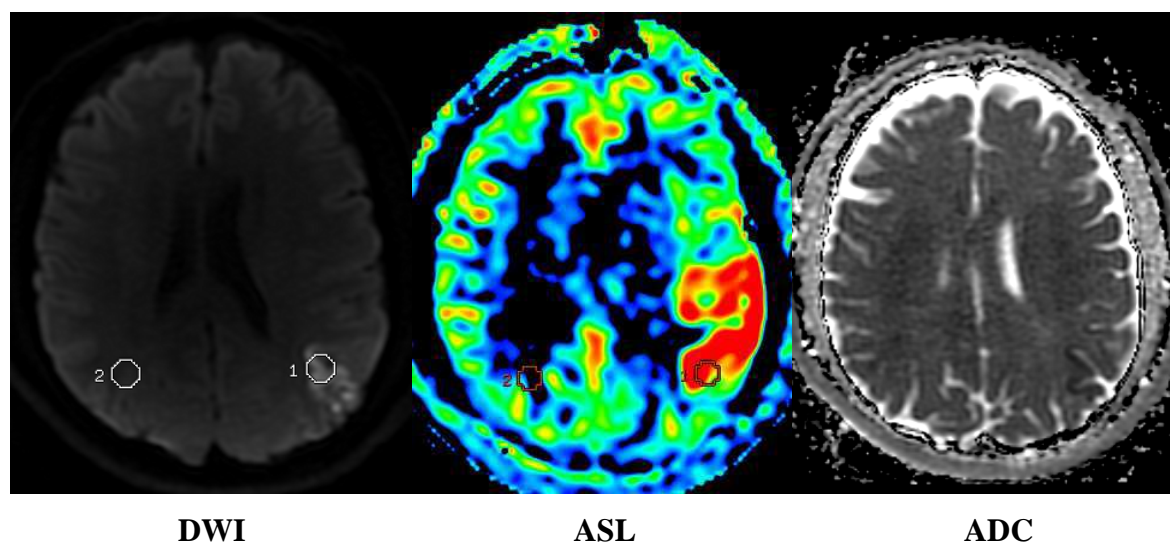


Figure 21. IC jonctionnel postérieur gauche

(Volume : 7.566 cm³) chez un patient de 57 ans, tabagique, dyslipidémique et hypertendu, ayant présenté une aphasie. L'IRM cérébrale est réalisée à 33h02 de l'ictus. L'ASL montre une hyperperfusion qui dépasse la zone en restriction de diffusion avec diminution du

coefficient apparent de diffusion (ROI infarctus : 130 ml/min/100g, ROI miroir : 47.48 ml/min/100g). Le TOF est normal, et l'angioscanner retrouve une sténose non significative de la carotide interne gauche.

Lésions associées à l'IC :

LEP péri-ventriculaire et sous-corticale : 1, lacune : 0, MB : 1 (SB lobaire), dVR NGC et SB : 1, AH : 1.

Evaluation clinique initiale :

- *Autonomie* : Rankin : 0, IADL : 5.
- *Moteur* : NIHSS : 2, Timed gait test : 10.5 secondes, Box and blocks : 60 / 69 (main dominante / non dominante), Fughl-meyer : 242/242.
- *Cognitif* : IQCODE : 3, MOCA: 24, IST: 21/40, Zazzo : 98 secondes / 0 (temps / nombre d'erreurs).
- *Thymique* : HAD : 6 / 5 (anxiété / dépression), IA : 2, Bränholm : 46.

Evaluation clinique à trois mois :

- *Autonomie* : Rankin : 1, IADL : 4.
- *Moteur* : NIHSS : 3, Timed gait test : 5.91 secondes, Box and blocks : 49 / 51 (main dominante / non dominante), Fughl-meyer : 239/242.
- *Cognitif* : MOCA: 23, IST: 22/40, Zazzo : 70 secondes / 1 (temps / nombre d'erreurs).
- *Thymique* : HAD : 8 / 2 (anxiété / dépression), IA : 0, Bränholm : 51.

On peut noter une amélioration de la vitesse motrice aux membres inférieurs, de l'attention, mais l'apparition d'un état anxieux douteux.

4.5. Association entre anomalies de perfusion et clinique

Les scores cliniques obtenus à l'évaluation de trois mois selon le pattern de perfusion cérébrale sont présentés dans le Tableau 9. Le pronostic clinique était globalement bon dans les différents domaines testés, que ce soit dans le groupe Hypo ou Hyperperfusion, sans différence significative entre les groupes, sauf pour la fluence verbale qui était significativement plus altérée dans le groupe Hypoperfusion que dans le groupe Hyperperfusion ($p = 0.041$). Les patients des deux groupes avaient tendance à avoir des scores cognitifs altérés : MOCA 21.14 ± 7.79 et 23.81 ± 5.14 dans les groupes Hypo et Hyperperfusion, respectivement. Les patients du groupe Hyperperfusion avaient tendance à avoir un meilleur pronostic fonctionnel.

Tableau 9. Association entre pattern de perfusion et évaluation clinique à trois mois

	Hypoperfusion (n=23)	Hyperperfusion (n=29)	p
Autonomie			
Rankin	2.12 (2.06)	1.26 (1.29)	0.145
4- IADL	6.5 (2.38)	5.52 (2.55)	0.075
Moteur			
NIHSS	1.21 (1.67)	1.67 (2.43)	0.676
Timed gait test (secondes)	10.34 (3.94)	9.99 (3.73)	0.774
Box and blocks			
main dominante	46.64 (12.57)	47.38 (15.66)	0.766
main non dominante	48.86 (11.79)	50.58 (11.51)	0.701
Fugl-meyer	231.57 (10.92)	217.54 (36.36)	0.206
Cognitif			
MOCA	21.14 (7.79)	23.81 (5.14)	0.377
IST	25.71 (10.25)	31.54 (6.88)	0.041
Zazzo : temps (secondes)	109.82 (67.3)	98.67 (52.34)	0.723
nombre d'erreurs	2.69 (2.78)	2.44 (3.54)	
Thymique			
HAD : Anxiété	6.92 (3.43)	6.7 (3.48)	0.861
Dépression	3.85 (2.7)	4.78 (4.77)	0.861
IA	4.62 (6.24)	4.3 (6.12)	0.755
Echelle de Bränholm	40.69 (6.49)	41.6 (6.31)	0.643

Moyennes (écarts-types)

Les résultats de l'évolution longitudinale entre zéro et trois mois des performances cliniques en fonction du pattern de perfusion cérébrale sont présentés dans le Tableau 10.

Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes Hypo et Hyperperfusion, que ce soit sur le plan de l'autonomie, le plan moteur, cognitif, ou thymique.

Tableau 10. Association entre pattern de perfusion cérébrale et évolution clinique entre zéro et trois mois

	Hypoperfusion (n=23)	Hyperperfusion (n=29)	p
Autonomie x temps			
Rankin	2.12 (2.06)	1.07 (1.21)	0.064
4- IADL	0.31 (2.06)	0.46 (2.08)	0.479
Moteur x temps			
NIHSS	-2.64 (2.82)	-2.78 (2.86)	0.823
Timed gait test (secondes)	-0.17 (1.40)	-1.40 (5.53)	0.409
Box and blocks			
main dominante	5.30 (13.69)	8 (14.40)	0.299
main non dominante	10.64 (14.97)	11.08 (14.48)	0.522
Fugl-meyer	20.21 (42.18)	13.84 (27.37)	0.671
Cognitif x temps			
MOCA	2.25 (3.41)	0.54 (5.33)	0.280
IST	4.75 (9.55)	2.67 (5.13)	0.736
Zazzo : temps (secondes)	-10.53 (55.60)	-11.66 (52.84)	0.985
nombre d'erreurs	-3 (6.25)	-1.17 (4.21)	0.192
Thymique x temps			
HAD : Anxiété	-3 (4)	-0.64 (3.30)	0.209
Dépression	-0.75 (3.39)	-0.76 (5.21)	0.731
IA	-1.91 (6.96)	2.12 (7.01)	0.09
Echelle de Bränholm	-2 (9.40)	1.08 (5.57)	0.198

Différences des moyennes (écarts-types)

Dans le groupe hypoperfusion, treize patients (56.52%) ont présenté une zone de pénombre et dix patients n'en avaient pas (43.48%). Dans le groupe Pénombre, quatre

patients (30.77%) ont bénéficié d'une thrombolyse intraveineuse à la phase aiguë, contre deux patients (20%) dans le groupe Absence de pénombre. Compte tenu du petit effectif de patients, seule une analyse descriptive des scores cliniques initiaux et à trois mois a été faite (Tableau 11), selon la présence ou non d'une zone de pénombre.

Tableau 11. Moyennes et écarts-types des scores cliniques initiaux (M0) et à trois mois (M3) des patients du groupe Hypoperfusion selon la présence ou non d'une zone de pénombre

	Pénombre (13)		Absence de pénombre (10)	
	M0	M3	M0	M3
Autonomie				
Rankin	0	0.89 (0.93)	0	2 (0.71)
IADL	5.23 (0.83)	5.22 (1.39)	6.33 (1.97)	8.8 (2.05)
Moteur				
NIHSS	7.46 (7.46)	1.33 (2.06)	5.13 (5.89)	1 (0.71)
Timed gait test (secondes)	8.91 (0.97)	8.60 (1.41)	11.77 (7.72)	13.48 (5.24)
Box and blocks*				
main dominante	45.89 (17.8)	53.22 (8.7)	25.67 (19.38)	34.8 (9.44)
main non dominante	44.2 (14.92)	56.13 (6.81)	38.83 (13.85)	36.2 (6.87)
Fugl-meyer	196.39 (52.17)	235.78 (9.19)	168.89 (77.35)	224 (10.34)
Cognitif				
MOCA	21.36 (6.31)	22.44 (8.63)	15.57 (8.42)	18.8 (6.14)
IST	25.45 (9.43)	27.22 (11.39)	26.17 (6.68)	23 (8.25)
Zazzo : temps (secondes)	103.89 (26.64)	88.86 (36.68)	134.17 (67)	157 (101.22)
nombre d'erreurs	4.78 (5.14)	2.75 (2.7)	7.17 (10.7)	3.25 (3.3)
Thymique				
HAD : Anxiété	10.08 (4.46)	6.5 (3.12)	7.33 (4.76)	7.6 (4.16)
Dépression	4.58 (2.87)	3.8 (3.06)	3.67 (2.16)	4 (2.35)
IA	6.4 (6.74)	2.63 (3.11)	3.17 (4.02)	7.8 (8.9)
Echelle de Bränholm	41.2 (7.08)	43.88 (4.61)	43 (6.04)	35.6 (6.02)

Moyennes (écarts-types)

Sur le plan de l'autonomie, le pronostic fonctionnel était meilleur dans le groupe Pénombre (Rankin à trois mois à 0.89 ± 0.93 contre 2 ± 0.71 dans le groupe Absence de pénombre). Les scores des activités instrumentales de la vie quotidienne étaient moins bons

dans le groupe Absence de pénombre à trois mois, alors qu'ils étaient proches dans le groupe Pénombre entre zéro et trois mois.

Sur le plan moteur, tous les patients ont eu une amélioration du NIHSS. Les patients du groupe Pénombre avaient une plus grande rapidité motrice aux membres inférieurs (Timed gait test) à la phase initiale, mais peu d'amélioration à trois mois. Les patients du groupe Absence de pénombre étaient plus lents que dans le groupe Pénombre à M0 (moyenne 11.77 secondes (écart-type 7.72)) et à M3 (13.48 secondes (5.24)).

Dans le groupe Pénombre, les scores de dextérité manuelle (Box and blocks) étaient meilleurs, avec une progression positive dans le temps, que ce soit sur la main dominante ou la main non dominante. Dans le groupe Absence de pénombre, la dextérité manuelle a été améliorée entre zéro et trois mois pour la main dominante, mais pas pour la main non dominante (moyenne 38.83 (écart-type 13.85) cubes en moyenne transférés d'un compartiment d'une boîte au compartiment adjacent en une minute, contre 36.2 (6.87)).

Le Fugl-meyer était plus élevé dans le groupe Pénombre, mais la progression à trois mois était plus importante dans le groupe Absence de pénombre (moyenne 168.89 (écart-type 77.35) à M0, 224 (10.34) à M3).

Sur le plan cognitif, la MOCA était plus élevée dans le groupe Pénombre (moyenne 21.36 (écart-type 6.31) à M0), mais l'amélioration à trois mois était meilleure dans le groupe Absence de pénombre (15.57 (8.42) à M0, 18.8 (6.14) à M3). La fluence verbale était meilleure à la phase initiale dans le groupe Absence de pénombre, mais une dégradation a été notée à trois mois, alors que dans le groupe Pénombre, l'IST a augmenté (25.45 (9.43) à M0, 27.22 (11.39) à M3).

L'attention testée par le test des barrages de Zazzo a été améliorée dans le groupe Pénombre. Dans le groupe Absence de pénombre, le nombre d'erreurs a diminué mais le temps mis pour effectuer le test a augmenté.

Sur le plan thymique, aucun patient n'a présenté d'état dépressif. Les patients du groupe Pénombre avaient en moyenne un score HAD d'état anxieux certain à l'évaluation initiale (moyenne 10.08 (écart-type 4.46)), qui n'était pas retrouvé à l'évaluation de trois mois (6.5 (3.12)). Concernant l'apathie, une amélioration des scores de l'IA a été notée dans le

groupe Pénombre, mais une dégradation dans le groupe Absence de pénombre (moyenne 3.17 (écart-type 4.02) à M0, 7.8 (8.9) à M3).

Les scores de satisfaction de vie (échelle de Bränholm) étaient proches dans les deux groupes. Une dégradation a été notée uniquement dans le groupe Absence de pénombre (moyenne 43 (écart-type 6.04) à M0, 35.6 (6.02) à M3).

4.6. Association entre anomalies hémodynamiques et anomalies structurales du parenchyme cérébral

Les caractéristiques de l'IC et des lésions sous-jacentes à l'IC (leucoencéphalopathie, lacunes, microbleeds, espaces de Virchow-Robin dilatés, atrophie hippocampique) sont présentées dans les [Tableau 12](#), [Tableau 13](#), [Tableau 14](#), [Tableau 15](#).

Le pourcentage de remaniement hémorragique était plus élevé dans le groupe Hyperperfusion, et les volumes des IC plus élevés dans le groupe Hypoperfusion (en moyenne 32.84 ± 56.04 contre 19.88 ± 35.18 cm³ dans le groupe Hyperperfusion). Il n'existait pas de différence significative entre les groupes Hypo et Hyperperfusion pour la latéralisation de l'IC, sa localisation, son volume, la présence d'un remaniement hémorragique ([Tableau 12](#)).

Tableau 12. Association entre anomalies de perfusion et caractéristiques de l'IC

	Hypoperfusion (n=23)	Hyperperfusion (n=29)	p
IC			
Droit (%)	13 (27.66)	16 (34.04)	0.557
Gauche (%)	17 (34)	14 (28)	0.772
ACM superficielle (%)	18 (36)	19 (38)	1
ACM profonde (%)	13 (30.23)	14 (32.56)	0.755
ACA (%)	3 (6.67)	4 (8.89)	0.7
ACP (%)	6 (14.29)	3 (7.14)	0.460
Jonctionnel antérieur (%)	3 (7.69)	1 (2.56)	0.609
Jonctionnel postérieur (%)	2 (5.13)	3 (7.69)	0.647
Remaniement hémorragique (%)	4 (9.09)	10 (22.73)	0.104
Volume (cm ³)*	32.84 (56.04)	19.88 (35.18)	0.224

* moyennes (écarts-types). ACM : territoires des artères cérébrales moyennes superficielles et profondes, ACA : artère cérébrale antérieure, ACP : artère cérébrale postérieure.

Pour la variable leucoencéphalopathie de la substance blanche péri-ventriculaire, les patients du groupe Hyperperfusion avaient plutôt des scores de Fazekas à 0 ou 1 (31.03% et 44.83% respectivement). Les patients du groupe Hypoperfusion avaient plutôt des scores de Fazekas à 1 ou 2 (47.83% et 34.78% respectivement) ($p=0.007$). Il n'y avait pas de différence entre les groupes pour l'atteinte de la substance blanche sous-corticale (Tableau 13).

Tableau 13. Association entre anomalies de perfusion et LEP

LEP (Fazekas)	Hypoperfusion (n=23)	Hyperperfusion (n=29)	p
SB péri-ventriculaire : (%)			0.007
0	0	9 (31.03)	
1	11 (47.83)	13 (44.83)	
2	8 (34.78)	3 (10.34)	
3	3 (13.04)	3 (10.34)	
SB sous-corticale : (%)			0.484
0	4 (17.39)	9 (31.03)	
1	11 (47.83)	11 (37.93)	
2	6 (26.09)	5 (17.24)	
3	1 (4.35)	2 (6.90)	

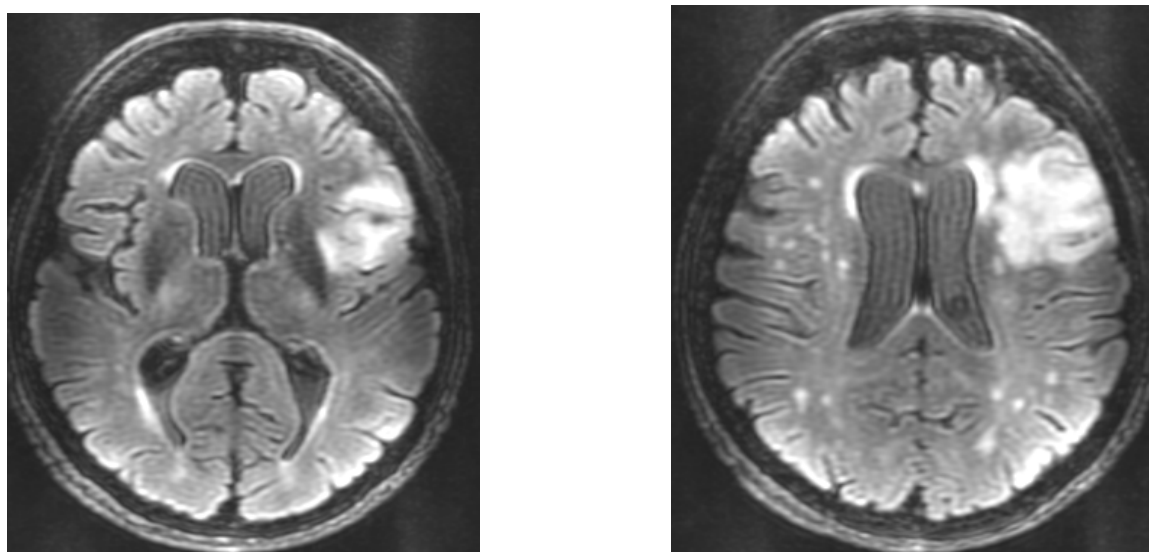


Figure 22. Exemple de leucoencéphalopathie classée stade 1 de Fazekas en péri-ventriculaire et stade 2 en sous-cortical (séquences FLAIR)

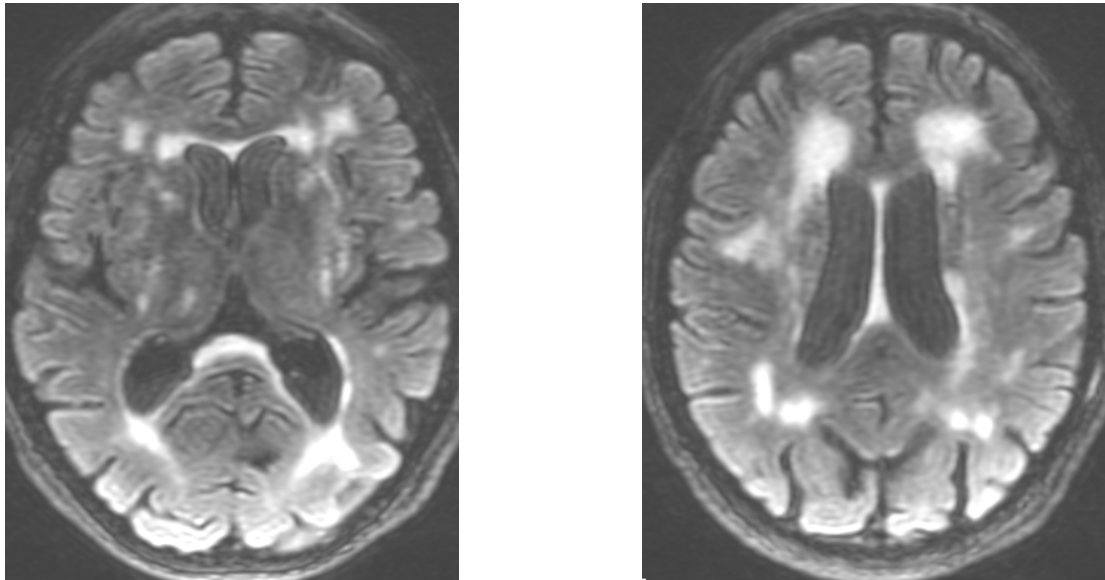


Figure 23. Exemple de leucoencéphalopathie classée stade 3 de Fazekas en péri-ventriculaire et en sous-cortical (séquences FLAIR)

Le nombre de microbleeds était significativement plus important dans le groupe Hypoperfusion ($p=0.002$). Cette différence concernait les localisations profondes et périphériques, et non la localisation infratentorielle.

Cependant, dans le groupe Hypoperfusion, un patient avait un nombre de microbleeds plus élevé que les autres, essentiellement de localisation périphérique, ce qui a pu majorer le taux de microbleeds dans le groupe Hypoperfusion (Tableau 14).

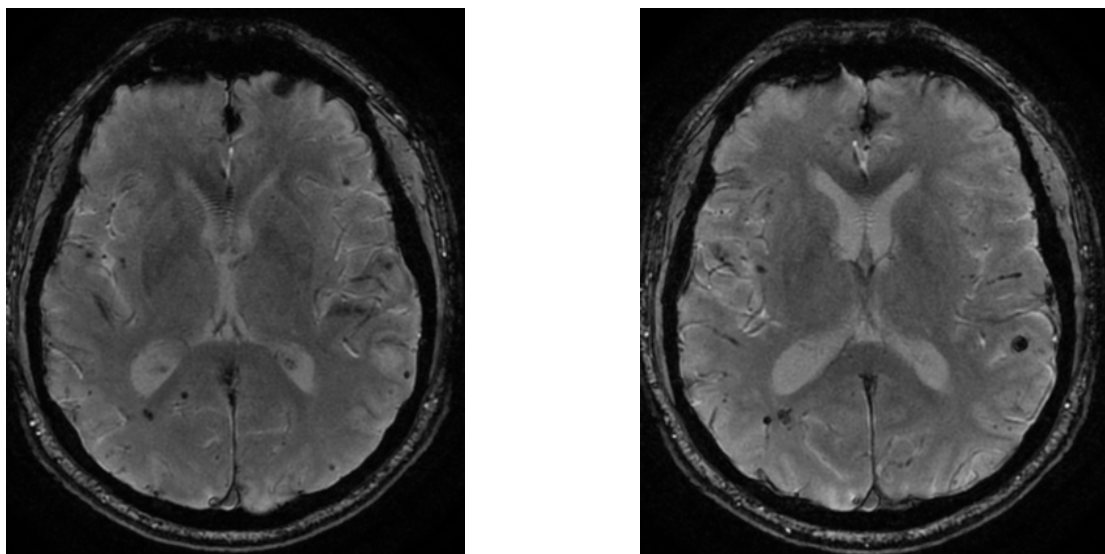


Figure 24. Microbleeds chez un patient du groupe hypoperfusion, essentiellement de localisation périphérique (séquence T2*)

Tableau 14. Association entre anomalies de perfusion et MB

MB	Hypoperfusion (n=23)	Hyperperfusion (n=29)	p
Nombre	4.04 (12.08)	0.64 (2.36)	0.002
Profonds	0.78 (1.51)	0.07 (0.26)	0.027
Périphériques	3.22 (10.82)	0.45 (2.05)	0.006
Infra-tentoriels	0.26 (1.25)	0.1 (0.41)	0.957

Moyennes (écarts-types)

Tableau 15. Association entre anomalies de perfusion et lacunes, dVR, atrophie hippocampique

	Hypoperfusion (n=23)	Hyperperfusion (n=29)	p
Lacunes			
Nombre*	1.69 (2.99)	0.86 (1.85)	0.098
Putamen (%)	9 (24.32)	1 (4)	0.067
Pallidum (%)	4 (10.81)	1 (4)	0.488
NC (%)	1 (2.7)	2 (8)	0.599
Thalamus (%)	2 (5.41)	1 (4)	0.263
SB lobaire (%)	20 (54.05)	20 (80)	0.686
Infra-tentoriels (%)	1 (2.7)	0	0.139
dVR			
NGC : 1 (%)	13 (59.09)	16 (57.14)	0.884
2 (%)	4 (18.18)	5 (17.86)	
3 (%)	5 (22.73)	6 (21.43)	
4 (%)	0	1 (3.57)	
SB : 1 (%)	15 (68.18)	18 (64.29)	0.959
2 (%)	3 (13.64)	9 (32.14)	
3 (%)	4 (18.18)	1 (3.57)	
4 (%)	0	0	
AH (Scheltens)			0.133
0 (%)	5 (22.73)	11 (37.93)	
1 (%)	8 (36.36)	12 (41.38)	
2 (%)	8 (36.36)	5 (17.24)	
3 (%)	1 (4.55)	1 (3.45)	
4 (%)	0	0	

* Moyennes (écarts-types)

SB : substance blanche, NC : noyau caudé, NGC : noyaux gris centraux.

Il n'a pas été montré de différence significative entre les deux groupes pour le nombre de lacunes et leur localisation, pour la localisation et la sévérité des espaces de Virchow-Robin dilatés, pour la sévérité de l'atrophie hippocampique (Tableau 15).

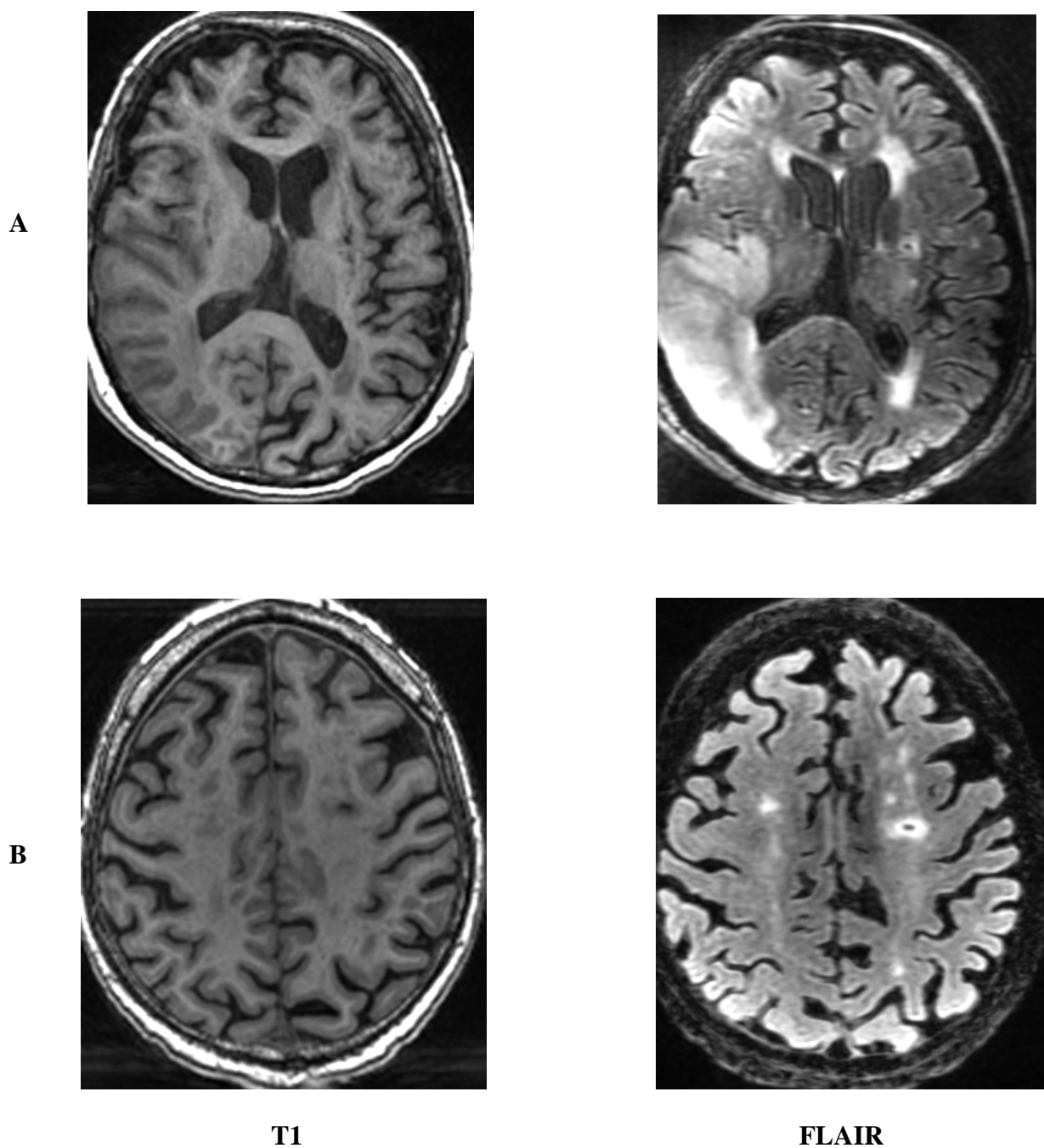


Figure 25. Exemples de lacunes du putamen (A) et de la SB lobaire (B)

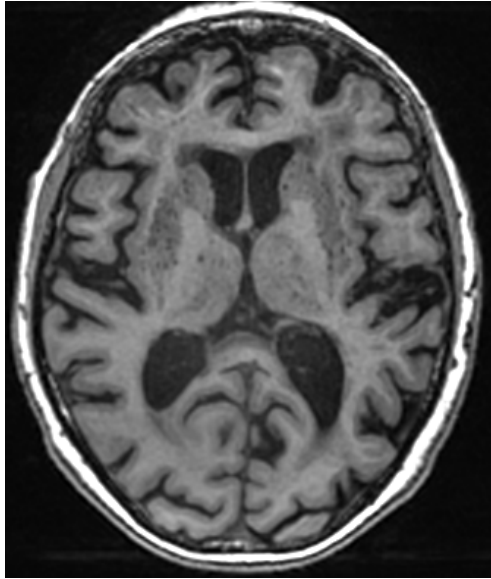
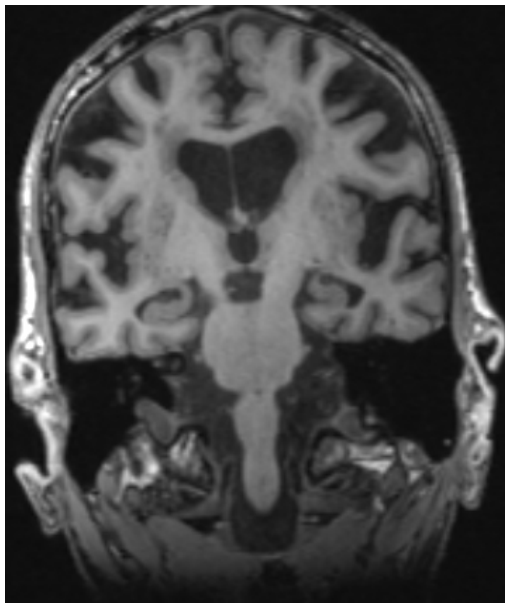
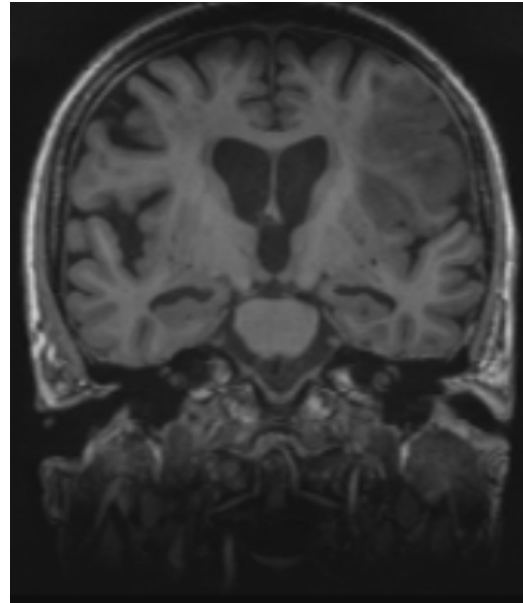


Figure 26. Aspect cribriforme des espaces de Virchow-Robin dilatés dans les noyaux gris centraux



A



B

Figure 27. Atrophie hippocampique stade 3 de Scheltens (A) et stade 2 (B)

4.7. Comparaison des lésions associées à l'IC au pronostic clinique à trois mois

Concernant la LEP, les scores cliniques à trois mois ont été comparés chez les patients ayant des scores de Fazekas stades 0 et 1 d'une part, et stades 2 et 3 d'autre part. Les résultats sont résumés dans le Tableau 16. La LEP sous-corticale avait un impact significatif dans tous les domaines testés, sauf dans l'anxiété et la dépression. L'impact de la LEP périventriculaire était moins marqué, mais également significatif dans les domaines fonctionnel (Rankin et IADL), moteur (NIHSS, Box and blocks), et cognitif (MOCA, IST). La comparaison des scores entre zéro et trois mois a montré un impact de la LEP sous-corticale sur le pronostic fonctionnel (IADL, $p = 0.022$).

Tableau 16. Comparaison de la LEP aux scores cliniques de trois mois

LEP	Périventriculaire		p	Sous-corticale		p
	0 - 1	2 - 3		0 - 1	2 - 3	
Fazekas						
Autonomie						
Rankin	1.32 (1.58)	2.08 (1.73)	0.097	1.09 (1.47)	2.82 (1.47)	0.0003
IADL	5.34 (2.44)	7.09 (2.43)	0.002	5 (1.82)	8.3 (2.83)	<.0001
Moteur						
NIHSS	-	-	NS	-	-	NS
Timed gait test (secondes)	9.28 (3.23)	12.5 (4.3)	0.013	9.53 (3.74)	12.3 (3.15)	0.015
Box and blocks*						
main dominante	51.4 (10.13)	39.4 (13.15)	0.015	51.6 (12.6)	35.8 (9.5)	0.004
main non dominante	53.6 (10.13)	40.5 (9.61)	0.002	52.7 (10.36)	41.8 (11.25)	0.014
Fugl-meyer	-	-	NS	281.8 (10.9)	209.5 (30.8)	0.016
Cognitif						
MOCA	23.9 (6.28)	20.4 (5.82)	0.059	24.8 (4.47)	17.1 (7.56)	0.003
IST	31.2 (8.56)	25.9 (7.79)	0.036	31.8 (6.7)	22.8 (10.85)	0.011
Zazzo : temps (secondes)	-	-	NS	-	-	NS
nombre d'erreurs	-	-	NS	-	-	NS
Thymique						
HAD : Anxiété	-	-	NS	-	-	NS
Dépression	-	-	NS	-	-	NS
IA	-	-	NS	3.3 (5.53)	8.56 (6.54)	0.009
Echelle de Bränholm	-	-	NS	42.17 (5.4)	36.1 (7.47)	0.045

Moyennes (écarts-types)

LEP : Leucoencéphalopathie, NS : non significatif

La sévérité de l'AH était corrélée à de moins bons scores à l'évaluation de trois mois dans les domaines fonctionnel (Rankin et IADL), moteur (Box and blocks, Fugl-meyer), cognitif global et du langage (MOCA, IST) (Tableau 17). Il n'a pas été observé de différence significative entre les scores de zéro et trois mois.

Tableau 17. Comparaison de la sévérité de l'AH aux scores cliniques de trois mois

AH	Scheltens				p
	0 (n=16)	1 (n=20)	2 (n=13)	3 (n=2)	
Autonomie					
Rankin	0.88 (0.81)	1.56 (2)	2.55 (1.69)	3	0.031
IADL	4.88 (1.2)	4.86 (1.56)	8.7 (3.09)	7	0.0007
Moteur					
NIHSS	-	-	-	-	NS
Timed gait test (secondes)	-	-	-	-	NS
Box and blocks*					
main dominante	54.5 (12.1)	49.7 (11.8)	33 (11.9)	37	0.004
main non dominante	55.6 (10.58)	50.9 (8.87)	40 (10.19)	36	0.007
Fugl-meyer	231.5 (10.14)	229.3 (25.19)	200 (46.8)	215	0.021
Cognitif					
MOCA	24.7 (7.04)	23.9 (3.43)	18.1 (5.99)	28	0.014
IST	32.7 (9.86)	29.9 (5.36)	22.8 (7.4)	34	0.007
Zazzo : temps (secondes)	-	-	-	-	NS
nombre d'erreurs	-	-	-	-	NS
Thymique					
HAD : Anxiété	-	-	-	-	NS
Dépression	-	-	-	-	NS
IA	-	-	-	-	NS
Echelle de Bränholm	-	-	-	-	NS

Moyennes (écarts-types)

AH : atrophie hippocampique

La présence d'un remaniement hémorragique était corrélée positivement à l'IA entre zéro et trois mois (différence des moyennes (écarts-types) 5.56 (7.38), p=0.015)).

Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre les scores cliniques de trois mois ou l'évolution des scores cliniques entre zéro et trois mois, et les microbleeds, les lacunes, les espaces de Virchow-Robin dilatés et le volume de l'IC (Tableau 18).

Tableau 18. Comparaison du volume de l'IC aux scores cliniques de trois mois

	Coefficient de corrélation de Spearman	p
Autonomie		
Rankin	0.09	0.574
IADL	0.09	0.581
Moteur		
NIHSS	0.02	0.883
Timed gait test (secondes)	0.05	0.757
Box and blocks*		
main dominante	-0.13	0.413
main non dominante	0.01	0.957
Fugl-meyer	0.16	0.332
Cognitif		
MOCA	-0.09	0.596
IST	-0.2	0.205
Zazzo : temps (secondes)	0.07	0.683
Thymique		
HAD : Anxiété	0.07	0.655
Dépression	-0.09	0.571
IA	0.08	0.644
Echelle de Bränholm	0.33	0.4

5. DISCUSSION

5. Discussion

5.1. ASL : faisabilité et validité de la technique

5.1.1. Faisabilité

L'ASL est une technique permettant l'analyse de la perfusion cérébrale sans l'injection de produit de contraste exogène, avec le marquage des protons de l'eau contenus dans le sang artériel. Quasiment toutes les images obtenues ici ont pu être interprétées. Les images n'ayant pas pu être interprétées n'étaient pas liées à un problème technique, mais à l'état clinique du patient (agitation, clinique précaire ne permettant pas de finaliser correctement le protocole IRM), ou à l'absence de fichier DICOM disponible. Ce qui montre que la mesure de la perfusion cérébrale après un IC entre 24 et 72 heures du début des symptômes est possible avec l'ASL au CHU de Bordeaux.

5.1.2. Validité de la technique utilisée

Une technique pCASL avec marquage pseudo-continu des spins artériels a été utilisée. Cette technique présente l'avantage, par rapport au CASL et PASL, d'être moins sensible au temps de transit artériel, aux effets de transfert d'aimantation, d'avoir une meilleure efficacité de marquage, résultant en un meilleur SNR (64,66,72).

L'utilisation d'une IRM de très haut champ magnétique à 3T a également permis une amélioration du SNR mais aussi du CNR, un allongement du T1 du sang et des tissus qui est intrinsèquement court (65,67), et un allongement du TI (70,71). Le choix d'un TI à 2525ms dans notre étude où les patients ont présenté un IC, a été fait afin de ne pas sous-estimer les CBF en rapport avec des temps de transit artériels prolongés secondaires à l'occlusion artérielle ou la présence de collatérales (67–69).

L'acquisition des images en 3D a facilité l'usage de l'impulsion de pré-saturation (pour la suppression du signal statique), et a diminué le temps d'acquisition des images (65,66). Cependant, des temps d'acquisition relativement longs de quatre minutes sont employés dans notre étude, ce qui reste un peu élevé par rapport à certaines autres techniques d'étude de la perfusion cérébrale (une minute à moins d'une minute pour la DSC MR et PCT, respectivement).

Un temps post-marquage suffisamment long de 1.5 secondes a été choisi afin de compenser l'augmentation du temps de transit artériel dans ce contexte d'IC, et de ne pas surestimer le déficit perfusionnel (65,66).

Ces différents paramètres ont permis d'optimiser le SNR de la technique.

5.1.3 Validité des CBF par rapport aux données de la littérature sur l'ASL

Deux patterns de perfusion cérébrale dans la zone infarctée ont été identifiés. Un pattern d'hypoperfusion avec des valeurs de CBF en moyenne de 36.45 (écart-type 13.15), et un pattern d'hyperperfusion avec des CBF d'en moyenne 105.98 (écart-type 17.80). La quantification des CBF en ml/min/100g dans notre étude est concordante aux données de la littérature concernant le pattern d'hypoperfusion (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) (39,67,77,111–115). Il n'a pas été trouvé de données ASL avec un pattern d'hyperperfusion après un IC. Les moyennes des CBF des zones « miroirs », soit 62.68 (écart-type 26.35) dans le groupe Hypoperfusion, et 59.76 (écart-type 17.80) dans le groupe Hyperperfusion, étaient concordantes avec les valeurs des CBF des sujets sains de la littérature (Annexe 14).

Cependant, nos sujets n'ont pas été comparés à un groupe contrôle sain. Les valeurs de CBF trouvées dans les zones symétriques à l'IC ne peuvent donc pas tout à fait être considérées comme des valeurs trouvées dans des zones saines puisque chez ces patients vasculaires, ces zones étaient dans la plupart des cas associées à d'autres lésions (leucoencéphalopathie, microbleeds, lacunes, espaces de Virchow-Robin dilatés, atrophie). Ceci a été confirmé dans notre étude par l'impact de la leucoencéphalopathie périventriculaire dans les régions frontales ($p = 0.005$) et temporales ($p = 0.044$) hors IC où les CBF étaient plus bas pour les scores de Fazekas à 2 et 3, par rapport aux scores à 0 et 1. Hendrikse et al (111) ne confirment pas cette hypothèse puisqu' en comparant les CBF de neuf sujets avec occlusion carotidienne symptomatique à ceux de onze sujets contrôles, ils n'ont pas trouvé de différence significative entre les valeurs des hémisphères controlatéraux à l'occlusion carotidienne et les valeurs des sujets contrôles. Les mesures en symétrie des IC étaient cependant plus basses que celles retrouvées dans les régions saines. L'hypothèse avancée était que la symétrie imposait le plus souvent le positionnement de la ROI dans la substance blanche. Or, le temps de perfusion de la substance blanche est plus long que celui de la substance grise, ce qui résulte en des CBF plus bas.

Par ailleurs, la différence de signal entre image marquée et image contrôle est proche du signal du bruit (69). Le bruit pouvait donc artéfacter les mesures de CBF au sein de la substance blanche.

5.1.4. Comparaison des CBF ASL aux autres techniques d'étude de la perfusion cérébrale

Alors que les chiffres de CBF sont concordants avec les données des autres études sur l'ASL, ils se révèlent être surestimés lorsqu'ils sont comparés aux résultats des études faites avec la TEP (69)(74,112). Sur un échantillon de quatorze patients ayant une occlusion carotidienne symptomatique de moins de trois mois, Bokkers et al (112) ont comparé les CBF obtenus par ASL (3T PASL) et H₂¹⁵O PET. La moyenne des CBF de la substance grise dans les territoires des ACA, ACM et ACP de l'hémisphère homolatéral à l'occlusion était de 71.8 ± 4.3 ml/min/100g avec l'ASL, et de 43.1 ± 1 ml/min/100g pour la TEP, soit 28.7 ± 3.3 ml/min/100g de plus.

Cependant, la comparaison de l'ASL aux autres techniques d'études de la perfusion cérébrale est limitée puisque chacune d'elle a ses propres erreurs de mesure (116). L'une des raisons pour laquelle la TEP sous-estime les valeurs est sa faible résolution spatiale, occasionnant des effets de volume partiel entre la substance grise, la substance blanche, et le liquide céphalo-rachidien (LCR). De même, l'ASL peut surestimer les valeurs par des effets de transfert de magnétisation, ou des effets vasculaires. La contribution du signal artériel et veineux au sein du voxel augmente les valeurs de CBF, même si la majorité du signal, pour des temps de transit artériels élevés, se trouve préférentiellement au niveau capillaire, puisque, de façon physiologique, la vitesse du flux sanguin diminue d'autant plus que le diamètre du vaisseau diminue (117) (Figure 28).

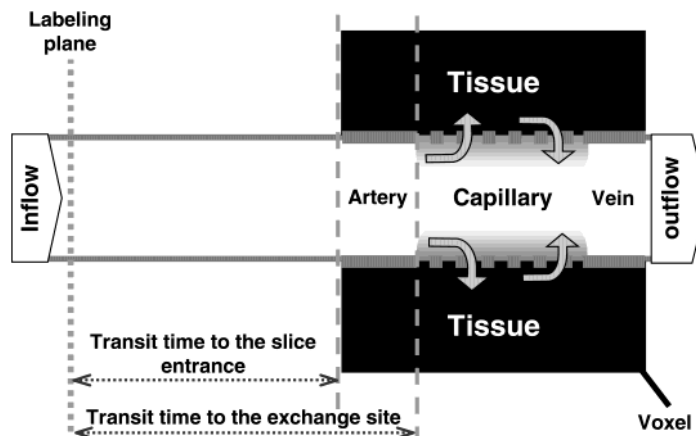


Figure 28. Circuit des spins du plan de marquage au site d'échange capillaire

Selon Barbier et al (117). Les échanges d'eau entre le compartiment vasculaire et le compartiment tissulaire se font uniquement au niveau capillaire. Un voxel comprend un contingent tissulaire, capillaire, mais aussi artériel et veineux.

Une autre différence potentielle entre ASL et $H_2^{15}O$ TEP est la contribution des capillaires au signal. Alors que le marqueur est le même (l'eau), cette contribution est négligeable pour la TEP mais peut être significative pour l'ASL (118). Ceci est dû au fait que l'eau n'est pas un marqueur qui diffuse librement au niveau de l'échangeur capillaire (119), et à la différence des temps de relaxation T1 entre le sang et le tissu (plus allongé dans le sang). La demi-vie de l'eau dans le tissu cérébral est plus longue que le temps de relaxation T1 tissulaire. Ainsi, l'espace capillaire peut contenir plus d'eau marquée que le tissu. Ce qui explique une discrète sous-estimation des CBF lorsque les débits sanguins sont élevés, et une surestimation des CBF lorsque les débits sanguins sont bas (approximativement moins de 50 ml/min/100g d'après Lawrence et al (118)). En effet, dans des conditions de débits élevés, le temps de transit capillaire est moindre, comme la restriction des échanges d'eau au niveau capillaire, ce qui entraîne une plus grande concentration de l'eau dans le tissu, et donc une potentielle sous-estimation des CBF. Au contraire, dans des conditions de bas débits, le temps de transit capillaire est plus important, comme la restriction des échanges d'eau, ce qui entraîne une plus grande concentration de l'eau dans l'espace capillaire et une surestimation des CBF (118).

Ces variations de valeurs de CBF en fonction des techniques utilisées amènent à considérer davantage le ratio entre CBF de l'IC et sa symétrie, plutôt que la valeur absolue du CBF. Hernandez et al (67) ont décrit un ratio à 0.39 entre la zone infarctée et la zone symétrique, un ratio à 0.53 entre la zone de pénombre et sa symétrie chez des patients ayant

présenté un IC. Ces résultats étaient comparables à ceux obtenus par DSC MR et ceux obtenus dans notre étude où les ratios entre zone infarctée et symétrie étaient à 0.38 que ce soit dans les groupes Hypo et Hyperperfusion.

En comparant ASL (1.5T et 3T pCASL) et DSC MR, Wang et al (115) ont trouvé une excellente concordance des interprétations pour les régions hypoperfusées en ASL, avec les TTP et MTT DSC MR. Par contre, la délimitation de la pénombre ischémique était difficile du fait de l'hétérogénéité du signal inhérent à l'ASL par son SNR relativement bas.

Bokkers et al (113) ont aussi comparé ASL (3T pCASL) et DSC MR : la détection des larges déficits perfusionnels et de la pénombre était comparable pour les deux techniques sur soixante-quatre patients. Cependant, dans sept cas, l'ASL n'avait pas détecté l'hypoperfusion révélée par DSC MR. Dans ces cas, le volume lésionnel était plus petit. Ce qui amène à penser que l'ASL peut être relativement insensible dans la détection des petites lésions. Dans notre étude, la mesure de la perfusion par ASL a pu être effectuée même pour les petites lésions avec localisation de ces-dernières grâce aux séquences pondérées en diffusion.

5.2. Facteurs de variation de la perfusion cérébrale

5.2.1. Variabilité interindividuelle, selon la région, et selon le côté

Une grande variabilité interindividuelle a été retrouvée. Si l'on considère les CBF dans les régions non infarctées frontales, temporales, et occipitales, les CBF à droite ont été mesurés à 83.62 ± 22.08 , 78.49 ± 20.41 , 72.04 ± 23.49 ml/min/100g, respectivement. Il n'a pas été noté de différence majeure entre les côtés droits et gauches. Mais un gradient antéro-postérieur a été observé avec des CBF plus élevés en frontal qu'en occipital.

Cette variabilité interindividuelle a aussi été décrite par Parkes et al (116). Sur leurs trente-quatre sujets sains, et avec une technique 1.5T CASL, la perfusion antérieure était plus élevée que la perfusion postérieure de façon significative de 2.3%, ce qui est concordant avec le gradient antéro-postérieur observé dans notre étude, et qui peut donc représenter un critère de validité de la méthode d'analyse. Il n'y avait pas de différence entre les côtés droit et gauche. Les auteurs concluaient que, dans un cerveau normal, on pouvait s'attendre à ce que la mesure de la perfusion soit dans les 10% de la valeur du côté opposé, avec un intervalle de confiance de 95% (116).

Cette variabilité interindividuelle dans les régions non infarctées, mais aussi dans les zones infarctées, amène à penser qu'il vaut mieux considérer le ratio de différence entre les régions d'intérêt plutôt que leurs valeurs absolues, comme énoncé dans le chapitre précédent pour les différentes techniques d'étude de la perfusion cérébrale.

5.2.2. Variabilité selon la présence d'une occlusion artérielle

Dans notre étude, la plupart des patients ayant une occlusion artérielle persistante sur le TOF, une sténose carotidienne de plus de 50% ou une occlusion carotidienne, était dans le groupe Hypoperfusion. 39.13% des patients du groupe Hypoperfusion avaient une occlusion sur le TOF contre 3.45% dans le groupe Hyperperfusion ($p = 0.003$), ce qui est, par ailleurs, un critère de validité interne des résultats. Hendrikse et al (111) ont comparé les CBF des hémisphères homolatéraux et controlatéraux à une occlusion carotidienne chez neuf patients. Les CBF des hémisphères homolatéraux étaient plus bas (53.6 ± 20.9 ml/min/100g) que ceux en controlatéral (79.7 ± 14.7 ml/min/100g). L'altération de la perméabilité vasculaire est donc un élément qui peut orienter vers le pattern d'hypoperfusion cérébrale.

5.2.3. Variabilité selon l'hypertension artérielle

Les patients ayant un antécédent d'hypertension artérielle étaient le plus souvent dans le groupe Hypoperfusion ($p = 0.045$). Les CBF étaient significativement plus bas dans les régions frontales et temporales lorsque la LEP périventriculaire était plus sévère (88.64 ± 27.47 et 81.41 ± 18 ml/min/100g pour les scores 0 et 1 de Fazekas, contre 73.97 ± 11.6 et 72.13 ± 13.44 ml/min/100g pour les scores 2 et 3, dans les régions frontales et temporales, respectivement). La LEP étant un marqueur de l'hypertension artérielle, par l'artériosclérose des petites artères perforantes, ces résultats suggèrent une atteinte de la microcirculation cérébrale par la LEP. Ces données sont en accord avec la littérature. Hatazawa et al (120), dans une étude TEP, ont trouvé des CBF plus bas dans la substance blanche et les noyaux gris centraux chez des patients asymptomatiques avec de la LEP, par rapport à ceux sans LEP. Des résultats similaires ont été apportés par Brickman et al (121) chez dix-sept sujets âgés sains, avec la méthode CASL. L'hypertension artérielle pourrait donc contribuer à l'hypoperfusion cérébrale par l'altération de la microcirculation.

5.2.4. Variabilité selon la CRP

Une tendance à l'augmentation de la CRP (protéine C réactive) a été observée dans le groupe Hypoperfusion par rapport au groupe Hyperperfusion (17.12 ± 41.99 et 4.31 ± 4.99 dans les groupes Hypo et Hyper, respectivement), bien que cette différence ne soit pas significative ($p = 0.094$). Ces résultats peuvent être interprétés avec les données sur le dysfonctionnement cérébral associé au sepsis, et la physiopathologie de « l'encéphalopathie associée au sepsis » (SAE : Sepsis associated encephalopathy) (122,123). En effet, il existe, au cours du sepsis, une activation microgliale en réponse à l'inflammation systémique, qui, lorsqu'elle est prolongée peut affecter négativement les autres cellules cérébrales. Le sepsis pourrait induire une activation des cellules endothéliales cérébrales, résultant en une dysfonction de la barrière hémato-encéphalique et au passage de multiples médiateurs pro et anti-inflammatoires pouvant être neurotoxiques. L'activation endothéliale induirait également une dysfonction de la microcirculation, résultant en une altération de la perfusion cérébrale. Le SAE serait aussi associé à une perte de l'autorégulation cérébrale face aux changements de pression artérielle (122). Taccone et al (123) ont étudié la perfusion cérébrale chez l'animal au cours d'un choc septique provoqué par péritonite. Le développement du choc septique était associé à une diminution de la proportion des petits vaisseaux perfusés, du nombre total de capillaires perfusés, de la densité capillaire fonctionnelle.

Ces différents résultats suggèrent une atteinte de la microcirculation cérébrale et de l'autorégulation en réponse à l'inflammation systémique.

De plus, il a été décrit que l'inflammation, par l'intermédiaire de la mesure du taux de neutrophiles et lymphocytes, avait une valeur pronostic dans un contexte d'AVC. Dans la cohorte de 868 sujets victimes d'un AVC de Gökhan et al (124), le ratio neutrophiles/lymphocytes était significativement plus élevé chez les patients décédés durant l'hospitalisation. Ce ratio était significativement plus bas dans le groupe AIT, par rapport aux IC et hématomes cérébraux.

5.2.5. Autres

Dans notre étude, les groupes Hypo et Hyperperfusion étaient comparables selon l'âge et le sexe. Ce qui n'est pas concordant avec les données de la littérature.

Les CBF pourraient varier selon l'âge. Parkes et al (116) ont calculé sur leur échantillon de trente-quatre sujets sains âgés de 20 à 67 ans, une réduction globale de 0.45% par an de la perfusion dans la substance grise. Les premières zones touchées étaient les lobes frontaux. Cette baisse pouvait s'expliquer par la perte neuronale, ainsi que par la diminution de la densité synaptique et de la taille des neurones. Mais, le vieillissement normal s'accompagnant d'atrophie cérébrale, elle pouvait aussi être majorée par des effets de volumes partiels entre la substance grise, la substance blanche, et le LCR, en rapport avec l'amincissement du cortex dû à l'atrophie. Les auteurs concluaient que l'atrophie n'était pas l'unique raison de la baisse des CBF, puisque ces résultats persistaient avec l'utilisation d'autres techniques de résolutions différentes.

Un autre facteur de variation de la perfusion cérébrale est le sexe. Chez les trente-quatre sujets sains de Parkes et al (116), les femmes avaient des valeurs significativement plus élevées de 13% que les hommes, dans la substance grise, et globalement. Les arguments expliquant cette divergence étaient des taux d'hématocrite différents, une viscosité sanguine plus importante chez les hommes, et un taux d'œstrogènes plus élevé chez les femmes. Dans notre étude, il n'a pas été observé de variation des CBF régionaux selon le sexe, les taux d'hématocrite, d'hémoglobine, et de plaquettes. Ceci pourrait s'expliquer par la modification de l'autorégulation et de la perfusion cérébrale dans le contexte d'IC, atténuant les différences entre les sexes ; mais aussi par la petite taille de notre échantillon.

D'autres éléments doivent aussi être pris en compte dans la variabilité interindividuelle des CBF, tels que les modifications du métabolisme cérébral, de l'état d'éveil du patient, des variations hormonales, de la concentration artérielle en CO₂.

5.3. Les différents patterns de perfusion cérébrale après un IC et leur corrélation au pronostic clinique

Il n'a pas été observé de différence significative de l'évolution clinique entre les patterns Hypo et Hyperperfusion entre zéro et trois mois. Cependant, une tendance à l'amélioration fonctionnelle, motrice, cognitive et thymique (pour l'anxiété et la dépression) a été notée dans les deux groupes (Tableau 10).

L'amélioration cognitive et thymique pourrait s'expliquer par une récupération progressive secondaire à une baisse initiale des scores à la phase aigüe en rapport avec le « traumatisme cérébral » de l'IC. Ceci pourrait être le témoin, chez nos patients, d'une « fragilité cognitive » antérieure à l'IC. En effet, dans la revue de Hendrie et al (125) (Cognitive and Emotional Health project, CEHP), les facteurs de mauvais pronostic cognitif étaient l'âge élevé, l'hypertension artérielle, le diabète, les AVC ou AIT, la présence d'IC ou lésions de la substance blanche sur l'imagerie cérébrale, des troubles de l'humeur, un IMC élevé. Dans notre échantillon, l'âge moyen était de 68.16 ± 13.12 ans, 68.42% des patients étaient hypertendus, l'IMC était en moyenne de 27.43 ± 6.63 , et la plupart des patients avaient de la leucoencéphalopathie à différents degrés, traduisant donc des terrains à risque de développer des troubles cognitifs.

Par ailleurs, l'amélioration des scores pourrait être en rapport avec la réorganisation neuronale qui peut se produire dans les semaines ou les mois suivants un IC, autour de la lésion et à distance, secondaire à des modifications de l'excitabilité membranaire neuronale, l'amélioration de la transmission synaptique (possiblement due à la potentialisation à long terme), la perte de l'inhibition GABAergique péri lésionnelle, et l'augmentation de l'activité glutamatergique (18).

Dans notre étude, l'évolution clinique a été corrélée au pattern de perfusion cérébrale. Trois patterns ont été caractérisés : Hypoperfusion avec Absence de pénombre, Hypoperfusion avec Pénombre, et Hyperperfusion.

5.3.1. Pattern Hypoperfusion et Absence de pénombre

Dans notre étude, 44.23% des patients avaient un pattern Hypoperfusion. Parmi eux, 43.48% n'avaient pas de zone de pénombre. Hormis des troubles du langage plus important dans le groupe Hypoperfusion (IST 25.71 ± 10.25 versus 31.54 ± 6.88 , $p = 0.041$), il n'a pas été montré d'autre corrélation statistiquement significative entre le pattern Hypoperfusion et le pronostic clinique à trois mois. Ceci pourrait s'expliquer par le long délai entre l'ictus et l'évaluation clinique, soit jusqu'à 72 heures. Dans les cas d'évaluation tardive, il est possible que les scores cliniques n'aient pas reflété l'état du patient à la phase aiguë, mais à la phase subaiguë avec déjà un début d'amélioration. Ainsi, la différence des scores entre zéro et trois mois a pu être sous-estimée. Une autre explication est le manque de certains scores cliniques, soit parce qu'ils n'ont pas pu être appliqués compte tenu du déficit neurologique (par exemple, tests cognitifs chez un patient aphasique), soit parce qu'ils n'ont pas pu être déterminés compte tenu de l'état clinique précaire du patient.

Les comparaisons des moyennes et écarts-types des scores cliniques à la phase initiale et à trois mois entre les groupes Absence de pénombre et Pénombre ont montré d'une façon générale de meilleurs scores dans le groupe Pénombre. Dans les cas où les scores étaient moins bons à M0 dans le groupe Pénombre, ces derniers devenaient soit similaires au groupe Absence de pénombre (NIHSS), soit meilleurs (IST, HAD versant anxiété, IA) à M3.

L'analyse uniquement descriptive de ces deux groupes n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative.

Par ailleurs, seuls deux patients du groupe Absence de pénombre, et quatre du groupe Pénombre ont bénéficié d'une thrombolyse intraveineuse, ce qui n'a pas permis de juger du bénéfice de la thrombolyse selon le pattern de perfusion cérébrale.

Quelques auteurs ont étudié la corrélation entre pattern de perfusion cérébrale, thrombolyse et issue clinique.

Dans l'étude prospective multicentrique DEFUSE (The Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution), Olivot et al (29) ont comparé les profils cliniques et IRM de soixante-quatorze patients avant et après traitement par thrombolyse intraveineuse instauré dans les six premières heures après le début des symptômes. Il existait une forte association entre le profil Mismatch, reperfusion précoce, et

réponse clinique favorable (33). Aucun des patients sans mismatch avec reperfusion précoce n'a eu de réponse clinique favorable.

Dans l'étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle EPITHET (The Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial) (34), les profils IRM, cliniques et fonctionnels de cent-un patients se présentant entre trois et six heures du début des symptômes ont été comparés, avant et après traitement thrombolytique par alteplase versus placebo. Dans le groupe Absence de mismatch, il n'a pas été montré de différence significative concernant l'expansion de l'IC chez les patients traités par alteplase ou placebo. Dans le groupe Mismatch, l'expansion de l'IC était moindre chez les patients traités par alteplase par rapport au placebo (35), et le taux de reperfusion était plus élevé. La reperfusion était associée à un bon devenir clinique neurologique et fonctionnel, évalué sur le NIHSS et l'échelle de Rankin modifiée.

Les résultats de ces deux études et les petits échantillons dans les groupes Absence de mismatch (onze à treize patients) ne permettent pas de conclure quant au pronostic fonctionnel de ces patients par rapport au groupe Mismatch, et au bénéfice des traitements de reperfusion.

5.3.2. Pattern Hypoperfusion et Pénombre

Une zone de pénombre a été retrouvée chez 56.52% des patients ayant un pattern Hypoperfusion. La proportion de patients ayant bénéficié d'une thrombolyse intraveineuse à la phase initiale étaient plus importante dans le groupe Pénombre (30.77% contre 20% dans le groupe Absence de pénombre).

La pénombre ischémique correspond à une zone où le débit sanguin cérébral est diminué, mais avec la préservation de l'homéostasie ionique et des potentiels électriques transmembranaires (28). Il s'agit d'une zone où le tissu est encore viable, mais à risque d'infarctus en l'absence de reperfusion. Il est communément admis que le mismatch entre PWI et DWI (PDM : Perfusion-Diffusion Mismatch) est le reflet de la pénombre ischémique. Cette définition est cependant imprécise puisque les anomalies en DWI peuvent surestimer la partie infarctueuse où l'hypoperfusion est sévère, en incluant une partie de la pénombre ; et les anomalies en PWI peuvent surestimer la pénombre en incluant des zones d'hypovolémie bénigne, non à risque. Le nombre de patients présentant ce pattern a donc pu être sous-estimé,

et celui du pattern Absence de mismatch surestimé (exemple des lésions RADAR (42)). Une autre cause potentielle de sous-estimation de ce groupe était le large intervalle de temps accepté entre le début des symptômes et le passage de l'IRM (jusqu'à 72 heures), étant donné que la proportion du pattern PDM diminue avec l'augmentation du délai de l'imagerie. Dans une étude faite chez l'animal, Chen et al (28) ont rapporté que le classique PDM ($PWI > DWI$) était présent durant les premières heures, puis évoluait vers le pattern $PWI = DWI$ pendant six à douze heures, puis vers le pattern $PWI < DWI$ jusqu'à plus de trois jours après l'ictus.

L'identification du pattern PDM serait un élément important pour la sélection des patients pouvant tirer le plus de bénéfice des traitements de reperfusion. Dans l'étude DEFUSE 2 (126), 59% des patients présentant un mismatch sur l'IRM réalisée dans les douze heures suivant l'ictus, et 57% des patients ne présentant pas de mismatch ont bénéficié d'une reperfusion sur l'IRM de contrôle après traitement endovasculaire. Cependant, le groupe Mismatch avait une réponse clinique (sur le NIHSS) et fonctionnelle (sur le Rankin) significativement meilleure par rapport au groupe sans mismatch sur l'IRM initiale. Au contraire, l'étude MR-RESCUE (127), n'a pas mis en évidence de bénéfice de la thrombectomie selon le pattern perfusionnel IRM. Mais il existait dans cette étude une prépondérance de patients avec un large volume d'IC (127,128). La persistance d'une pénombre chez nos patients (thrombolysés ou non), sur une IRM réalisée à au moins 24 heures de l'ictus pourrait suggérer la place des techniques de reperfusion au-delà des délais actuels de 4.5 heures pour la thrombolyse intraveineuse (36), et 6 heures pour la thrombolyse intra-artérielle et autre procédure endovasculaire (129). Mais, à la vue de l'étude MR-RESCUE, le choix des patients serait à faire au cas par cas avec des critères de perfusion (présence d'un mismatch ?) et de volume. Par ailleurs, ce groupe de patient pourrait être de bons candidats à de nouvelles techniques visant à augmenter le CBF, comme la stimulation du ganglion sphéno-palatin (par l'activation de l'innervation parasympathique), l'occlusion aortique partielle (augmentation du CBF par restriction du flux sanguin aortique abdominal), l'application d'une pression positive aux membres inférieurs, ou la contre-pulsion aortique (130). Ces techniques sont encore expérimentales.

Dans la plupart des cas, les patients présentant une pénombre ont eu une amélioration de leurs scores cliniques dans tous les domaines testés. Ce résultat amène à penser que la présence de ce pattern serait le marqueur d'un bon réseau de collatérales permettant une meilleure tolérance à l'occlusion artérielle avant une éventuelle recanalisation.

Existe-t-il un profil de patients pouvant orienter vers ce pattern ? Bang et al (30) ont analysé les données cliniques et IRM de deux populations géographiquement et ethniquement différentes ayant présenté un IC. Le pattern « target mismatch » était associé à des patients non diabétiques, ayant un NIHSS compris entre 7 et 12, et à des lésions en DWI de volume intermédiaire. Hormis l'occlusion des petites artères, toutes les étiologies ont été retrouvées de façon similaire. Le diabète était prédominant dans les petites lésions et les mismatch malins, et était responsable d'une perte plus rapide du mismatch. Ceci s'explique car l'hyperglycémie aiguë et au long cours favorise la production de lactate, l'occlusion des petites artères perforantes avec inefficacité de la collatéralité, perturbation de l'autorégulation cérébrale, et probablement du fonctionnement artériel global. La localisation de l'IC est aussi un élément qui pourrait orienter vers la présence d'un mismatch. Chen et al (28) ont rapporté une plus grande fréquence de « target mismatch » dans les IC corticaux, avec un meilleur devenir clinique après reperfusion, et une perte plus rapide du mismatch dans les IC touchant l'insula.

5.4. Pattern hyperperfusion

5.4.1. Recanalisation précoce

Le pattern Hyperperfusion a été identifié chez 55.77% des patients. Aucune association significative n'a été montrée entre ce pattern et l'évolution clinique, hormis des troubles du langage moins important à trois mois. Les mêmes hypothèses que pour le pattern Hypoperfusion peuvent être évoquées (long délai entre l'ictus et l'évaluation clinique, manque de certains scores ne permettant pas la comparaison entre zéro et trois mois).

Il s'agit d'un pattern fréquemment retrouvé, et qui doit être considéré comme un phénomène transitoire dont l'incidence est la plus importante à la phase aiguë de l'IC (131). Les régions hyperperfusées décrites par Marchal et al (132) étaient le plus souvent étendues au-delà de l'IC final, et à prédominance corticale, probablement en rapport avec une recanalisation artériolaire partielle. Cependant, la taille de l'IC final était basée sur les données d'un scanner réalisé à un mois, ce qui n'est pas le meilleur examen pour prédire la taille finale de l'IC (133,134). Il est donc possible que l'IC final ait été sous-estimé et que l'hyperperfusion était en périphérie de l'IC et non au-delà. Dans notre étude, l'hyperperfusion a été observée dans l'ensemble de la lésion. Cette différence pourrait s'expliquer par l'écart des délais entre l'ictus et l'évaluation de la perfusion, de 10.1 ± 4.5 heures dans l'étude de Marchal et al (132), et de 47.90 ± 16.22 heures dans notre étude. La recanalisation serait alors reflétée à différents temps.

L'étude de Marchal et al (132) a été réalisée avec la TEP, permettant une exploration de la perfusion mais aussi du métabolisme cérébral dans les conditions d'hyperperfusion. Le CBV était augmenté, traduisant une vasodilatation anormale dans l'objectif de restaurer une pression de perfusion suffisante, la fraction d'extraction en oxygène était diminuée (OEF), mais la consommation en oxygène était augmentée ($CMRO_2$) reflétant un métabolisme oxydatif dans ces zones hyperperfusées où la structure du tissu serait préservée, ce qui a amené le terme de « reperfusion nutritionnelle » par certains auteurs (135,136).

Les études conduites chez l'animal se rejoignent pour indiquer que la recirculation après une occlusion artérielle induit une hyperperfusion tissulaire dont l'intensité et la durée sont proportionnelles à la sévérité et la longueur de l'ischémie, qui peut excéder deux fois la valeur de la perfusion normale, et qui peut durer plusieurs heures (132,137).

Par ailleurs, la reperfusion peut se produire alors qu'il existe une occlusion artérielle persistante, la restauration perfusionnelle se faisant par le biais de la circulation collatérale leptoméningée (137).

Concernant le pronostic, un tel pattern de reperfusion nutritionnelle a été associé à une issue clinique et fonctionnelle favorable (135,136). Les études sur la TEP de Marchal et al (132,137) ont permis d'observer qu'une hyperperfusion focalisée présente entre la cinquième et la dix-huitième heure après le début des symptômes, sans lésion prématurément étendue et irréversible, pouvait prédire un bon pronostic tissulaire avec un IC de petite taille ou absent à un mois, et une excellente récupération clinique spontanée. Chez ce type de patients, les auteurs concluaient que les traitements de reperfusion ne seraient pas justifiés. Mais ces conclusions ne peuvent pas s'appliquer chez nos patients puisque l'évaluation de la perfusion a été faite dans une phase sub-aigüe, au-delà des délais permettant ces traitements.

5.4.2. Les lésions de reperfusion

La reperfusion peut être nutritionnelle, de bon pronostic, ou non nutritionnelle, lésionnelle. Ces lésions ont également été décrites après une ischémie myocardique (138,139). En effet, la revascularisation du myocarde peut entraîner des arythmies, le phénomène de « no-reflow », la sidération myocardique lorsque persiste une dysfonction contractile alors que le tissu est viable, l'hibernation myocardique : dysfonction chronique due à une réduction modérée de la perfusion. Les principaux médiateurs de ces lésions de reperfusion sont les radicaux libres dus à l'accumulation de dérivés de l'oxygène, l'influx de calcium intracellulaire, les neutrophiles par l'agglomération de protéines de l'inflammation dans la microcirculation responsable d'occlusion et du « no-reflow ».

Par analogie aux lésions de reperfusion du myocarde, la revascularisation cérébrale peut entraîner des phénomènes de perfusion de luxe et de « no-reflow ».

La perfusion de luxe correspond à la restauration d'un flux artériel à un moment où les dommages tissulaires irréversibles sont déjà établis (135). Les études réalisées sur la TEP décrivent un profil où le CBF est augmenté, la fraction d'extraction en oxygène et le métabolisme cérébral oxydatif sont diminués. Marchal et al (137) ont retrouvé la plupart de ces lésions au-delà de 48 heures après le début des symptômes, et jusqu'à 10 à 15 jours après. Chez l'animal, ce pattern était associé à une néovascularisation avec augmentation de la

densité capillaire et hypertrophie endothéliale, et à la persistance d'une acidose régionale et d'une glycolyse anaérobie.

Le « no-reflow » partage le même mécanisme physiopathologique que dans le myocarde, et peut être favorisé par le remaniement hémorragique et l'œdème (132,137). Il a été décrit chez l'animal et chez l'homme que les lésions de reperfusion (137) étaient associées à la transformation hémorragique, œdémateuse, inflammatoire, avec une perte neuronale partielle.

Certaines équipes s'accordent à dire que ces lésions de reperfusion cérébrale sont de mauvais pronostic, favorisant la nécrose tissulaire (132,137), d'autres qu'il n'existe pas de valeur pronostique (136).

La reperfusion peut donc être bénéfique, ou lésionnelle selon la durée de l'ischémie initiale, de l'efficacité de la reperfusion, de la qualité du réseau de collatérales. Ceci est concordant avec les données actuellement débattues du rôle de l'inflammation dans les suites d'un IC. En effet, alors qu'il était rapporté dans la littérature un effet délétère de l'inflammation après un IC dû à l'activation microgliale, à la libération de médiateurs neurotoxiques, à l'infiltration parenchymateuse de leucocytes et monocytes, il est maintenant décrit que dans certaines conditions encore mal connues, l'inflammation pourrait avoir un effet neuroprotecteur et favoriser la plasticité synaptique (140). En effet, l'activation microgliale avec la production à des taux bas de certaines cytokines, facteurs de croissance, et autres médiateurs neuromodulateurs pourrait influencer positivement la neuroplasticité.

Dans notre étude, l'évolution clinique était globalement bonne dans les deux groupes, avec altération de la fluence verbale moins importante à trois mois dans le groupe Hyperperfusion, mais avec un taux de remaniement hémorragique plus élevé dans le groupe Hyperperfusion (22.73% versus 9.09%). Il existait donc probablement une association de recanalisation précoce bénéfique chez certains patients, et de lésions de reperfusion délétères chez d'autres.

5.5. Rôle du volume de l'IC et des lésions sous-jacentes à l'IC dans le pronostic fonctionnel

5.5.1. Rôle du volume de l'IC

Les volumes des IC mesurés sur les séquences DWI entre 24 et 72 heures du début des symptômes étaient plus importants dans le groupe Hypoperfusion ($32.84 \pm 56.04 \text{ cm}^3$) que dans le groupe Hyperperfusion ($19.88 \pm 35.18 \text{ cm}^3$), mais cette différence n'était pas significative. Ceci suggèrerait que les CBF ne seraient pas les meilleurs paramètres pour estimer le volume de l'IC final. Des données divergentes sont disponibles dans la littérature. Shaefer et al (141) ont trouvé une forte corrélation entre le volume final de l'IC et la DWI, et parmi les paramètres de perfusion, le CBV était le mieux corrélé au volume de l'IC final, avec une surestimation du volume par le CBF (5,141). Cependant, l'évaluation de la perfusion était réalisée de façon précoce (en moyenne 12.3 heures pour l'étude de Shaefer et al). Des données plus récentes trouvent, au contraire, que le CBF serait mieux corrélé au volume de l'IC avec une sous-estimation de ce volume par le CBV (53,55).

Dans notre étude, il n'a pas été trouvé de corrélation entre le volume de l'IC et l'issue clinique à trois mois. Ce qui va à l'encontre de nombreuses données de la littérature (16,17,142–144). En effet, le volume final de l'IC serait un fort facteur prédictif pronostic. Zaidi et al (142) ont évalué ce volume final sur des séquences FLAIR entre trois et cinq jours après l'ictus. Les patients qui avaient un plus petit volume (en moyenne 40.4 ml versus 111.8 ml) avaient un meilleur pronostic fonctionnel à trois mois. Il n'existe pas de valeur seuil de volume au-delà de laquelle le pronostic serait plus défavorable : dans les cas où un traitement de reperfusion a été réalisé, Parsons et al (16) ont défini un cut-off à 25 cm^3 , Yoo et al (17) à 70 cm^3 .

L'évaluation du volume par Zaidi et al (142) n'avait pas été faite à la phase aigue car la lésion ischémique est dynamique à la phase initiale, et son volume peut changer selon la présence ou non d'une circulation collatérale, la pression artérielle, la reperfusion précoce, l'œdème cytotoxique (143). Le volume final de l'IC serait mal estimé sur des séquences de DWI précoces. Sibon et al (133) ont comparé cinq séquences IRM (FLAIR, 3D-T1, DWI, cartographies du ratio de transfert de magnétisation et du coefficient apparent de diffusion). La DWI réalisée entre 30 et 45 jours de l'ictus était la meilleure séquence pour la quantification du volume final de l'IC. Tourdias et al (134) ont démontré que le volume final

d'un IC pouvait être prédit sur des séquences FLAIR à une semaine de l'ictus. L'absence de corrélation entre volume de l'IC et issue clinique dans notre étude pourrait donc s'expliquer par une mauvaise estimation du volume des IC sur des séquences DWI réalisée trop tôt (en moyenne 47.90 ± 16.22 heures). Pourtant Rivers et al (145), chez leurs 46 patients, n'avaient pas trouvé de différence significative entre les volumes des IC estimés sur les séquences DWI initiales et les séquences T2 de un ou trois mois.

5.5.2. Rôle du remaniement hémorragique

Le remaniement hémorragique était plus fréquent dans le groupe Hyperperfusion (22.73% contre 9.09% dans le groupe Hypoperfusion) bien qu'il n'existe pas de différence significative ($p = 0.104$), probablement en rapport avec la faiblesse de notre échantillon.

Concernant son impact sur le pronostic clinique, une association a été trouvée avec le développement de l'apathie. L'apathie trouverait son origine dans le cortex préfrontal et les noyaux gris centraux (146). La dimension émotionnelle, affective de l'apathie serait en rapport avec une atteinte du cortex orbito-frontal et des territoires limbiques des noyaux gris centraux (striatum ventral, pallidum ventral) ; la dimension cognitive référant à la difficulté à l'élaboration d'un plan de l'action serait en rapport avec une atteinte du cortex préfrontal dorsolatéral et de la partie dorsale du noyau caudé ; la dimension motrice référant à la difficulté à initier l'action serait en rapport avec une atteinte bilatérale des territoires associatifs et limbiques de la portion interne du pallidum (146). L'association remaniement hémorragique et apathie pourrait être en rapport avec une atteinte des boucles cortico-sous-corticales frontales. Dans la littérature, seule une étude de 94 patients victimes d'AVC (22 hématomes, 72 IC) montrant les hématomes comme facteur indépendant prédictif d'apathie a été trouvée (147). Dans cette étude, l'évaluation de l'apathie avait été faite au quatrième jour de l'ictus.

5.5.3. Rôle de la leucoencéphalopathie

La LEP périventriculaire était plus sévère dans le groupe Hypoperfusion, et cette sévérité était associée à des CBF plus bas dans les régions frontales et temporales hors IC, en accord avec les données de la littérature (120,121). Ce qui suggère une atteinte plus marquée de la microcirculation artériolaire avec la sévérité de la LEP périventriculaire. Cependant ces données n'ont pas été appariées à l'état de la perméabilité vasculaire, ne permettant pas

d'apprécier l'influence de cette perméabilité sur l'association LEP périventriculaire et hypoperfusion. Lorsque les scores cliniques ont été pris en compte, les patients qui avaient des stades de Fazekas 3 et 4 pour la LEP périventriculaire et sous-corticale avaient, à trois mois, des scores cliniques moins bons dans les domaines fonctionnel, moteur, cognitif et thymique (sauf pour la dépression et l'anxiété) par rapport aux patients Fazekas 0 et 1. Ce qui témoigne que la sévérité de la LEP a un impact sur le pronostic clinique global.

Plusieurs études faites sur de grands échantillons, telles que la LADIS study (85), la Rotterdam Scan study (148), la SMART-Medea study (Second Manifestations of Arterial Disease-Memory, Depression and Aging) (19) ont évalué l'impact des lésions de la maladie des petites artères cérébrales sur la clinique. Toutes admettent l'hypothèse d'un rôle indépendant de la LEP sur le devenir clinique. Il est décrit dans la littérature que la LEP serait associée à l'atteinte des fonctions exécutives, à la démence vasculaire, la dépression vasculaire (non retrouvé dans notre étude), et aussi à des troubles de l'équilibre et de la posture (19,84–86,89,91,95,148).

5.5.4. Rôle des microbleeds

Dans notre étude, le nombre total de microbleeds était plus important dans le groupe Hypoperfusion que dans le groupe Hyperperfusion ($p = 0.002$). Lorsque l'on prend en compte la localisation des microbleeds, seuls ceux qui étaient profonds et périphériques (et non infratentoriels) étaient significativement plus importants dans le groupe Hypoperfusion. Il n'a pas été montré d'association entre microbleeds et CBF des régions hors IC. Ces résultats suggèrent, comme pour la LEP, une atteinte des artéioles de la substance blanche plus marquée dans le groupe Hypoperfusion. Cependant, ces résultats sont à prendre avec prudence pour la localisation périphérique en raison de la présence d'un patient, dans le groupe Hypoperfusion, ayant un nombre élevé de microbleeds en région périphérique. Ce patient était probablement atteint d'angiopathie amyloïde.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre microbleeds et pronostic clinique, probablement parce que notre échantillon de patients était trop petit et que le délai d'évaluation clinique de trois mois était trop court pour identifier les dysfonctions cognitives. Les données de la littérature rapportent une corrélation entre microbleeds et atteinte des fonctions cognitives (98,100,149). Poels et al (99) ont trouvé une association significative entre MB de localisation lobaire et vitesse de traitement de l'information, rapidité motrice.

Cependant, les auteurs ont discuté leurs résultats puisque les MB lobaires pourraient être en rapport avec une autre pathologie sous-jacente telle que l'angiopathie amyloïde. Tang et al (149) ont constaté que la présence de MB au niveau thalamique, et plus particulièrement dans les territoires antérieur et paramédian du thalamus, était un marqueur indépendant de survenue de labilité émotionnelle après un infarctus cérébral. Le thalamus étant connecté à des structures corticales frontales et sous-corticales, l'hypothèse du mécanisme de cette atteinte serait une mauvaise connexion des structures thalamofrontales. D'une façon plus générale, les MB entraîneraient une rupture des faisceaux cortico-sous-corticaux, à l'origine d'un syndrome de déconnexion et des troubles cognitifs (100).

Sur le plan méthodologique, la plupart des études récentes sur les MB ont employé des méthodes de détection des MB semi-automatisées, au lieu de l'évaluation visuelle utilisée dans notre étude. Ces méthodes permettraient de limiter les biais d'évaluation.

5.5.5. Rôle des lacunes

Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour le nombre et la localisation des lacunes dans les groupes Hypo et Hyperperfusion, et dans les régions hors IC. De même, il n'a pas été trouvé d'association entre lacunes et pronostic clinique.

Cette absence de différence peut s'expliquer par l'effectif trop petit de la population, rendant le nombre de patients par type de localisation (putamen, pallidum, noyau caudé, thalamus, substance blanche lobaire, infra-tentoriel) trop petit pour identifier un impact des lacunes sur la clinique. Il existerait pourtant un impact des lacunes sur les fonctions cognitives globales rapporté dans la littérature (86,91,92,95,148).

5.5.6. Rôle de l'atrophie hippocampique

Nous n'avons pas mis en évidence de relation entre atrophie hippocampique et pattern de perfusion cérébrale, mais une corrélation a été trouvée entre la sévérité de l'atrophie hippocampique et les scores fonctionnels à trois mois, certains scores moteurs (Box and blocks, Fugl-meyer), certains scores cognitifs (MOCA, IST).

Il est probable que l'atrophie hippocampique ait un impact sur le pronostic fonctionnel par l'atteinte des fonctions cognitives. En effet, une atteinte des fonctions cognitives globales a été décrite dans la littérature en association à l'atrophie temporale interne, avec atteinte des fonctions exécutives, de la mémoire, et de la vitesse psychomotrice (87,88,91). Une autre explication serait que l'atrophie hippocampique soit le reflet d'une atrophie plus globale en rapport avec une pathologie neurodégénérative diffuse qui limiterait les capacités de plasticité neuronale et ainsi de récupération fonctionnelle.

5.5.7. Rôle des espaces de Virchow-Robin dilatés

Aucune différence n'a été mise en évidence entre espaces de Virchow-Robin dilatés (nombre et localisation aux noyaux gris centraux ou à la substance blanche) et pattern de perfusion cérébrale, d'une part, et espaces de Virchow-Robin dilatés et pronostic clinique d'autre part.

Il existerait une association entre espaces de Virchow-Robin dilatés et certains domaines des fonctions cognitives (raisonnement, capacité visuo-spatiale) mais peu d'études sont disponibles sur le sujet (102–104). Les espaces de Virchow-Robin dilatés seraient un marqueur de la maladie des petites artères cérébrales, comme la LEP, les lacunes, l'atrophie.

Le peu d'études disponibles dans la littérature et le petit effectif de notre échantillon ne permettent pas de tirer des conclusions définitives quant au rôle des espaces de Virchow-Robin dilatés dans le pronostic clinique des patients victimes d'IC.

6. LIMITES

6. Limites

Une des limites de cette étude est le petit effectif de patients. Le nombre de patients inclus était suffisant pour évaluer la faisabilité de la technique ASL dans les soixante-douze premières heures suivant un IC, mais insuffisant pour évaluer l'impact du pattern de perfusion et des lésions parenchymateuses sous-jacentes à l'IC sur l'issue clinique. Ceci était plus marqué pour l'évaluation des lacunes, des espaces de Virchow-Robin, de l'atrophie hippocampique, où le nombre de patients par localisation et/ou stade de sévérité était trop petit. Mais notre étude est une analyse préliminaire du protocole « Brain Before Stroke » qui se poursuit actuellement, avec l'objectif de trois cent cinquante patients dont le tiers est déjà inclus.

Concernant les patterns de perfusion cérébrale, le groupe Hypoperfusion comprenait les patients qui avait une valeur de CBF strictement inférieure à la valeur de CBF de la zone miroir, et inversement pour le groupe Hyperperfusion. Cependant, certains patients n'avaient pas de grande différence entre les CBF des zones infarctées et des zones miroirs, et auraient pu être classés dans un troisième groupe « Normoperfusion » lorsque la valeur du CBF de la zone infarctée était considérée comme normale, puisque similaire à celle de la zone miroir. Si ce troisième groupe avait été constitué, seuls cinq patients auraient été concernés, ce qui n'aurait pas permis de réaliser d'analyse statistique.

Une autre limite s'applique à l'interprétation des données d'imagerie qui a été faite par un seul lecteur, source de potentiels biais d'interprétation. Cependant, l'étude de reproductibilité du protocole VIRAGE (Valeur prédictive des paramètres IRM à la phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral : application à la gestion des essais thérapeutiques) réalisée à Bordeaux (133) avait retrouvé une reproductibilité satisfaisante intra et interobservateur de cinq séquences IRM différentes, ce qui serait un argument de validité des interprétations.

Par ailleurs, certains scores cliniques n'ont pas pu être appliqués selon l'état clinique du patient, essentiellement lors de l'évaluation initiale, responsable d'une estimation erronée du statut clinique. Par exemple, les patients aphasiques, selon la sévérité du trouble, n'ont pas pu effectuer correctement certains items de la MOCA, l'HAD, l'inventaire d'apathie, pouvant entraîner une confusion entre trouble du langage, de la compréhension, et trouble thymique. Les patients droitiers avec déficit moteur droit n'ont pas pu effectuer correctement les tests

nécessitant l'écriture tels que la MOCA ou le test de Zazzo, pouvant surestimer la présence de troubles attentionnels, visuo-constructifs, des fonctions exécutives.

Les patients ont été inclus consécutivement, et devaient avoir un NIHSS à au moins un. Plusieurs AVC régressifs, qui ont été déficitaires pendant plus d'une heure, mais qui avaient un NIHSS à zéro au bout de quelques heures n'ont donc pas été inclus, alors que plusieurs d'entre eux avaient des lésions en restriction de diffusion sur l'IRM réalisée hors protocole. Il aurait été intéressant d'étudier la perfusion cérébrale chez ces patients.

De plus, un groupe contrôle aurait pu être constitué afin d'avoir des valeurs de CBF chez des sujets sains. Ici, chaque patient a été sa propre référence car les CBF des zones infarctées ont été comparés aux zones non infarctées miroirs de l'hémisphère controlatéral, qui n'était souvent pas complètement sain du fait de la présence de LEP, de microbleeds, de lacunes, ou d'espaces de Virchow-Robin dilatés.

7. CONCLUSION

7. Conclusion

La méthode pseudoCASL sur IRM de très haut champ magnétique, ici 3T, est applicable à l'étude de la perfusion cérébrale à la phase subaiguë d'un IC. L'ASL est une technique intéressante dans la mesure où elle ne nécessite pas d'injection de produit de contraste, et représente ainsi une alternative pour les patients insuffisants rénaux ou allergiques.

Cependant, son temps d'acquisition reste plus long que les techniques avec injection de produit de contraste, et les résultats sont hétérogènes, ne permettant pas la délimitation précise des zones pathologiques.

Bien qu'il ait été décrit dans la littérature une corrélation entre pattern de perfusion cérébrale et pronostic clinique, il n'a été mis en évidence ici qu'une altération plus marquée de la fluence verbale dans le groupe Hypoperfusion, ainsi qu'une tendance à un moins bon pronostic fonctionnel à trois mois évalué par le score de Rankin. Ces résultats sont à confirmer sur une plus grande cohorte de patients.

Le pattern de perfusion cérébrale aurait une corrélation avec les lésions parenchymateuses sous-jacentes à l'infarctus cérébral. Le groupe Hypoperfusion avait de la LEP péri-ventriculaire plus sévère, et un nombre de microbleeds profonds et périphériques plus important. De plus, l'hyperperfusion était associée à une plus grande fréquence de remaniement hémorragique. Toutes ces lésions sont donc à prendre en compte car elles peuvent donner une idée du statut de perfusion lorsque les séquences étudiant la perfusion cérébrale ne sont pas disponibles.

Par ailleurs, ces lésions associées à l'infarctus cérébral, notamment la sévérité de la LEP sous-corticale et périventriculaire, et de l'atrophie hippocampique, ont été associées à un moins bon pronostic clinique à trois mois dans divers domaines, essentiellement fonctionnel, moteur et cognitif, ce qui confirme l'importance de l'évaluation de l'ensemble du parenchyme cérébral et non seulement de la lésion causale. Ces résultats sont également à confirmer sur un plus grand échantillon de patients, avec des modèles statistiques spécifiques.

L'ASL a été utilisée ici dans le cadre d'un protocole de recherche, mais sa réalisation était devenue routinière par les manipulateurs en radiologie du CHU de Bordeaux. Son application pourrait être étendue à la phase hyperaiguë des AVC et aux AVC du réveil,

notamment chez les patients présentant une contre-indication aux produits de contraste. Ceci d'autant plus qu'elle permet l'exploration de l'ensemble du parenchyme cérébral, contrairement au scanner de perfusion. Elle pourrait également être répétée dans le temps, pour un monitoring de la perfusion cérébrale, parallèlement à l'évolution clinique.

D'autres perspectives d'utilisation de l'ASL peuvent être envisagées. Par exemple, elle pourrait permettre une extension des indications des traitements de reperfusion, comme dans les AIT avec la détection du « total mismatch » décrit par Chen et al (40), c'est-à-dire lorsqu'il existe un déficit perfusionnel sans anomalie sur les séquences pondérées en diffusion, mais avec une indication théorique de traitement de reperfusion.

8. BIBLIOGRAPHIE

8. Bibliographie

1. Norrving B, Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. *Neurology*. 15 janv 2013;80(3 Suppl 2):S5-12.
2. Bejot Y, Rouaud O, Benatru I, Fromont A, Couvreur G, Caillier M, et al. [Contribution of the Dijon Stroke Registry after 20 years of data collection]. *Rev Neurol (Paris)*. févr 2008;164(2):138-147.
3. Palm F, Urbanek C, Wolf J, Buggle F, Kleemann T, Hennerici MG, et al. Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a population-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2012;33(1):69-75.
4. Chen C, Leys D, Esquenazi A. The interaction between neuropsychological and motor deficits in patients after stroke. *Neurology*. 15 janv 2013;80(3 Suppl 2):S27-34.
5. Ueda T, Yuh WT, Taoka T. Clinical application of perfusion and diffusion MR imaging in acute ischemic stroke. *J Magn Reson Imaging JMRI*. sept 1999;10(3):305-309.
6. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Støier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: Outcome. The Copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil*. mai 1995;76(5):399-405.
7. Hendricks HT, van Limbeek J, Geurts AC, Zwarts MJ. Motor recovery after stroke: A systematic review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*. nov 2002;83(11):1629-1637.
8. Patel MD, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CDA. Cognitive Impairment after Stroke: Clinical Determinants and Its Associations with Long-Term Stroke Outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(4):700-6.
9. Hochstenbach JB, den Otter R, Mulder TW. Cognitive recovery after stroke: a 2-year follow-up. *Arch Phys Med Rehabil*. oct 2003;84(10):1499-1504.
10. Donnellan C, Hickey A, Hevey D, O'Neill D. Effect of mood symptoms on recovery one year after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(12):1288-95.
11. Hama S, Yamashita H, Shigenobu M, Watanabe A, Hiramoto K, Kurisu K, et al. Depression or apathy and functional recovery after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(10):1046-51.
12. Jørgensen HS, Reith J, Nakayama H, Kammersgaard LP, Raaschou HO, Olsen TS. What determines good recovery in patients with the most severe strokes? The Copenhagen Stroke Study. *Stroke J Cereb Circ*. oct 1999;30(10):2008-2012.
13. Calmels P, Defay C, Yvanes-Thomas M, Laporte S, Fayolle-Minon I, Béthoux F, et al. L'âge très élevé constitue-t-il un facteur pronostique du devenir après un premier accident vasculaire cérébral ? *Ann Réadaptation Médecine Phys*. déc 2005;48(9):675-681.
14. Daviet JC, Verdié-Kessler C, Stuit A, Popielarz S, Sinzakaraye A, Munoz M, et al. Facteurs prédictifs du devenir fonctionnel et du retour à domicile après un premier

- accident vasculaire cérébral hémisphérique. *Ann Réadaptation Médecine Phys.* mars 2006;49(2):49-56.
15. Meijer R, Ihnenfeldt DS, de Groot IJM, van Limbeek J, Vermeulen M, de Haan RJ. Prognostic factors for ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke. A systematic review of the literature. *Clin Rehabil.* mars 2003;17(2):119-129.
 16. Parsons MW, Christensen S, McElduff P, Levi CR, Butcher KS, De Silva DA, et al. Pretreatment diffusion- and perfusion-MR lesion volumes have a crucial influence on clinical response to stroke thrombolysis. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* juin 2010;30(6):1214-1225.
 17. Yoo AJ, Verduzco LA, Schaefer PW, Hirsch JA, Rabinov JD, González RG. MRI-based selection for intra-arterial stroke therapy: value of pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume in selecting patients with acute stroke who will benefit from early recanalization. *Stroke J Cereb Circ.* juin 2009;40(6):2046-2054.
 18. Rossini PM, Calautti C, Pauri F, Baron J-C. Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain. *Lancet Neurol.* août 2003;2(8):493-502.
 19. Grool AM, van der Graaf Y, Mali WPTM, Geerlings MI, SMART Study Group. Location of cerebrovascular and degenerative changes, depressive symptoms and cognitive functioning in later life: the SMART-Medea study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2011;82(10):1093-1100.
 20. Lee RM. Morphology of cerebral arteries. *Pharmacol Ther.* avr 1995;66(1):149-173.
 21. Del Zoppo GJ, Hallenbeck JM. Advances in the vascular pathophysiology of ischemic stroke. *Thromb Res.* 1 mai 2000;98(3):73-81.
 22. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss W-D, Sobesky J. MRI perfusion maps in acute stroke validated with 15O-water positron emission tomography. *Stroke J Cereb Circ.* mars 2010;41(3):443-449.
 23. Ito H, Kanno I, Fukuda H. Human cerebral circulation: positron emission tomography studies. *Ann Nucl Med.* avr 2005;19(2):65-74.
 24. Williams DS, Grandis DJ, Zhang W, Koretsky AP. Magnetic resonance imaging of perfusion in the isolated rat heart using spin inversion of arterial water. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med.* sept 1993;30(3):361-365.
 25. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2001;11 Suppl 1:2-8.
 26. Baron J-C. Mapping the Ischaemic Penumbra with PET: Implications for Acute Stroke Treatment. *Cerebrovasc Dis.* 1999;9(4):193-201.
 27. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* sept 1999;22(9):391-397.
 28. Chen Y, Wang DJJ, Detre JA. Comparison of arterial transit times estimated using arterial spin labeling. *Magma New York N.* avr 2012;25(2):135-144.

29. Olivot J-M, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, et al. Relationships between infarct growth, clinical outcome, and early recanalization in diffusion and perfusion imaging for understanding stroke evolution (DEFUSE). *Stroke J Cereb Circ.* août 2008;39(8):2257-2263.
30. Bang OY, Saver JL, Lee KH, Kim GM, Chung CS, Kim SJ, et al. Characteristics of patients with target magnetic resonance mismatch profile: data from two geographically and racially distinct populations. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2010;29(1):87-94.
31. Darby DG, Barber PA, Gerraty RP, Desmond PM, Yang Q, Parsons M, et al. Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI. *Stroke J Cereb Circ.* oct 1999;30(10):2043-2052.
32. Kim SJ, Seok JM, Bang OY, Kim G-M, Kim KH, Jeon P, et al. MR mismatch profiles in patients with intracranial atherosclerotic stroke: a comprehensive approach comparing stroke subtypes. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* juin 2009;29(6):1138-1145.
33. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol.* nov 2006;60(5):508-517.
34. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol.* avr 2008;7(4):299-309.
35. Nagakane Y, Christensen S, Brekenfeld C, Ma H, Churilov L, Parsons MW, et al. EPITHET: Positive Result After Reanalysis Using Baseline Diffusion-Weighted Imaging/Perfusion-Weighted Imaging Co-Registration. *Stroke J Cereb Circ.* janv 2011;42(1):59-64.
36. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* 15 mai 2010;375(9727):1695-1703.
37. Röther J, Schellinger PD, Gass A, Siebler M, Villringer A, Fiebach JB, et al. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke J Cereb Circ.* oct 2002;33(10):2438-2445.
38. Kane I, Sandercock P, Wardlaw J. Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review of the evidence to date. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2007;78(5):485-491.
39. Chen J, Licht DJ, Smith SE, Agner SC, Mason S, Wang S, et al. Arterial spin labeling perfusion MRI in pediatric arterial ischemic stroke: initial experiences. *J Magn Reson Imaging JMRI.* févr 2009;29(2):282-290.
40. Chen F, Ni Y-C. Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: An update. *World J Radiol.* 28 mars 2012;4(3):63-74.

41. Labeyrie M-A, Turc G, Hess A, Hervo P, Mas J-L, Meder J-F, et al. Diffusion lesion reversal after thrombolysis: a MR correlate of early neurological improvement. *Stroke J Cereb Circ.* nov 2012;43(11):2986-2991.
42. Olivot J-M, Mlynash M, Thijs VN, Purushotham A, Kemp S, Lansberg MG, et al. Relationships between cerebral perfusion and reversibility of acute diffusion lesions in DEFUSE: insights from RADAR. *Stroke J Cereb Circ.* mai 2009;40(5):1692-1697.
43. Latchaw RE. The roles of diffusion and perfusion MR imaging in acute stroke management. *AJNR Am J Neuroradiol.* juill 1999;20(6):957-959.
44. Alexopoulos P, Sorg C, Förchler A, Grimmer T, Skokou M, Wohlschläger A, et al. Perfusion abnormalities in mild cognitive impairment and mild dementia in Alzheimer's disease measured by pulsed arterial spin labeling MRI. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* févr 2012;262(1):69-77.
45. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry.* 15 oct 2000;48(8):813-829.
46. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbély K, Dillon WP, Eastwood JD, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J Neuroradiol J Neuroradiol.* déc 2005;32(5):294-314.
47. Carroll TJ, Teneggi V, Jobin M, Squassante L, Treyer V, Hany TF, et al. Absolute quantification of cerebral blood flow with magnetic resonance, reproducibility of the method, and comparison with H₂(15)O positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* sept 2002;22(9):1149-1156.
48. Service de neuroradiologie diagnostique et thérapeutique, centre hospitalier universitaire de Pellegrin, FRA, M S, V D. Mise au point sur l'imagerie de la perfusion cérébrale. Update on brain perfusion imaging. *Lett Neurol.* 2006;10(2):42-46.
49. Kamath A, Smith WS, Powers WJ, Cianfoni A, Chien JD, Videen T, et al. Perfusion CT compared to H₂(15)O/O(15)O PET in patients with chronic cervical carotid artery occlusion. *Neuroradiology.* sept 2008;50(9):745-751.
50. Ito H, Inoue K, Goto R, Kinomura S, Taki Y, Okada K, et al. Database of normal human cerebral blood flow measured by SPECT: I. Comparison between I-123-IMP, Tc-99m-HMPAO, and Tc-99m-ECD as referred with O-15 labeled water PET and voxel-based morphometry. *Ann Nucl Med.* févr 2006;20(2):131-138.
51. Carlson AP, Brown AM, Zager E, Uchino K, Marks MP, Robertson C, et al. Xenon-enhanced cerebral blood flow at 28% xenon provides uniquely safe access to quantitative, clinically useful cerebral blood flow information: a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol.* août 2011;32(7):1315-1320.
52. García-Bermejo P, Calleja AI, Pérez-Fernández S, Cortijo E, del Monte JM, García-Porrero M, et al. Perfusion computed tomography-guided intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke beyond 4.5 hours: a case-control study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2012;34(1):31-37.

53. Cortijo E, García-Bermejo P, Calleja AI, Pérez-Fernández S, Gómez R, Del Monte JM, et al. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke with unknown onset using CT perfusion. *Acta Neurol Scand.* 15 juill 2013;
54. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke J Cereb Circ.* avr 2006;37(4):979-985.
55. Kamalian S, Kamalian S, Maas MB, Goldmacher GV, Payabvash S, Akbar A, et al. CT cerebral blood flow maps optimally correlate with admission diffusion-weighted imaging in acute stroke but thresholds vary by postprocessing platform. *Stroke J Cereb Circ.* juill 2011;42(7):1923-1928.
56. Wintermark M, Reichhart M, Thiran J-P, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol.* avr 2002;51(4):417-432.
57. Parsons MW, Pepper EM, Chan V, Siddique S, Rajaratnam S, Bateman GA, et al. Perfusion computed tomography: prediction of final infarct extent and stroke outcome. *Ann Neurol.* nov 2005;58(5):672-679.
58. Kudo K, Terae S, Katoh C, Oka M, Shiga T, Tamaki N, et al. Quantitative cerebral blood flow measurement with dynamic perfusion CT using the vascular-pixel elimination method: comparison with H₂(15)O positron emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol.* mars 2003;24(3):419-426.
59. Campbell BCV, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, et al. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ.* oct 2012;43(10):2648-2653.
60. Donnan GA, Baron J-C, Ma H, Davis SM. Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy. *Lancet Neurol.* mars 2009;8(3):261-269.
61. Monet P, Franc J, Brasseur A, Desblache J, Saliou G, Deramond H, et al. [Arterial spin labeling: state of the art]. *J Radiol.* sept 2009;90(9 Pt 1):1031-1037.
62. Raoult H, Gauvrit J-Y, Petr J, Bannier E, Le Rumeur E, Barillot C, et al. [Innovations in functional MR imaging of the brain: arterial spin labeling and diffusion]. *J Radiol.* oct 2011;92(10):878-888.
63. Wolf RL, Detre JA. Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* juill 2007;4(3):346-359.
64. Wu W-C, Fernández-Seara M, Detre JA, Wehrli FW, Wang J. A theoretical and experimental investigation of the tagging efficiency of pseudocontinuous arterial spin labeling. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med.* nov 2007;58(5):1020-1027.

65. Detre JA, Rao H, Wang DJJ, Chen YF, Wang Z. Applications of arterial spin labeled MRI in the brain. *J Magn Reson Imaging JMRI*. mai 2012;35(5):1026-1037.
66. Fernández-Seara MA, Edlow BL, Hoang A, Wang J, Feinberg DA, Detre JA. Minimizing acquisition time of arterial spin labeling at 3T. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. juin 2008;59(6):1467-1471.
67. Hernandez DA, Bokkers RPH, Mirasol RV, Luby M, Henning EC, Merino JG, et al. Pseudocontinuous arterial spin labeling quantifies relative cerebral blood flow in acute stroke. *Stroke J Cereb Circ*. mars 2012;43(3):753-758.
68. MacIntosh BJ, Lindsay AC, Kyliantiras I, Kuker W, Günther M, Robson MD, et al. Multiple inflow pulsed arterial spin-labeling reveals delays in the arterial arrival time in minor stroke and transient ischemic attack. *AJNR Am J Neuroradiol*. nov 2010;31(10):1892-1894.
69. Donahue MJ, Lu H, Jones CK, Pekar JJ, van Zijl PCM. An account of the discrepancy between MRI and PET cerebral blood flow measures. A high-field MRI investigation. *NMR Biomed*. déc 2006;19(8):1043-1054.
70. Wang J, Alsop DC, Li L, Listerud J, Gonzalez-At JB, Schnall MD, et al. Comparison of quantitative perfusion imaging using arterial spin labeling at 1.5 and 4.0 Tesla. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. août 2002;48(2):242-254.
71. Ye FQ, Mattay VS, Jezzard P, Frank JA, Weinberger DR, McLaughlin AC. Correction for vascular artifacts in cerebral blood flow values measured by using arterial spin tagging techniques. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. févr 1997;37(2):226-235.
72. Chen Y, Wang DJJ, Detre JA. Test-retest reliability of arterial spin labeling with common labeling strategies. *J Magn Reson Imaging JMRI*. avr 2011;33(4):940-949.
73. Jahng G-H, Song E, Zhu X-P, Matson GB, Weiner MW, Schuff N. Human brain: reliability and reproducibility of pulsed arterial spin-labeling perfusion MR imaging. *Radiology*. mars 2005;234(3):909-916.
74. Ye FQ, Berman KF, Ellmore T, Esposito G, van Horn JD, Yang Y, et al. H(2)(15)O PET validation of steady-state arterial spin tagging cerebral blood flow measurements in humans. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. sept 2000;44(3):450-456.
75. Detre JA, Alsop DC, Vives LR, Maccotta L, Teener JW, Raps EC. Noninvasive MRI evaluation of cerebral blood flow in cerebrovascular disease. *Neurology*. mars 1998;50(3):633-641.
76. Brown GG, Clark C, Liu TT. Measurement of cerebral perfusion with arterial spin labeling: Part 2. Applications. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. mai 2007;13(3):526-538.
77. Chalela JA, Alsop DC, Gonzalez-Atavales JB, Maldjian JA, Kasner SE, Detre JA. Magnetic resonance perfusion imaging in acute ischemic stroke using continuous arterial spin labeling. *Stroke J Cereb Circ*. mars 2000;31(3):680-687.

78. Jones CE, Wolf RL, Detre JA, Das B, Saha PK, Wang J, et al. Structural MRI of carotid artery atherosclerotic lesion burden and characterization of hemispheric cerebral blood flow before and after carotid endarterectomy. *NMR Biomed.* avr 2006;19(2):198-208.
79. Järnum H, Steffensen EG, Knutsson L, Fründ E-T, Simonsen CW, Lundbye-Christensen S, et al. Perfusion MRI of brain tumours: a comparative study of pseudo-continuous arterial spin labelling and dynamic susceptibility contrast imaging. *Neuroradiology.* avr 2010;52(4):307-317.
80. Warmuth C, Gunther M, Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* août 2003;228(2):523-532.
81. Binnewijzend MAA, Kuijer JPA, Benedictus MR, van der Flier WM, Wink AM, Wattjes MP, et al. Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a marker for disease severity. *Radiology.* avr 2013;267(1):221-230.
82. Chao LL, Buckley ST, Kornak J, Schuff N, Madison C, Yaffe K, et al. ASL perfusion MRI predicts cognitive decline and conversion from MCI to dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* mars 2010;24(1):19-27.
83. Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci MN.* 2008;34(1):51-61.
84. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* févr 1993;43(2):250-260.
85. Poggesi A, Gouw A, van der Flier W, Pracucci G, Chabriat H, Erkinjuntti T, et al. Cerebral white matter changes are associated with abnormalities on neurological examination in non-disabled elderly: the LADIS study. *J Neurol.* avr 2013;260(4):1014-1021.
86. Jokinen H, Gouw AA, Madureira S, Ylikoski R, van Straaten ECW, van der Flier WM, et al. Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology.* 31 mai 2011;76(22):1872-1878.
87. Jokinen H, Lipsanen J, Schmidt R, Fazekas F, Gouw AA, van der Flier WM, et al. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study. *Neurology.* 29 mai 2012;78(22):1785-1792.
88. Bastos-Leite AJ, van der Flier WM, van Straaten ECW, Staekenborg SS, Scheltens P, Barkhof F. The contribution of medial temporal lobe atrophy and vascular pathology to cognitive impairment in vascular dementia. *Stroke J Cereb Circ.* déc 2007;38(12):3182-3185.
89. Teodorczuk A, Firbank MJ, Pantoni L, Poggesi A, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Relationship between baseline white-matter changes and development of late-life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study. *Psychol Med.* avr 2010;40(4):603-610.

90. Miyao S, Takano A, Teramoto J, Takahashi A. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke J Cereb Circ.* oct 1992;23(10):1434-1438.
91. Mungas D, Harvey D, Reed BR, Jagust WJ, DeCarli C, Beckett L, et al. Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology.* 23 août 2005;65(4):565-571.
92. Benisty S, Gouw AA, Porcher R, Madureira S, Hernandez K, Poggesi A, et al. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2009;80(5):478-483.
93. Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction. *Lancet Neurol.* avr 2003;2(4):238-245.
94. De Jong G, Kessels F, Lodder J. Two types of lacunar infarcts: further arguments from a study on prognosis. *Stroke J Cereb Circ.* août 2002;33(8):2072-2076.
95. Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, Ellis W, Vinters HV, Zarow C, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain J Neurol.* mars 2007;130(Pt 3):731-739.
96. Muller M, Appelman APA, van der Graaf Y, Vincken KL, Mali WPTM, Geerlings MI. Brain atrophy and cognition: interaction with cerebrovascular pathology? *Neurobiol Aging.* mai 2011;32(5):885-893.
97. Fein G, Di Sclafani V, Tanabe J, Cardenas V, Weiner MW, Jagust WJ, et al. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology.* 12 déc 2000;55(11):1626-1635.
98. Tang WK, Chen Y-K, Lu J-Y, Wong A, Mok V, Chu WCW, et al. Absence of cerebral microbleeds predicts reversion of vascular «cognitive impairment no dementia» in stroke. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* déc 2011;6(6):498-505.
99. Poels MMF, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology.* 31 janv 2012;78(5):326-333.
100. Patel B, Lawrence AJ, Chung AW, Rich P, Mackinnon AD, Morris RG, et al. Cerebral microbleeds and cognition in patients with symptomatic small vessel disease. *Stroke J Cereb Circ.* févr 2013;44(2):356-361.
101. Kwa VIH, Algra A, Brundel M, Bouvy W, Kappelle LJ, MICRO Study Group. Microbleeds as a predictor of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke after a TIA or minor ischaemic stroke: a cohort study. *BMJ Open.* 2013;3(5).
102. Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, Chappell FM, Sudlow CL, Dennis MS, et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. *Int J Stroke.* 2013;n/a-n/a.
103. MacLulich AMJ, Wardlaw JM, Ferguson KJ, Starr JM, Seckl JR, Deary IJ. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2004;75(11):1519-1523.

104. Patankar TF, Mitra D, Varma A, Snowden J, Neary D, Jackson A. Dilatation of the Virchow-Robin space is a sensitive indicator of cerebral microvascular disease: study in elderly patients with dementia. *AJNR Am J Neuroradiol.* juill 2005;26(6):1512-1520.
105. Lehmann P, Monet P, de Marco G, Saliou G, Perrin M, Stoquart-Elsankari S, et al. A comparative study of perfusion measurement in brain tumours at 3 Tesla MR: Arterial spin labeling versus dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI. *Eur Neurol.* 2010;64(1):21-26.
106. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke J Cereb Circ.* 1 déc 2001;32(12):2735-2740.
107. Wang Z, Wang J, Connick TJ, Wetmore GS, Detre JA. Continuous ASL (CASL) perfusion MRI with an array coil and parallel imaging at 3T. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med.* sept 2005;54(3):732-737.
108. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in « probable » Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 1992;55(10):967-972.
109. Conijn MMA, Hoogduin JM, van der Graaf Y, Hendrikse J, Luijten PR, Geerlings MI. Microbleeds, lacunar infarcts, white matter lesions and cerebrovascular reactivity -- a 7 T study. *Neuroimage.* 16 janv 2012;59(2):950-956.
110. Zhu Y-C, Dufouil C, Mazoyer B, Soumaré A, Ricolfi F, Tzourio C, et al. Frequency and location of dilated Virchow-Robin spaces in elderly people: a population-based 3D MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* avr 2011;32(4):709-713.
111. Hendrikse J, van Osch MJP, Rutgers DR, Bakker CJG, Kappelle LJ, Golay X, et al. Internal carotid artery occlusion assessed at pulsed arterial spin-labeling perfusion MR imaging at multiple delay times. *Radiology.* déc 2004;233(3):899-904.
112. Bokkers RPH, Bremmer JP, van Berckel BNM, Lammertsma AA, Hendrikse J, Plum JPW, et al. Arterial spin labeling perfusion MRI at multiple delay times: a correlative study with H(2)(15)O positron emission tomography in patients with symptomatic carotid artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* janv 2010;30(1):222-229.
113. Bokkers RPH, Hernandez DA, Merino JG, Mirasol RV, van Osch MJ, Hendrikse J, et al. Whole-brain arterial spin labeling perfusion MRI in patients with acute stroke. *Stroke J Cereb Circ.* mai 2012;43(5):1290-1294.
114. Viallon M, Altrichter S, Pereira VM, Nguyen D, Sekoranja L, Federspiel A, et al. Combined use of pulsed arterial spin-labeling and susceptibility-weighted imaging in stroke at 3T. *Eur Neurol.* 2010;64(5):286-296.
115. Wang DJJ, Alger JR, Qiao JX, Hao Q, Hou S, Fiaz R, et al. The value of arterial spin-labeled perfusion imaging in acute ischemic stroke: comparison with dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI. *Stroke J Cereb Circ.* avr 2012;43(4):1018-1024.

116. Parkes LM, Rashid W, Chard DT, Tofts PS. Normal cerebral perfusion measurements using arterial spin labeling: reproducibility, stability, and age and gender effects. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med.* avr 2004;51(4):736-743.
117. Barbier EL, Silva AC, Kim SG, Koretsky AP. Perfusion imaging using dynamic arterial spin labeling (DASL). *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med.* juin 2001;45(6):1021-1029.
118. St Lawrence KS, Frank JA, McLaughlin AC. Effect of restricted water exchange on cerebral blood flow values calculated with arterial spin tagging: a theoretical investigation. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med.* sept 2000;44(3):440-449.
119. Eichling JO, Raichle ME, Grubb RL Jr, Ter-Pogossian MM. Evidence of the limitations of water as a freely diffusible tracer in brain of the rhesus monkey. *Circ Res.* sept 1974;35(3):358-364.
120. Hatazawa J, Shimosegawa E, Satoh T, Toyoshima H, Okudera T. Subcortical hypoperfusion associated with asymptomatic white matter lesions on magnetic resonance imaging. *Stroke J Cereb Circ.* oct 1997;28(10):1944-1947.
121. Brickman AM, Zahra A, Muraskin J, Steffener J, Holland CM, Habeck C, et al. Reduction in cerebral blood flow in areas appearing as white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res.* 15 mai 2009;172(2):117-120.
122. Sonnevile R, Verdonk F, Rauturier C, Klein IF, Wolff M, Annane D, et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):15.
123. Taccone FS, Su F, Pierrakos C, He X, James S, Dewitte O, et al. Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(4):R140.
124. Gökhan S, Ozhasenekler A, Mansur Durgun H, Akil E, Ustündag M, Orak M. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* mars 2013;17(5):653-657.
125. Hendrie HC, Albert MS, Butters MA, Gao S, Knopman DS, Launer LJ, et al. The NIH Cognitive and Emotional Health Project. Report of the Critical Evaluation Study Committee. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* janv 2006;2(1):12-32.
126. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* oct 2012;11(10):860-867.
127. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 7 mars 2013;368(10):914-923.
128. Parsons MW, Albers GW. MR RESCUE: Is the Glass Half-Full or Half-Empty? *Stroke J Cereb Circ.* juill 2013;44(7):2055-2057.
129. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled

- trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA J Am Med Assoc.* 1 déc 1999;282(21):2003-2011.
130. Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, Saqqur M, Liebeskind DS. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *Lancet Neurol.* oct 2011;10(10):909-921.
 131. Olsen TS, Larsen B, Skriver EB, Herning M, Enevoldsen E, Lassen NA. Focal cerebral hyperemia in acute stroke. Incidence, pathophysiology and clinical significance. *Stroke J Cereb Circ.* oct 1981;12(5):598-607.
 132. Marchal G, Furlan M, Beaudouin V, Rioux P, Hauttement JL, Serrati C, et al. Early spontaneous hyperperfusion after stroke. A marker of favourable tissue outcome? *Brain J Neurol.* avr 1996;119 (Pt 2):409-419.
 133. Sibon I, Ménégon P, Orgogozo J-M, Asselineau J, Rouanet F, Renou P, et al. Inter- and intraobserver reliability of five MRI sequences in the evaluation of the final volume of cerebral infarct. *J Magn Reson Imaging JMRI.* juin 2009;29(6):1280-1284.
 134. Tourdias T, Renou P, Sibon I, Asselineau J, Bracoud L, Dumoulin M, et al. Final cerebral infarct volume is predictable by MR imaging at 1 week. *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 2011;32(2):352-358.
 135. Yasaka M, Read SJ, O'Keefe GJ, Egan GF, Pointon O, McKay WJ, et al. Positron emission tomography in ischaemic stroke: cerebral perfusion and metabolism after stroke onset. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* oct 1998;5(4):413-416.
 136. Barber PA, Davis SM, Infeld B, Baird AE, Donnan GA, Jolley D, et al. Spontaneous reperfusion after ischemic stroke is associated with improved outcome. *Stroke J Cereb Circ.* déc 1998;29(12):2522-2528.
 137. Marchal G, Young AR, Baron JC. Early postischemic hyperperfusion: pathophysiologic insights from positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* mai 1999;19(5):467-482.
 138. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation.* 11 déc 2001;104(24):2981-2989.
 139. Buja LM. Myocardial ischemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol.* août 2005;14(4):170-175.
 140. Kriz J, Lalancette-Hébert M. Inflammation, plasticity and real-time imaging after cerebral ischemia. *Acta Neuropathol (Berl).* mai 2009;117(5):497-509.
 141. Schaefer PW, Hunter GJ, He J, Hamberg LM, Sorensen AG, Schwamm LH, et al. Predicting cerebral ischemic infarct volume with diffusion and perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* déc 2002;23(10):1785-1794.
 142. Zaidi SF, Aghaebrahim A, Urra X, Jumaa MA, Jankowitz B, Hammer M, et al. Final infarct volume is a stronger predictor of outcome than recanalization in patients with proximal middle cerebral artery occlusion treated with endovascular therapy. *Stroke J Cereb Circ.* déc 2012;43(12):3238-3244.

143. Barrett KM, Ding YH, Wagner DP, Kallmes DF, Johnston KC. Change in diffusion-weighted imaging infarct volume predicts neurologic outcome at 90 days: results of the Acute Stroke Accurate Prediction (ASAP) trial serial imaging substudy. *Stroke J Cereb Circ.* juill 2009;40(7):2422-2427.
144. Kruezelmann A, Köhrmann M, Sobesky J, Cheng B, Rosenkranz M, Röther J, et al. Pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume predicts favorable outcome after intravenous thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ.* mai 2011;42(5):1251-1254.
145. Rivers CS, Wardlaw JM, Armitage PA, Bastin ME, Carpenter TK, Cvorovic V, et al. Do Acute Diffusion- and Perfusion-Weighted MRI Lesions Identify Final Infarct Volume in Ischemic Stroke? *Stroke.* 1 janv 2006;37(1):98-104.
146. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex New York N* 1991. juill 2006;16(7):916-928.
147. Caeiro L, Ferro JM, Figueira ML. Apathy in acute stroke patients. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* févr 2012;19(2):291-297.
148. Van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke J Cereb Circ.* oct 2008;39(10):2712-2719.
149. Tang WK, Chen YK, Lu JY, Mok VCT, Xiang YT, Ungvari GS, et al. Microbleeds and post-stroke emotional lability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2009;80(10):1082-1086.
150. Van Laar PJ, van der Grond J, Hendrikse J. Brain perfusion territory imaging: methods and clinical applications of selective arterial spin-labeling MR imaging. *Radiology.* févr 2008;246(2):354-364.
151. Musiek ES, Chen Y, Korczykowski M, Saboury B, Martinez PM, Reddin JS, et al. Direct comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* janv 2012;8(1):51-59.
152. Stinear CM, Ward NS. How useful is imaging in predicting outcomes in stroke rehabilitation? *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* janv 2013;8(1):33-37.
153. Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Reperfusion injury: demonstration of brain damage produced by reperfusion after transient focal ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* oct 1997;17(10):1048-1056.
154. Baird AE, Austin MC, McKay WJ, Donnan GA. Changes in cerebral tissue perfusion during the first 48 hours of ischaemic stroke: relation to clinical outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 1996;61(1):26-29.
155. Poels MMF, Ikram MA, Vernooij MW, Krestin GP, Hofman A, Niessen WJ, et al. Total cerebral blood flow in relation to cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* oct 2008;28(10):1652-1655.

156. Drier A, Tourdias T, Attal Y, Sibon I, Mutlu G, Lehericy S, et al. Prediction of subacute infarct size in acute middle cerebral artery stroke: comparison of perfusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient maps. *Radiology*. nov 2012;265(2):511-517.
157. Grandin CB, Duprez TP, Smith AM, Mataire F, Peeters A, Oppenheim C, et al. Usefulness of magnetic resonance-derived quantitative measurements of cerebral blood flow and volume in prediction of infarct growth in hyperacute stroke. *Stroke J Cereb Circ*. mai 2001;32(5):1147-1153.
158. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. août 1987;149(2):351-356.
159. Sztrihai LK, Manawadu D, Jarosz J, Keep J, Kalra L. Safety and clinical outcome of thrombolysis in ischaemic stroke using a perfusion CT mismatch between 3 and 6 hours. *PloS One*. 2011;6(10):e25796.
160. Effect of intravenous recombinant tissue plasminogen activator on ischemic stroke lesion size measured by computed tomography. NINDS; The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. *Stroke J Cereb Circ*. déc 2000;31(12):2912-2919.

9. ANNEXES

9. Annexes

Annexe 1 : Echelle de Rankin modifiée

- 0 Aucun symptôme
- 1 Pas de handicap significatif malgré la présence de symptômes : capable de mener à bien toutes ses activités et obligations habituelles
- 2 Handicap minime : incapable de mener à bien toutes les activités antérieures, mais capable de s'assumer sans aucune assistance.
- 3 Handicap modéré : a besoin d'aide pour certaines choses, mais est capable de marcher sans assistance.
- 4 Handicap moyennement sévère : incapable de marcher sans assistance, et incapable d'assurer ses propres besoins physiques sans assistance. Non classable en 5.
- 5 Handicap sévère : grabataire, incontinent et nécessitant des soins et une surveillance constants.

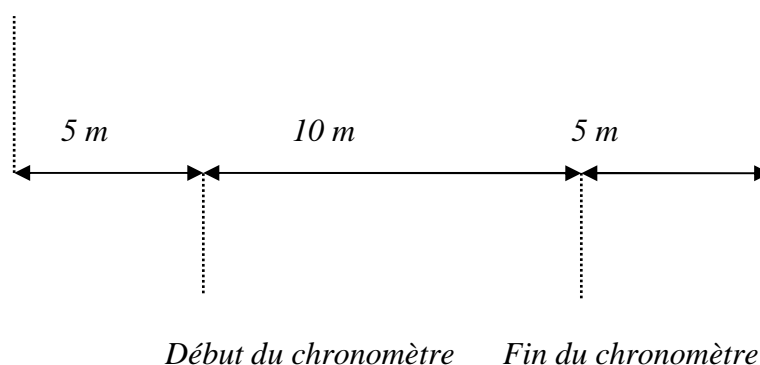
Annexe 2 : Timed gait test

Mesure du temps pour marcher une distance de 10 mètres.

La mesure est effectuée départ lancé, après avoir marché 5 mètres.

Les distances doivent être mesurées le plus précisément possible.

« Marchez d'un pas normal, à votre vitesse habituelle »



Annexe 3 : Box and blocks

Mesure la dextérité grossière manuelle.

Le patient est installé devant une table où est disposée la boîte. Les 150 blocs sont placés du côté de la main à tester. Le score est le nombre de cubes transportés d'un compartiment de la boîte à l'autre en une minute, sans lâcher le cube avant d'avoir traversé la séparation.

Annexe 4 : Echelle des activités instrumentales de la vie quotidienne de Lawton : version courte à 4 items (IADL-4)

Capacité à utiliser le téléphone

Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros	1
Je compose un petit nombre de numéros bien connus	2
Je réponds au téléphone mais je n'appelle pas	3
Je suis incapable d'utiliser le téléphone	4

Moyen de transport

Je peux voyager seul de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture	1
Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus	2
Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné (e)	3
Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e)	4
Je ne me déplace pas du tout	5

Responsabilité pour la prise des médicaments

Je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaire	1
Je peux les prendre moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance	2
Je suis incapable de les prendre moi-même	3

Capacité à gérer son budget

Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures	1
Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (pour planifier les grosses dépenses)	2
Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour	3

Annexe 5 : Questionnaire d'information des proches sur le déclin cognitif (IQ CODE)

Maintenant, nous aimerions que vous vous souveniez de votre ami ou de votre parent tel qu'il était il y a dix ans, et que vous fassiez une comparaison avec ce qu'il est aujourd'hui. Il y a dix ans, cela veut dire en 198_. Vous trouverez ci-dessous une liste de situations dans lesquelles cette personne aurait à utiliser son intelligence ou sa mémoire : nous vous demandons d'indiquer pour chaque situation si vous estimez qu'il y a eu amélioration, stagnation ou détérioration au cours des dix années passées. Nous insistons sur l'importance de la comparaison entre aujourd'hui et il y a dix ans. Par exemple si, il y a dix ans, cette personne oubliait régulièrement où elle avait rangé les choses, et si tel est toujours le cas, indiquez "*sans grand changement*". Nous vous serions reconnaissants d'indiquer les changements observés en entourant la réponse adéquate.

Entre il y a dix ans et aujourd'hui, comment se comporte cette personne dans les situations suivantes:

	1	2	3	4	5
1. Reconnaître les visages des parents et amis	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
2. Se souvenir des noms des parents et amis	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
3. Se souvenir de ce qui concerne les parents et amis (métiers, anniversaires, adresses...)	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
4. Se souvenir des événements récents	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
5. Se souvenir de conversations quelques jours après	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
6. Oublier ce qu'elle voulait dire au beau milieu d'une conversation	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
7. Se souvenir de son adresse et de son numéro de téléphone	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
8. Se souvenir de la date du jour et du mois	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
9. Se souvenir de l'endroit où les choses sont habituellement rangées	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire

10. Retrouver des choses qui ont été rangées dans un endroit inhabituel	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
11. S'adapter à un changement dans sa routine quotidienne	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
12. Savoir faire fonctionner des appareils familiers dans la maison	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
13. Apprendre à utiliser un nouveau gadget ou un nouvel appareil dans la maison	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
14. Apprendre de nouvelles choses en général	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
15. Se souvenir de ce qui lui est arrivé quand elle était jeune	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
16. Se souvenir de ce qu'elle a appris quand elle était jeune	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire

Annexe 6 : National Institute of Health Stroke Score (NIHSS)

Niveau de conscience (NDC)	
Éveillé ; réactivité vive	0
Non vigilant, mais réveillable par une stimulation mineure : question, ordre...	1
Non vigilant, nécessite des stimulations répétées pour réagir, ou est inconscient et nécessite une stimulation forte et douloureuse pour obtenir un mouvement (non stéréotypé)	2
Répond seulement par un réflexe moteur ou végétatif ou totalement aréactif, flasque	3
NDC Questions	
Répond à deux questions correctement	0
Ne répond correctement qu'à une question	1
Ne répond correctement à aucune des deux questions (stupeur ou aphasie=2 ; obstacle mécanique ou linguistique=1)	2
NDC Commandes	
Exécute deux ordres correctement	0
Exécute un seul ordre sur les deux	1
N'exécute aucun des deux ordres	2
Meilleur regard	
Normal	0
Paralysie partielle du regard. Ce score est attribué quand le regard est perturbé pour un ou deux yeux, mais en l'absence de déviation forcée et de paralysie totale du regard.	1
Déviation forcée ou paralysie totale du regard non vaincue par les méthodes occulocéphaliques.	2
Vision	
Absence de déficit visuel	0
Hémianopsie partielle (ou extinction visuelle)	1
Hémianopsie complète	2
Hémianopsie bilatérale incluant cécité corticale et cécité totale	3
Paralysie faciale	
Mobilité normale et symétrique	0
Paralysie mineure (effacement du sillon nasogénien, asymétrie du sourire)	1
Paralysie partielle (paralysie de la partie inférieure de la face, totale ou sub-totale)	2
Paralysie complète (faciale supérieure et inférieure)	3
Motricité membre supérieur gauche	
Pas de chute, le membre tient à 90° (ou 45°) pendant plus de 10 secondes	0
Chute, le membre tient à 90° (ou 45°), mais chute avant 10 secondes sans atteindre le lit ou aucun autre support	1
Quelque effort contre gravité, le membre ne peut pas atteindre ou maintenir les 90° (ou 45°), tombe sur le lit mais peut faire quelques efforts contre la gravité	2
Pas d'effort contre la gravité, le membre tombe	3
Absence de mouvement	4
Amputation, douleur articulaire : expliquer	96

<p>Motricité membre supérieur droit</p> <p>Pas de chute, le membre tient à 90° (ou 45°) pendant plus de 10 secondes</p> <p>Chute, le membre tient à 90° (ou 45°), mais chute avant 10 secondes sans atteindre le lit ou aucun autre support</p> <p>Quelque effort contre gravité, le membre ne peut pas atteindre ou maintenir les 90° (ou 45°), tombe sur le lit mais peut faire quelques efforts contre la gravité</p> <p>Pas d'effort contre la gravité, le membre tombe</p> <p>Absence de mouvement</p> <p>Amputation, douleur articulaire : expliquer</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>96</p>
<p>Motricité du membre inférieur gauche</p> <p>Pas de chute, le membre tient à 90° (ou 45°) pendant plus de 5 secondes</p> <p>Chute, le membre tient à 90° (ou 45°), mais chute avant 5 secondes sans atteindre le lit ou aucun autre support</p> <p>Quelque effort contre gravité, le membre ne peut pas atteindre ou maintenir les 90° (ou 45°), tombe sur le lit mais peut faire quelques efforts contre la gravité</p> <p>Pas d'effort contre la gravité, le membre tombe</p> <p>Absence de mouvement</p> <p>Amputation, douleur articulaire : expliquer</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>96</p>
<p>Motricité du membre inférieur droit</p> <p>Pas de chute, le membre tient à 90° (ou 45°) pendant plus de 5 secondes</p> <p>Chute, le membre tient à 90° (ou 45°), mais chute avant 5 secondes sans atteindre le lit ou aucun autre support</p> <p>Quelque effort contre gravité, le membre ne peut pas atteindre ou maintenir les 90° (ou 45°), tombe sur le lit mais peut faire quelques efforts contre la gravité</p> <p>Pas d'effort contre la gravité, le membre tombe</p> <p>Absence de mouvement</p> <p>Amputation, douleur articulaire : expliquer</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>96</p>
<p>Ataxie des membres</p> <p>Absente</p> <p>Présente pour un membre</p> <p>Présente pour deux membres</p> <p>Amputation, douleur articulaire : expliquer</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>96</p>
<p>Sensibilité</p> <p>Normale</p> <p>Déficit sensitif discret à modéré ; du côté atteint, le patient sent la piqûre moins aiguë ou faiblement. Ou bien il y a une perte de sensibilité à la piqûre mais le patient reste conscient d'être touché.</p> <p>Déficit sévère ou total ; le patient n'a pas conscience d'être touché</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p>
<p>Meilleur langage</p> <p>Pas d'aphasie, normal</p> <p>Aphasie discrète à modérée. Il existe une perte indiscutable de la fluence et de la facilité de compréhension, sans limitation significative des idées exprimées ou de la forme d'expression. Toutefois, la réduction du discours ou de la compréhension, rend la conversation à partir des documents fournis difficile voire impossible (mais l'examineur peut identifier l'image ou la</p>	<p>0</p> <p>1</p>

carte désignée à partir de la réponse du patient.	
Aphasie sévère ; toute communication se fait par expression fragmentée ; celui qui écoute doit faire des efforts pour déduire, interroger et deviner. Peu d'informations peuvent être échangées. L'examineur fournit l'essentiel de la communication. Il ne parvient pas à identifier les documents présentés à partir de la réponse du patient.	2
Mutisme ; aphasie globale ; absence de discours utile ou de compréhension auditive	3
Dysarthrie	
Normal	0
Discret à modéré ; le patient n'articule pas bien au moins quelques mots et, au pire peut être compris avec quelques difficultés	1
Sévère; le discours du patient est tellement mal articulé qu'il devient inintelligible en l'absence ou hors de proportion avec toute éventuelle dysphasie ; ou est mutique, anarthrique.	2
Intubé ou autre obstacle physique : expliquer	96
Extinction ou inattention (négligence)	
Absence d'anomalie	0
Extinction ou inattention visuelle, tactile, auditive, spatiale ou personnelle à la stimulation bilatérale simultanée dans une des modalités sensorielles.	1
Hémi-inattention sévère ou hémi-inattention de plus d'une modalité sensorielle. Ne reconnaît pas sa propre main ou ne s'oriente que vers un côté de l'espace	2
NIH Score Total (ne pas compter les scores à 96)	

Évaluation de la fonction motrice

Partie I - Le membre supérieur¹

**TEST DE
FUGL-MEYER**

Formule d'évaluation

IDENTIFICATION

Nom: _____

Prénom: _____

No: _____

Date: _____

Côté atteint: Gauche Droit

jour mois an

Session

① ② ③ ④

1- ACTIVITÉS RÉFLEXE

Fléchisseurs (*bicipital, fléchisseurs des doigts*)

0 1 2

Extenseurs (*tricipital*)

Total 4

0: absence des réflexes.

2: présence des réflexes (fléchisseurs et/ou extenseurs).

2- SYNERGIES DE

FLEXION (*main à l'oreille*)

Épaule

Rétraction

Élévation

Abduction

Rotation externe

Coude

Flexion

Avant-bras

Supination

EXTENSION (*main vers le genou sain*)

Épaule

Adduction et rotation interne

Coude

Extension

Avant-bras

Pronation

Total 18

0: le sujet ne peut pas faire le mouvement;

1: le sujet ne peut exécuter qu'une partie du mouvement;

2: le sujet exécute tout le mouvement.

0 1 2

3- MOUVEMENTS COMBINANT LES SYNERGIES DE FLEXION ET D'EXTENSION

a) Main au niveau lombaire

0: le geste ne peut être exécuté;
1: la main va plus loin que l'épine iliaque antéro-supérieure;
2: le geste est exécuté complètement.

b) Épaule en flexion 0°- 90°

0: ABD et flexion du coude au tout début;
1: ABD et flexion du coude plus tard;
2: le geste est exécuté complètement.

c) Coude 90°, pro-supination

0: pas de pro-supination;
1: légère pro-supination avec bonne position;
2: pro-supination complète en bonne position.

Total 6

4- MOUVEMENTS VOLONTAIRES EFFECTUES AVEC PEU OU EN DEHORS DES SYNERGIES

a) Épaule en abduction 0°- 90°

0: supination et flexion du coude au début;
1: partie exécutée sans supination en flexion du coude;
2: le geste est bien exécuté ou exécuté complètement.

b) Épaule flexion 90°-180°

0: ABD et flexion du coude au tout début;
1: ABD et flexion du coude plus tard;
2: le geste est exécuté complètement.

c) Coude 0°, pro-supination

0: pas de pro-supination;
1: légère pro-supination avec bonne position;
2: pro-supination complète en bonne position.

Total 6

0 1 2

5- ACTIVITÉ RÉFLEXE NORMALE

Bicipital, fléchisseurs des doigts et tricipital

Total 2

- 0: deux ou trois réflexes sont hyperactifs;
- 1: un réflexe est hyperactif ou deux réflexes sont actifs;
- 2: aucun réflexe hyperactif.

6- FONCTION DU POIGNET

POSITION A : Épaule en position neutre, coude en flexion (90°) et avant-bras en pronation complète.

a) Extension du poignet ($\pm 15^\circ$)

- 0: pas d'extension;
- 1: extension sans résistance;
- 2: extension contre une résistance légère.

b) Flexion-extension alternée et répétitive

- 0: pas de mouvements volontaires;
- 1: amplitude partielle;
- 2: amplitude complète.

POSITION B : Épaule en légère flexion ou abduction, coude en extension et avant-bras en pronation.

a) Extension du poignet ($\pm 15^\circ$)

- 0: pas d'extension;
- 1: extension sans résistance;
- 2: extension contre une résistance légère.

b) Flexion-extension alternée et répétitive

- 0: pas de mouvements volontaires;
- 1: amplitude partielle;
- 2: amplitude complète.

c) Circumduction

Total 10

- 0: pas de mouvements volontaires;
- 1: amplitude partielle ou mouvement saccadé;
- 2: amplitude complète.

7- FONCTION DE LA MAIN

0 1 2

POSITION A : Épaule en position neutre, coude en flexion (90°) et avant-bras en pronation.

a) Flexion massive (comparée à la main saine)

- 0: pas de flexion;
- 1: flexion partielle;
- 2: flexion complète.

b) Extension massive

- 0: pas d'extension;
- 1: relâchement actif de la flexion des doigts;
- 2: extension complète des doigts.

POSITION B : Coude en flexion 90°, avant-bras en pronation ou semi-pronation

a) Prise en crochet (MP en extension, IPP et IPD en flexion)

b) Pince latérale

c) Pince par opposition pouce-index

d) Prise cylindrique

e) Prise sphérique

Total 14

- 0: ne peut pas prendre la position;
- 1: maintient sans résistance;
- 2: maintient contre résistance.

8- COORDINATION/VITESSE (Doigt-nez, 5 fois)

a) Temps pour 5 répétitions

G D

b) Tremblement

c) Dysmétrie

- 0: incoordination marquée;
- 1: incoordination légère;
- 2: aucune incoordination.

c) Vitesse

Total 6

- 0: 6 sec. plus lent que du côté sain;
- 1: 2 à 5 sec. plus lent que du côté sain;
- 2: moins de 2 sec. de différence.

Grand total 66

Signature de l'évaluateur : _____

Évaluation de la fonction motrice

Partie II - Le membre inférieur¹

**TEST DE
FUGL-MEYER**

Formule d'évaluation

IDENTIFICATION

Nom: _____
 No: _____
 Côté atteint: Gauche Droit

Prénom: _____
 Date: _____
 jour mois an

Session
 ① ② ③ ④

1- ACTIVITÉS RÉFLEXE

	0	1	2	
Fléchisseurs (<i>réflexe achilléen, fléchisseurs du genou</i>)	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
Extenseurs (<i>réflexe rotulien</i>)	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
Total				4

0: absence des réflexes;
 2: présence des réflexes (fléchisseurs et/ou extenseurs).

2- SYNERGIES DE

FLEXION

Hanche	Flexion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Genou	Flexion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cheville	Flexion dorsale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

0: aucun mouvement;
 1: mouvement partiel;
 2: mouvement normal.

EXTENSION

Hanche	Extension	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Adduction	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Genou	Extension	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cheville	Flexion plantaire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Total 14

0: aucun mouvement;
 1: mouvement avec résistance légère;
 2: mouvement comparable au côté sain.

0 1 2

3- MOUVEMENTS COMBINANT LES SYNERGIES DE FLEXION ET D'EXTENSION

a) Flexion du genou au-delà de 90°

- 0: aucun mouvement;
- 1: mouvement partiel (jusqu'à 90°);
- 2: mouvement normal (au-delà de 90°).

b) Dorsiflexion de la cheville

Total 4

- 0: aucun mouvement;
- 1: mouvement partiel (amplitude partielle et/ou inversion de la cheville);
- 2: mouvement normal (amplitude normale sans inversion de la cheville).

4- MOUVEMENTS VOLONTAIRES EFFECTUÉS AVEC PEU OU EN DEHORS DES SYNERGIES

a) Flexion du genou (>90°) sans flexion de la hanche

- 0: aucun mouvement;
- 1: mouvement partiel (amplitude partielle et/ou hanche fléchie);
- 2: mouvement normal.

b) Dorsiflexion de la cheville

Total 4

- 0: aucun mouvement;
- 1: mouvement partiel (amplitude partielle et/ou inversion de la cheville);
- 2: mouvement normal.

0 1 2

5- ACTIVITÉ RÉFLEXE NORMALE

Achilléen, rotulien et fléchisseurs du genou

Total 2

0: deux ou trois réflexes sont hyperactifs;
1: un réflexe est hyperactif ou deux réflexes sont actifs;
2: aucun réflexe hyperactif.

6- COORDINATION/VITESSE (Talon-genou du côté opposé, 5 fois)

a) Temps pour 5 répétitions

G D

b) Tremblement

c) Dymétrie

0: incoordination marquée;
1: incoordination légère;
2: aucune incoordination.

c) Vitesse

Total 6

0: 6 sec. plus lent que du côté sain;
1: 2 à 5 sec. plus lent que du côté sain;
2: moins de 2 sec. de différence avec le côté sain.

Grand total 34

Signature de l'évaluateur : _____

Évaluation de la sensibilité

Formule d'évaluation

**TEST DE
FUGL-MEYER**

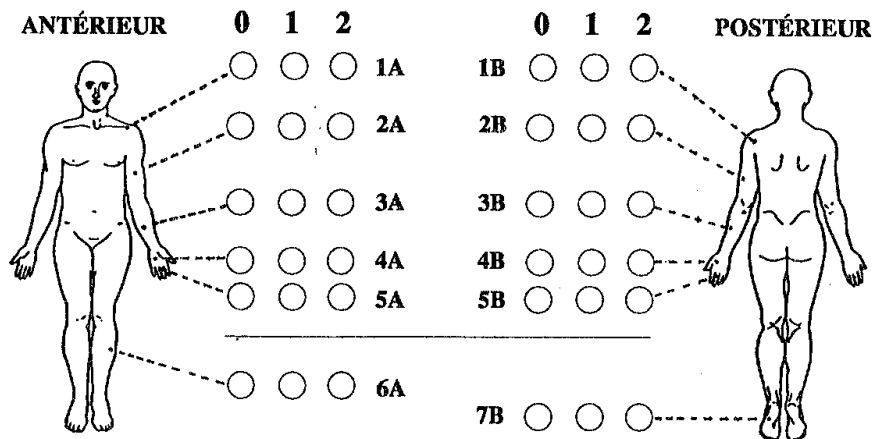
IDENTIFICATION

Nom: _____
 No: _____
 Côté atteint: Gauche Droit

Prénom: _____
 Date: _____ jour _____ mois _____ an

Session
 1 2 3 4

1- TOUCHER LÉGER



0: absence de sensibilité;
 1: hypo ou hypersensibilité;
 2: sensibilité normale.

Total 24

2- SENS DE POSITION

- Épaule (flexion et abduction) 0°-90°
- Coude (flexion) 0°-120°
- Poignet (flexion-extension) 60°-60°
- Pouce (flexion-extension) 15°-20°

- Hanche (flexion-extension)
- Genou (flexion-extension)
- Cheville (flexion-extension)
- Gros orteil (flexion-extension)

	0	1	2
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

0: ne détecte pas le mouvement;
 1: position reproduite à 75% de l'amplitude;
 2: reproduction parfaite.

Total 16

Annexe 8 : Montreal cognitive assessment (MOCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Version 7.1 FRANÇAIS		NOM :		Date de naissance :	
		Scolarité :		DATE :	
		Sexe :			
VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF		Copier le cube		Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)	
[]		[]		[]	[]
		[]	[]	[]	___/5
DÉNOMINATION					
[]		[]		[]	
				___/3	
MÉMOIRE		Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.		VISAGE	VELOURS
				ÉGLISE	MARGUERITE
				ROUGE	Pas de point
ATTENTION		Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.).		Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4	
				Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2	
				___/2	
LANGAGE		Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB	
				___/1	
ABSTRACTION		Sousstraire série de 7 à partir de 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt	
				___/3	
LANGAGE		Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. [] L'argument de l'avocat les a convaincus. []		___/2	
LANGAGE		Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [] ____ (N≥11 mots)		___/1	
ABSTRACTION		Similitude entre ex : banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle		___/2	
RAPPEL		Doit se souvenir des mots SANS INDICES		VISAGE	VELOURS
				ÉGLISE	MARGUERITE
				ROUGE	Points pour rappel SANS INDICES seulement
Optionnel		Indice de catégorie			
		Indice choix multiples			
ORIENTATION		[] Date [] Mois [] Année [] Jour [] Endroit [] Ville		___/6	
© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30	
Administré par : _____				TOTAL ___/30	
				Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans	

Annexe 9 : Test d'Isaacs de fluence verbale (IST)

Il s'agit de faire citer au patient successivement le plus grand nombre possible de noms dans quatre catégories sémantiques différentes (couleurs, animaux, fruits, villes).

Pour chaque catégorie, les performances sont mesurées sur quinze secondes.

L'épreuve est terminée lorsque le sujet a nommé dix mots, ou pense ne plus pouvoir en nommer.

« Vous devez produire le plus de mots possible pour les catégories que je vais vous proposer sans faire de répétition ni donner de noms de la même famille. Il s'agit d'aller très vite car le temps est limité à quinze secondes ».

<i>Citez-moi des noms de couleurs.</i>
/10

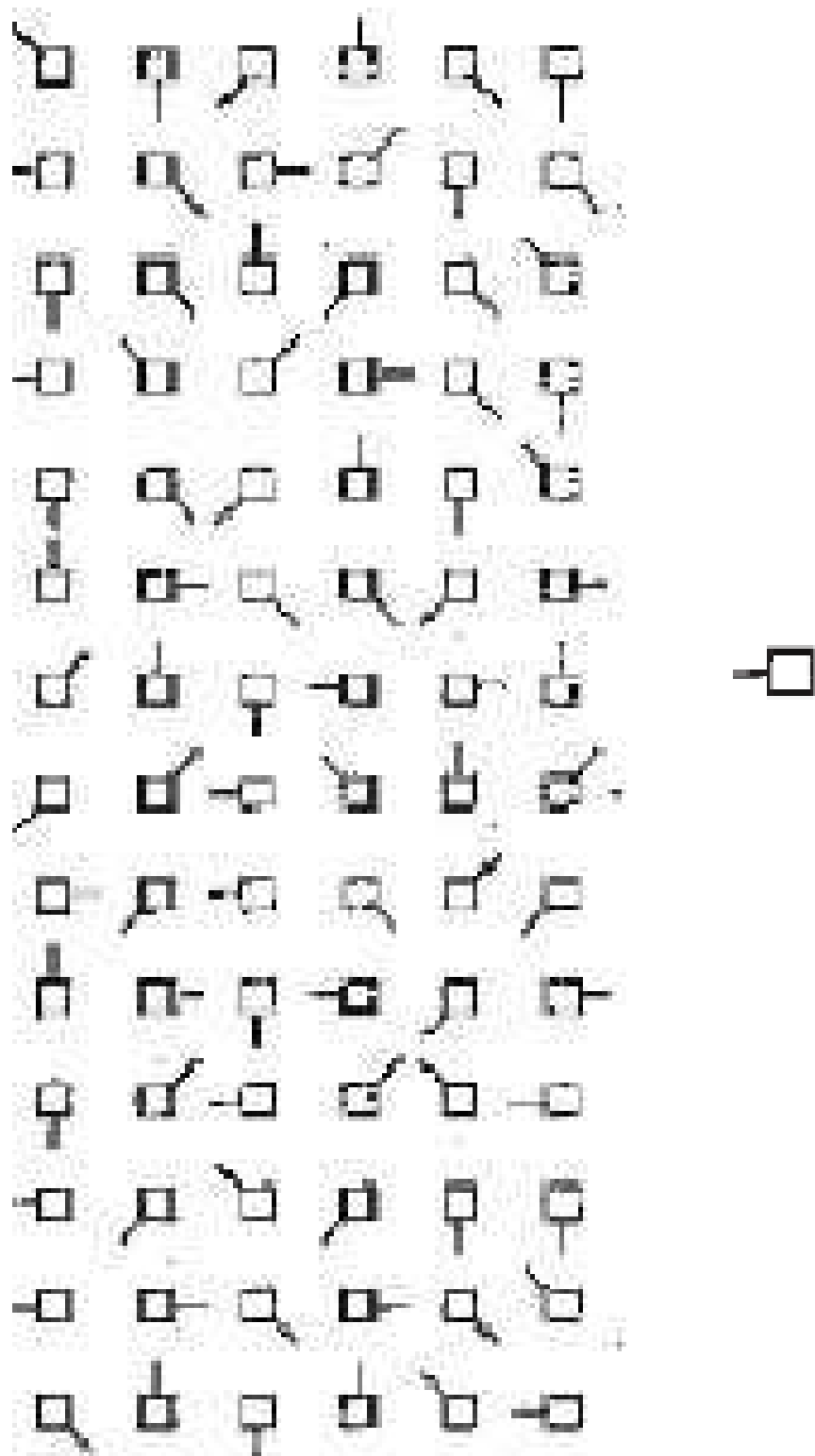
<i>Citez-moi des noms d'animaux.</i>
/10

<i>Citez-moi des noms de fruits.</i>
/10

<i>Citez-moi des noms de villes.</i>
/10

Score total : /40

Annexe 10 : Le test des barrages de Zazzo



Nombre d'erreurs :

Temps :

Annexe 11 : Hospital Anxiety and Depression scale (HAD)

1) Anxiété

Je me sens tendu ou énervé.

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

J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver.

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

Je me fais du souci.

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

Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté.

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

J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué.

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

J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place.

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

J'éprouve des sensations soudaines de panique.

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

2) Dépression

Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois.

- 0 Oui, tout autant.
- 1 Pas autant.
- 2 Un peu seulement.
- 3 Presque plus.

Je ris facilement et vois le bon côté des choses.

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

Je suis de bonne humeur.

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

J'ai l'impression de fonctionner au ralenti.

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

Je me m'intéresse plus à mon apparence.

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

Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses.

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

Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou télévision.

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

Résultats :

Cette échelle explore les symptômes anxieux et dépressifs.

Faire le total du versant anxiété et dépression : 21 points maximum pour chacun.

- Entre 8 et 10 : état anxieux ou dépressif douteux.
- Au-delà de 10 : état anxieux ou dépressif certain.

Annexe 12: Inventaire apathie (IA)

INVENTAIRE APATHIE - IA PATIENT

Nom : _____ date : _____

Type d'évaluation:

Première Evaluation

Evaluation de suivi : intervalle de temps depuis l'évaluation précédente = _____

1 - Eoussement affectif

score = / 12

Avez-vous l'impression d'être aussi affectueux que d'habitude ? Est ce que vous exprimez vos sentiments ?

Non à l'une de ces propositions = pouvez-vous évaluer l'importance de cet éoussement affectif de « léger » à l'extrême gauche (ou score 1) à « sévère » à l'extrême droite (ou score 12).

Léger

Sévère

2 – Perte d'initiative :

score = / 12

Engagez vous une conversation de manière spontanée ? Prenez vous des décisions, des initiatives ?

OUI = 0

Non à l'une de ces propositions = pouvez-vous évaluer l'importance de cette perte de « léger » à l'extrême gauche (ou score 1) à « sévère » à l'extrême droite (ou score 12).

Léger

Sévère

3 – Perte d'intérêt :

score = / 12

Avez-vous des centres d'intérêt :

- Est ce que vous vous intéressez toujours aux activités, aux projets des autres ?
- Avez-vous de l'intérêt pour vos amis et les membres de votre famille ?
- Etes vous aussi enthousiaste par rapport à vos centres d'intérêt ou votre activité professionnelle ?

OUI = 0

Non à l'une de ces propositions = pouvez-vous évaluer l'importance de cette perte d'intérêt de « léger » à l'extrême gauche (ou score 1) à « sévère » à l'extrême droite (ou score 12).

Léger

Sévère

SCORE TOTAL:

(1+2+3)

/ 36

Annexe 13: Echelle de Bränholm de satisfaction de vie

- | | |
|---|----------------------|
| 1 | Très insatisfaisant |
| 2 | Insatisfaisant |
| 3 | Assez insatisfaisant |
| 4 | Assez satisfaisant |
| 5 | Satisfaisant |
| 6 | Très satisfaisant |

Ma vie dans l'ensemble est :

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|

Mes capacités d'autonomie sont :

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|

Mes loisirs sont :

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|

Ma situation professionnelle est :

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|

Ma situation financière est :

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|

Ma vie sexuelle est :

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|

Mes relations avec mon conjoint sont :

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|

Ma vie de famille est :

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|

Mes contacts avec les amis sont :

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|

Ma santé physique est :

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|

Mon état psychologique est :

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|

Annexe 14 : Valeurs quantitatives des CBF dans la substance grise issues de la littérature

Premier auteur	Technique utilisée	Patients	CBF (ml/min/100g)*
Donahue, 2006 (69)	3T PASL	5 sujets sains	- frontal : 54.4 ± 4.3 - occipital : 58.3 ± 3
Wang, 2002 (70)	4T PASL	5 hommes sains	59.2 ± 6
Wu, 2007 (64)	3T pCASL	11 sujets sains	68 ± 5
Chen, 2011 (72)	3T pCASL	12 sujets sains	- ACA D : 48.1 ± 10.4 G : 51.2 ± 10.7 - ACM D : 57.3 ± 8.4 G : 54 ± 8.2 - ACP D : 47.2 ± 8.8 G : 44.2 ± 9.2
Ye, 1997 (71)	1.5T PASL	7 sujets sains	81 ± 20
Ye, 2000 (74)	1.5T PASL H ₂ ¹⁵ O TEP	12 sujets sains	- ASL : 64 ± 12 - PET : 56 ± 11
Chalela, 2000 (77)	1.5T CASL	15 sujets avec IC < 24 heures	- HL : 6.6 à 57.3 - CL : 32.1 à 57.8
Hendrikse, 2004 (111)	1.5T PASL	9 sujets avec occlusion carotidienne symptomatique	- HL : 53.6 ± 20.9 - CL : 79.7 ± 14.7
Bokkers, 2010 (112)	3T PASL H ₂ ¹⁵ O TEP	14 sujets avec occlusion carotidienne symptomatique	- ASL : ACM HL : 48.9 ± 5.3 CL : 77.2 ± 10 - PET : ACM HL : 39 ± 1.7 CL : 48 ± 2.2

* moyennes \pm écarts-types

HL : homolatéral à la lésion, CL : controlatéral à la lésion, D : droite, G : gauche.

Annexe 15 : Serment d'Hippocrate

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

RESUME

Contexte. L'Arterial Spin Labeling (ASL) est une technique récente d'étude de la perfusion cérébrale qui présente l'avantage de ne pas nécessiter d'injection de produit de contraste.

Objectifs. Déterminer la faisabilité de l'ASL au CHU de Bordeaux après un infarctus cérébral (IC), et évaluer la corrélation entre le statut perfusionnel et le pronostic clinique, en tenant compte des caractéristiques de l'IC et des lésions associées : leucoencéphalopathie (LEP), microbleeds (MB), lacunes, espaces de Virchow-Robin dilatés et atrophie hippocampique (AH).

Méthodes. Les patients présentant un IC hémisphérique entre 24 et 72 heures ont été inclus consécutivement. Un protocole d'imagerie IRM 3T, comprenant des séquences pseudo continues ASL (pCASL) a été mis en place. L'évaluation clinique a été faite à la phase initiale et à 3 mois par des tests explorant l'autonomie, la motricité, les fonctions cognitives, et l'état thymique. Les débits sanguins cérébraux (CBF) ont été corrélés à la clinique, aux caractéristiques de l'IC et aux lésions associées.

Résultats. 57 patients ont été inclus. L'ASL a pu être interprétée chez 52 patients. Il existait une grande variabilité interindividuelle de CBF. 23 sujets avaient un pattern d'hypoperfusion au sein de l'IC, 29 avaient un pattern d'hyperperfusion. L'altération de la fluence verbale était plus marquée dans le groupe Hypoperfusion ($p=0.041$), avec une tendance à un plus mauvais pronostic fonctionnel. Dans ce groupe, les patients hypertendus étaient plus nombreux ($p=0.045$), la LEP péri-ventriculaire plus sévère ($p=0.007$), le nombre de MB plus grand ($p=0.002$). L'hyperperfusion était associée à une plus grande fréquence de remaniement hémorragique (22.73% versus 9.09%). La sévérité de la LEP et de l'AH était corrélée à un pronostic clinique moins bon.

Conclusion. La 3T pCASL est une technique réalisable au CHU de Bordeaux à la phase subaigüe d'un IC hémisphérique. L'existence d'une hypoperfusion persistante au-delà de la 24^e heure post-IC est associée à une altération du pronostic clinique à 3 mois, significatif pour la fluence verbale et avec une tendance pour le pronostic fonctionnel global évalué par le score de Rankin. L'évolution de la perfusion au sein de l'IC est étroitement dépendante de la perméabilité artérielle mais semble aussi modulée par l'état du parenchyme sur lequel survient l'ischémie. La poursuite de ce travail sur un effectif de patient plus important permettra de préciser l'influence respective des caractéristiques de la lésion cérébrale et de l'état du parenchyme cérébral sur le pronostic clinique des patients victimes d'IC.

Measurement of cerebral perfusion by Arterial Spin Labeling after a cerebral infarct and impact on functional, motor, and cognitive issue at three months

Background. Arterial Spin Labeling (ASL) is a technique in development of study of cerebral perfusion which presents the advantage not to require injection of product of contrast.

Objectives. To determine the feasibility of ASL at the Bordeaux's Hospital after a cerebral infarct (CI), and to correlate the cerebral perfusion status to the clinical issue, by taking into account CI's characteristics and brain damages underlying the CI: leucoencephalopathy (LEP), microbleeds (MB), lacunes, dilated Virchow-Robin spaces and hippocampal atrophy (HA).

Methods. Patients with hemispheric CI between 24 and 72 hours were consecutively included. A protocol of imaging MRI 3T, including pseudo-continuous ASL sequences (pCASL) was setting up. The clinical evaluation was made at the initial phase and at 3 months by test exploring the autonomy, the motricity, the cognitive functions, and the mood state. The cerebral blood flows (CBF) were correlated to the clinical evaluation, to the CI's characteristics, and to the brain damages underlying the IC.

Results. 57 patients were included. The ASL mapping was able to be interpreted in 52 patients. There was a big interpersonal variability of CBF. 23 subjects had a pattern of hypoperfusion, 29 had a pattern of hyperperfusion. Alteration of verbal fluency was more important in the Hypoperfusion group ($p=0.041$) with a trend of worse functional prognosis. In this group, the hypertensive patients were more numerous ($p=0.045$), the periventricular LEP was more severe ($p=0.007$), the number of total MB was greater ($p=0.002$). Hyperperfusion was associated to a more frequent hemorrhagic transformation (22.73% versus 9.09%). The severity of LEP, and HA was associated with a worse clinical issue.

Conclusion. The pCASL 3T is a practicable technique at Bordeaux's Hospital at the subacute phase of a hemispherical CI. The existence of a persistent hypoperfusion beyond the 24st hour post-CI is associated with an altered clinical issue at 3 months, significant for verbal fluency and with a trend for global functional prognosis evaluated with Rankin score. The evolution of perfusion in the CI is closely dependant to arterial permeability but seems to be also modulated by the state of parenchyma on which arises ischaemia. The continuation of this work on a bigger size of patients will allow to specify the respective influence of the characteristics of brain damage and the state of the cerebral parenchyma on the clinical issue of CI victims patients.

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

SPECIALITE : NEUROLOGIE

Mots-clés : ASL, infarctus cérébral, perfusion cérébrale, pronostic clinique, leucoencéphalopathie, microbleeds, espaces de Virchow-Robin dilatés, atrophie hippocampique.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

UFR des SCIENCES MEDICALES, Université de Bordeaux 2
146 rue Léo Saigat, 33 076 Bordeaux Cédex