



HAL
open science

Prédiction du risque de transformation hémorragique, à la phase aiguë d'un infarctus cérébral: apport du scanner de perfusion

Thomas Mégelin

► **To cite this version:**

Thomas Mégelin. Prédiction du risque de transformation hémorragique, à la phase aiguë d'un infarctus cérébral: apport du scanner de perfusion. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01228490

HAL Id: dumas-01228490

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01228490v1>

Submitted on 13 Nov 2015

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 de Bordeaux 2

U.F.R des Sciences Médicales

Année 2015

Thèse n° 3105

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 Octobre 2015

Par Thomas MEGELIN

Né le 24 Août 1987 à Aix en Provence

**Prédiction du risque de transformation hémorragique, à
la phase aiguë d'un infarctus cérébral : Apport du scanner
de perfusion**

Directeur de thèse
Pr Igor SIBON

Membres du jury

Monsieur le Professeur Bruno Brochet

Président

Monsieur le Professeur Wassilios Meissner

Examineur

Monsieur le Professeur Gwendal Lemasson

Examineur

Monsieur le Docteur Patrice Menegon

Examineur

Monsieur le Professeur Igor Sibon

Directeur de thèse

Remerciements

A Monsieur le Professeur Igor Sibon,

Merci pour la confiance que vous m'avez accordé en acceptant de m'encadrer pour ce travail, pour vos nombreux conseils et les heures consacrées à diriger cette thèse.

Vos connaissances, votre attention et votre bienveillance ont été une grande aide pour l'aboutissement de ce travail. J'ai été extrêmement sensible à vos qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de mes études et de ce travail de thèse. Vous ne vous êtes pas arrêté à l'étiquette « interne cocotier » et m'avez laissé faire mes preuves. Vous avez su me donner le goût de la neurologie et m'avez appris la rigueur. La formation des internes de neurologie de Bordeaux vous doit beaucoup.

Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Bruno Brochet,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. J'ai eu la chance de bénéficier de votre enseignement et de votre pédagogie au début de mon internat. Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité que ce soit à l'hôpital ou lors des formations.

Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Wassilios Meissner,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Merci d'avoir prêté attention à ce travail, en acceptant de le juger. Travailler à vos côtés m'a beaucoup appris. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Gwendal Lemasson,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Merci d'avoir accepté, un peu en urgence, de consacrer un peu de temps à la lecture et à l'évaluation de mon travail. Travailler avec vous durant mes 6 mois de stage fut un plaisir. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Patrice Menegon,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Il était important à mes yeux de pouvoir présenter ce travail à un neuroradiologue, et je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Recevez ici toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Gwenaëlle Runavot,

La première lecture est importante. Merci d'avoir accepté de rapporter ce travail. Tes commentaires et corrections m'ont permis d'améliorer cette étude.

Apprendre à tes côtés est un réel plaisir, merci pour tes conseils au quotidien. A notre future collaboration !

A Monsieur le Docteur Cyril Ferdynus du service de la Recherche et de l'Unité de Soutien Méthodologique (USM). Merci pour votre disponibilité, votre aide précieuse et votre efficacité pour mes analyses statistiques.

A tous les médecins que j'ai eu le plaisir de côtoyer au cours de mon internat :

- Dr Patrice Tournebize et Dr Cyril Charlin, pour votre soutien et vos conseils au quotidien, sur le plan médical et de la vie en général...
- Dr André Muller, Dr Gwenola Prigent, Dr Marc Bintner, Dr Séverine Blanc, Dr Pascale Gauthier-Lassalarié.
- Dr Jean-Christophe Ouallet, Dr Sabrina DeBruxelles, Dr François Rouanet, Dr Xavier Ferrer, Dr Guilhem Sole, Dr Anne-Cécile Wielanek, Pr François Tison et Dr Cécile Marchal.
- Mes chefs de cliniques, Mathilde, Ivania, Fanny, Stéphanie et Jérôme.

A toutes les équipes des services de neurologie sur Bordeaux ou St Pierre, merci pour votre gentillesse et votre accueil.

Remerciements personnels :

A mes parents, merci pour votre soutien indéfectible, pour m'avoir donné un cadre familial aimant et encouragé depuis le début. Sans vous, je ne serais pas là où j'en suis maintenant, j'en suis pleinement conscient et pour ça je vous remercie du fond du cœur. Merci d'être là, derrière moi, depuis toujours. Je vous aime.

A mes deux sistas d'enfer, Camille pour ton aide précieuse dans toutes les relectures, mise en page, traduction, j'en passe! et ton coaching mental. Et Margaux pour avoir été simplement là. Je vous adore et je suis fier de vous.

A mes grands-parents, merci pour votre soutien et votre écoute dans les moments difficiles. (Papy...j'ai essayé de marcher modestement dans tes traces, ce n'est pas Makatea, mais la Réunion c'est déjà pas mal !).

A toute ma famille au grand complet, sans les citer tous !

A tous mes amis lambescains, qui me connaissent et me soutiennent depuis le début, dans les bons moments et les journées de la loose ; Nicolas (c'est pas ta faute!), Fredo (la classe), Laurent, Victor, Philou, Momo. Les adoptés, Max, Matthieu, Benoit, Laure et Seb.

A Lambesc (obligé.. capitale du monde!)

A tous ceux rencontrés au cours de mes études :

- Les « Marseillais » : les Thomas, Verena, Manou, Chacha, les Sophies, Doudou, Sofia. Désolé pour ceux que j'oublie.
- Mes co-internes de neurologie de Bordeaux, Lulu et Floflo (merci pour la relecture), mention spéciale pour Antoine, nos discussions tardives médicales sur nos thèses et surtout celles non médicales (à quand le Mont Blanc ?).
- A mes amis réunionnais, qui sont devenus, avec la distance, un peu ma famille de substitution : mes parents, Antoine (président de la ligue d'Ultimate réunionnais à vie et seul autre personne au monde à connaître les yirks..) et Elsa (oreille féminine dans les moments difficiles), mes tontons Fallot (canette), Charly (le snake) et Xavier (Taber), ma petite sœur Mimi et mes nombreux cousin(e)s Marie, Ciaran, Fanny, Steven, Daou, Marty, Cédric (je n'oublierai jamais les brouillards de Salazie), Antoine, Natacha, Leila, Blandine et Valentin. Mon internat à vos côtés c'était le feu !

Enfin, une pensée particulière pour toi ; Tu es entré dans ma vie comme une évidence et tout a changé. Le « voyage » ne fait que commencer...

A ma famille,

*« Beaucoup de vérités auxquelles nous tenons dépendent
avant tout de notre propre point de vue. » OWK (1983)*

Table des matières

Liste des abréviations.....	7
1. Introduction.....	8
2. Etat des lieux des connaissances.....	9
2.1 Epidémiologie des AVC.....	9
2.2 Physiopathologie de l'IC.....	9
2.2.1 Conséquences de l'ischémie	10
2.2.2 Concept de la pénombre.....	11
2.2.3 Altérations de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE)	12
2.2.4 Impact de la reperfusion	14
2.3 Prise en charge thérapeutique : le rtPA	14
2.3.1. Thrombolyse, quelques chiffres.	14
2.3.2. Effets indésirables du rtPA	16
2.3.3. Transformation hémorragique post-thrombolyse.....	17
2.3.3.1. Définitions	17
2.3.3.2. Données de la littérature	18
2.3.4. Facteurs de risque de TH et co-facteurs	21
2.4. Imagerie de phase aiguë - Scanner de perfusion.....	24
2.4.1. Principes	24
2.4.2. Physiopathologie de l'IC appliquée sur l'imagerie	29
2.4.3. Le 'mismatch' en imagerie	30
2.4.4. Aspect pratique de l'imagerie avancée en scanner de perfusion.....	31
2.5. Objectifs.....	33
3. Matériels et Méthodes	34
3.1. Population	34
3.2. Protocole d'imagerie.....	35
3.3. Recueil de données.....	36
3.3.1. Données cliniques.....	36
3.3.2. Imagerie	37
3.4. Post-traitement de l'imagerie de perfusion	38
3.5. Analyse statistique	43
4. Résultats.....	44
4.1. Population	44
4.2. Résultats.....	47
5. Discussion	59
5.1 A propos de l'imagerie.....	59
5.2 A propos des paramètres clinico-biologiques.....	60
5.3 Limites	61
5.3.1 Limites de l'échantillon	61
5.3.2 Limites techniques	62
5.3.3 Limites statistiques	64
5.4 Perspectives.....	65
6. Conclusion	66
Annexes	67
Bibliographie.....	73

LISTE DES ABREVIATIONS

ACM : Artère Cérébrale Moyenne
ADC : (= Apparent Diffusion Coefficient) Coefficient Apparent de Diffusion
AIC : Accident Ischémique Constitué
AIF : (= Artery Input Function) Fonction d'Entrée Artérielle
ATP : Adénosine Triphosphate
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
D : Delay
DSC : Débit Sanguin Cérébral
HI : Infarctus Hémorragique
TH : Transformation hémorragique
HICS : Hémorragie intra-cérébrale symptomatique
THns : Transformation Hémorragique non symptomatique
HTA : Hypertension Artérielle
IC : Infarctus Cérébral
ICo : Intervalle de confiance
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
MMP : Matrix Métalloprotéinases
OR : Odds Ratio
PH : Hématome parenchymateux
rtPA : activateur tissulaire recombinant du plasminogène
Se : Sensibilité
Sp : Spécificité
SB : Substance blanche
SG : Substance grise
T : Tesla
TTM : Temps de Transit Moyen
TTP : (= Time To Peak) Temps d'arrivée au pic
VOI : (= Volume of Interest) Volumes d'Intérêts
VOF : (= Venous Output Function) Fonction de Sortie Veineuse
VSC : Volume Sanguin Cérébral

1. INTRODUCTION

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est un problème de santé publique. Compte tenu de son incidence et de sa sévérité, la pathologie vasculaire cérébrale demeure un enjeu thérapeutique majeur. Des progrès diagnostiques et thérapeutiques indéniables ont été faits, en témoigne une diminution progressive, au cours des deux dernières décennies, de l'incidence des AVC [1].

L'amélioration de la stratégie thérapeutique en phase aigüe s'est développée avec l'arrivée de la thrombolyse (le rtPA : activateur tissulaire recombinant du plasminogène) [2] puis récemment de la thrombectomie [3].

En parallèle des avancées thérapeutiques, l'imagerie diagnostique s'est elle aussi développée, notamment avec la mise au point d'imagerie fonctionnelle permettant l'analyse de la perfusion cérébrale en temps réel par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ou scanner.

Ainsi depuis quelques années, l'imagerie de perfusion permet d'étudier les fenêtres thérapeutiques idéales, la pénombre ischémique et les facteurs prédictifs de risque de transformation hémorragique (TH). Cette technique, quoique non validée, reste utilisée en pratique courante dans les centres spécialisés et sert d'aide pour le clinicien lors de la décision de thrombolyse.

De nombreuses études ont été réalisées pour tenter de déterminer les seuils les plus significatifs, pour évaluer les paramètres fonctionnels de l'AVC [4,5]. Néanmoins, cette technique n'est pas encore validée, du fait de la grande variabilité des protocoles, et incite à poursuivre les recherches pour améliorer la prise en charge thérapeutique des patients victimes d'AVC.

Ce travail a pour objectif principal l'évaluation de l'apport du scanner de perfusion dans la prédiction précoce du risque de TH à la phase aigüe d'un infarctus cérébral (IC).

2. ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES

2.1 Epidémiologie des AVC

L'AVC est un événement de santé grave et fréquent. À travers le monde, 16 millions de nouveaux cas sont observés chaque année, responsables de 5,7 millions de décès. Plus d'une personne sur 6 dans le monde sera atteinte par un AVC au cours de sa vie.

La plupart des études ont rapporté les taux de mortalité à un mois après un AVC. Les disparités sont importantes à travers le monde avec des chiffres variant de 10 à 30 % [6].

Au sein des AVCs, on distingue, les accidents ischémiques (aussi appelé IC), de loin les plus fréquents, (80 %) et les accidents hémorragiques : hémorragies cérébrales (10 %), hémorragies méningées (5 %).

Selon le rapport de 2009 du ministère de la santé sur la prévention et la prise en charge des AVCs en France, l'IC, représente la première cause de handicap acquis de l'adulte [6]. Il s'agit de la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer et la troisième cause de mortalité.

Cette pathologie prédomine chez le sujet âgé, mais peut aussi affecter le sujet jeune, 15% d'IC chez les moins de 50ans, 25% pour les moins de 65ans. Cela représente, environ 150000 personnes atteintes par an, en France, avec 60000 décès [6-7].

Sur un plan régional, en 2011, l'Agence Régional de Santé Aquitaine, rapporte 20 personnes par jour touchées soit environ 1 par heure dont 8 garderont des séquelles [8].

L'allongement de l'espérance de vie, le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence de l'IC avec l'âge laissent présager une forte augmentation de la prévalence de cette pathologie dans les années à venir.

2.2 Physiopathologie de l'IC

Une reprise exhaustive de l'ensemble de la physiopathologie de l'IC dépasserait largement du cadre de cette thèse et n'est pas le sujet, néanmoins nous avons repris quelques notions importantes sur le plan physiopathologique.

2.2.1 Conséquences de l'ischémie

La chronologie de l'IC peut être définie en cinq phases, rappelées dans la **Figure 1** ci-dessous [9].

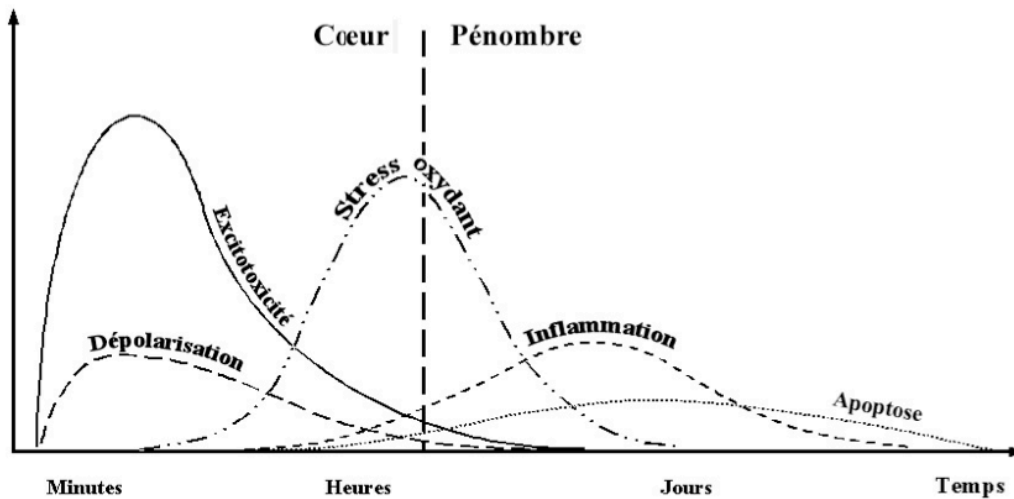


Figure 1: Cinétique des mécanismes impliqués dans l'ischémie cérébrale (D'après Dirnagl - 1999).

Cette chronologie n'est pour autant ni définitive, ni figée car la physiopathologie de l'ischémie cérébrale est un processus dynamique où les phénomènes s'opérant au décours sont particulièrement complexes et encore incomplètement connus à ce jour.

Les neurones sont fonctionnellement et anatomiquement liés aux astrocytes en cellules endothéliales vasculaires au sein de l'unité neurovasculaire. Ce concept s'est développé depuis plusieurs années dans l'idée que l'ischémie cérébrale n'est pas simplement une pathologie neuronale ou vasculaire mais touche l'intégralité des structures cérébrales. Chaque acteur de l'unité neurovasculaire est affecté par les différents processus pathologiques en lien avec l'ischémie. Ainsi en raison des interactions cellulaires qui existent au sein de l'unité, les altérations post-ischémiques sur un des compartiments cellulaires auront des répercussions sur les autres compartiments. Il est important de saisir l'aspect dynamique de l'ischémie, ainsi les neurones vont être atteints rapidement, et leur souffrance en déclenchant les cascades d'évènements décrits vont entraîner des répercussions sur l'ensemble de l'unité neurovasculaire. L'ischémie cérébrale est ainsi responsable de dommages aussi bien cellulaires que fonctionnels.

L'ischémie s'accompagne rapidement d'un phénomène de nécrose tissulaire dans les zones les plus hypoperfusées (appelé cœur de l'infarctus) où se mettent en place des processus pathologiques excitotoxiques médié par le calcium et le glutamate ainsi que les phénomènes de dépolarisation péri-infarctus. En périphérie de cette région apparait une zone de souffrance neuronale selon une sévérité dépendante du gradient d'hypoperfusion (zone de pénombre) où la mort cellulaire résulte principalement d'un processus particulier, l'apoptose.

L'ischémie, le déficit énergétique et l'accroissement des concentrations intracytoplasmiques en calcium vont contribuer à la mise en jeu de nombreux processus délétères tels que la production de substances oxydantes et l'activation des voies de l'inflammation dont les effets différés dans le temps contribuent à majorer les lésions tissulaires cérébrales [10].

2.2.2 Concept de la pénombre

Historiquement ce concept est né dans les années 80 et a été fondé sur une approche expérimentale qui a étudiée l'impact d'une réduction progressive du débit sanguin sur l'activité corticale du singe. Pour un débit sanguin cérébral compris entre 10 et 20 ml/mn/100 g, les réponses corticales évoquées étaient abolies [11-12]. La fonction était considérée comme au repos, mais la structure neuronale était préservée. La pénombre est un processus dynamique qui indique une vulnérabilité majeure où, si les conditions circulatoires persistent ou se dégradent, l'extension de la nécrose aux dépens de la zone de pénombre devient inéluctable. La réversibilité de cette situation est liée à la restauration rapide du débit sanguin cérébral.

Cette restitution des fonctions fonde le concept de pénombre ischémique [11] et apparaît dès lors la distinction de deux seuils d'ischémie cérébrale déterminant la physiopathologie de l'infarctus cérébral.

Cette représentation a fait l'objet de diverses interprétations selon la méthode utilisée pour explorer l'hémodynamique et/ou le métabolisme cérébral.

Schématiquement, deux zones vont s'individualiser au sein de la région touchée par l'IC :

- Une zone où le débit sanguin cérébral est extrêmement réduit, entraînant une atteinte irréversible des cellules composant le tissu cérébral avec pour effet immédiat le déclenchement de processus nécrotiques menant à une mort cellulaire, appelée en pratique le cœur de l'ischémie.
- En périphérie de ce dernier, la 2^e zone dite de pénombre dans laquelle le débit sanguin cérébral est diminué mais néanmoins suffisant dans un premier temps pour maintenir une perfusion tissulaire de fortune. La présence concomitante d'artères collatérales au niveau de cette zone permet de maintenir l'intégrité structurelle même si le tissu cérébral est endommagé. Au sein de cette zone, des processus apoptotiques se mettent en place progressivement durant la phase subaigüe. Si le débit sanguin n'est pas restauré rapidement (quelques heures), il s'ensuit une expansion du cœur de l'ischémie dans cette zone. (**Figure 2**)

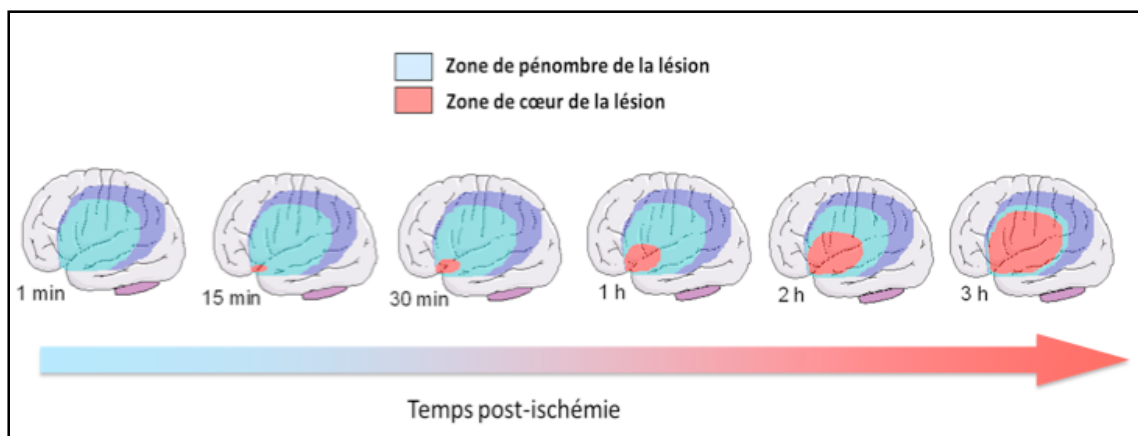


Figure 2 : Evolution de la zone de pénombre et du cœur de l'infarctus au cours du temps (D'après Kuntz et al. - 2010).

Le pronostic de cette zone dite de pénombre reste imprévisible et dépend de la restauration la plus rapide de la perfusion cérébrale, limitant ainsi les conséquences des mécanismes post-ischémiques précédemment décrits (dommages oxydatifs, inflammation, apoptose, etc.). L'évolution de la pénombre est influencée par différents facteurs : site de l'occlusion artérielle, rôle de la circulation collatérale, tolérance à l'ischémie selon le tissu considéré (substance blanche (SB) ou grise (SG)), celle-ci variant d'un individu à l'autre et d'une région à l'autre, facteurs génétiques, niveau d'expression des gènes impliqués dans l'ischémie cérébrale, etc.

Le sauvetage de cette zone dite de pénombre est essentiel, et reste un des premiers objectifs des différentes techniques de recanalisation, qui ont pour objectif de réduire au maximum la durée et l'intensité de l'ischémie.

2.2.3 Altérations de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE)

Depuis plusieurs années est né le concept d'unité neurovasculaire comprenant l'endothélium, les astrocytes, et les neurones. L'interface les reliant, appelée la BHE occupe une place importante.

Les phénomènes d'ischémie/reperfusion sont tous en lien avec l'altération de la BHE pouvant amener, en fonction de divers facteurs, à une potentielle TH [13]. (**Figure 3**).

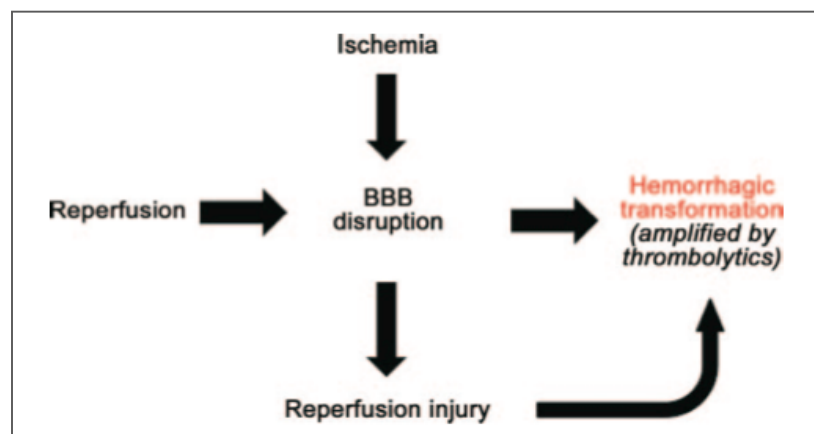


Figure 3 : Modifications de la BHE durant un IC (D'après R. Khatri et al. - Neurology 2012)

Un des événements majeurs lors de l'ischémie cérébrale est la défaillance énergétique en lien avec le déficit en glucose et oxygène. La première conséquence de celle-ci est l'arrêt du fonctionnement des synapses qui entraîne un déficit neurologique correspondant à la région cérébrale touchée par l'ischémie.

Une carence énergétique plus profonde, ou prolongée, est responsable de l'arrêt des pompes ioniques des membranes cellulaires des neurones et des cellules gliales. L'arrêt des pompes membranaires entraîne un transfert de sodium - et de l'eau qui lui est osmotiquement liée - du secteur extracellulaire dans la cellule, entraînant un œdème cytotoxique.

En cas d'ischémie majeure, l'endothélium des vaisseaux cérébraux est lésé et la barrière hématoencéphalique devient perméable aux protéines plasmatiques, qui diffusent dans le tissu cérébral. Il en résulte un œdème tissulaire appelé œdème vasogénique. L'œdème vasogénique est responsable d'un effet de masse, d'autant plus important que l'infarctus cérébral est étendu.

L'augmentation de la perméabilité vasculaire en lien avec l'œdème peut survenir dans les minutes à heures suivant le début de l'ischémie, entraînant une altération fonctionnelle de l'endothélium et des cellules musculaires lisses, avec en particulier une perte de la relaxation endothélium-dépendante, et une augmentation de l'expression des protéines d'adhésion, amenant à une adhésion des polynucléaires modifiant la perméabilité vasculaire [14].

De plus, l'arrivée de protéases (activateur tissulaire du plasminogène (tPA), matrix métalloprotéinases (MMP),..) contribue à la dégradation de la matrice extracellulaire de la BHE. Cette induction enzymatique aggrave et entretient la perméabilité des jonctions serrées de la BHE et l'anoïkis (apoptose déclenchée par la perte de contact avec la matrice extracellulaire) via des mécanismes intégrines-induits avec pour conséquence une perte de contact entre les cellules endothéliales et les astrocytes et donc une majoration de la perméabilité vasculaire.

Cette atteinte de la lame basale résulte à la fois d'une diminution de l'expression des intégrines qui servent d'ossature à la lame basale et d'une augmentation de l'expression des MMP. Une réponse inflammatoire médiée par les MMP-9 a été retrouvée associée à une dégradation de la lame basale de la BHE et l'extravasation sanguine [15].

Les lésions de la BHE peuvent être assez importantes pour permettre le passage de sang dans le tissu cérébral et la transformation hémorragique de l'infarctus cérébral.

Enfin, facteurs aggravants supplémentaires, les radicaux libres, neurotoxiques, avec de puissantes propriétés vasodilatatrices peuvent exacerber les dommages et les lésions endothéliales. Les astrocytes expriment eux-mêmes une NO synthase (oxyde d'azote synthase, produisant des radicaux libres) durant l'ischémie, qui entretient également la dégradation de la BHE [16].

Il convient de noter que plusieurs phénomènes en amont du processus ischémique peuvent déjà avoir modifié ou altéré la BHE :

- Microangiopathie,
- Dépôts amyloïdes,
- La possibilité d'ischémie transitoire préalable, aussi appelé notion de pré-conditionnement : le pré-conditionnement est un mécanisme de protection endogène contre l'ischémie. Il se traduit par le fait qu'un ou plusieurs épisodes d'ischémie brève rendent un tissu plus résistant à une ischémie prolongée ultérieure. Un tel mécanisme de protection a été mis en évidence chez l'animal dans différents tissus comme le cœur, le cerveau, le foie, l'intestin grêle ou le muscle squelettique [17]. Longtemps le pré-conditionnement a été considéré comme un mécanisme essentiellement neuronal, il est maintenant reconnu comme un phénomène de protection globale des trois compartiments de l'unité neurovasculaire [18].

2.2.4 Impact de la reperfusion

La reperfusion est essentielle pour la survie tissulaire ; cependant en dépit des bénéfices de ce traitement, la reperfusion ne semble pas avoir que des effets favorables et peut contribuer à une altération supplémentaire des dommages tissulaires et potentiellement à une TH.

En raison de la correction parfois brutale de l'hypoxie secondaire à l'ischémie, la reperfusion va s'accompagner d'une majoration des processus oxydatifs concourant à une possible aggravation des lésions cérébrales. D'autre part, l'afflux d'éléments figurés du sang, en particulier de leucocytes, va contribuer au développement des processus inflammatoires et par conséquent majorer les lésions cérébrales. Moins connu est le développement d'anomalies fonctionnelles au sein de l'endothélium et des cellules musculaires lisses vasculaires. La reperfusion peut en effet générer une altération de la réactivité vasculaire au sein des vaisseaux cérébraux, en particulier la perte du tonus vasculaire, la diminution de leurs capacités de contraction à la sérotonine ou encore l'abolition de la vasorelaxation endothélium-dépendante, autant d'éléments capables de limiter les possibilités d'adaptation du débit sanguin cérébral. D'autre part, la reperfusion des vaisseaux cérébraux va modifier le fonctionnement d'un canal potassique, le canal Kir 2.1. Ce canal, situé au sein des cellules musculaires lisses vasculaires, joue un rôle essentiel dans les capacités de vasodilatation des artères cérébrales. En dehors du problème purement hémodynamique, l'altération fonctionnelle de ce canal ionique lors de la reperfusion est corrélée à l'aggravation des lésions du tissu cérébral [19].

Les conséquences de la reperfusion sont importantes à appréhender lors de l'analyse des mécanismes en lien avec la TH d'un IC, pouvant être un potentiel facteur confondant.

2.3 Prise en charge thérapeutique : le rtPA

2.3.1. Thrombolyse, quelques chiffres.

L'arrivée de la thrombolyse avec l'activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rtPA) ou Actylse®, a radicalement changé la prise en charge des ICs et leurs pronostics.

L'essai thérapeutique, NINDS [2], à l'origine de l'obtention de l'AMM en 2002, a permis de démontrer l'efficacité du rtPA dans les 3 heures suivant le début des symptômes, avec une amélioration fonctionnelle à 3 mois d'environ 30% par rapport au groupe placebo.

Le traitement par rtPA permet, en moyenne, un handicap évité pour 7 patients traités, et un décès évité pour 6 patients traités. Ces chiffres restent toutefois dépendants du délai d'administration du rtPA, avec un nombre de sujets nécessaires à traiter pour montrer un bénéfice qui devient plus faible, plus le traitement est précoce.

En revanche le risque de TH était plus élevé dans le groupe rtPA (6,4% contre 0,6% dans le groupe placebo). Cependant malgré ce sur-risque, la mortalité à 3 mois ne différait pas selon les groupes (17% groupe rtPA versus 21% dans le groupe placebo).

En 2008, l'étude ECASS III [20], ayant pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi

du rtPA entre 3 à 4h30 après le début des symptômes, a permis d'étendre la fenêtre thérapeutique du rtPA à 4h30 en démontrant la persistance d'un bénéfice au-delà de 3 heures. En 2011, l'étude IST-3 [21] a tenté de montrer une efficacité de la thrombolyse en élargissant la fenêtre jusqu'à 6 heures après le début des symptômes. L'étude multicentrique, portant sur 3035 patients, retrouvait une tendance mais néanmoins non significative à une thrombolyse entre 4h30 et 6h.

Enfin, en 2014, une vaste méta-analyse internationale [22] (**Figure 4 et 5**), confirme les résultats significatifs de ces études. Elle montre, en effet, que quel que soit l'âge des patients et la sévérité des AVC, le rtPA augmente significativement la probabilité de bon pronostic lorsqu'il est administré dans un délai allant jusqu'à 4h30, et ceci, malgré un risque accru d'hémorragie intracrânienne fatale dans les premiers jours. Le traitement administré dans les 3 heures, a été associé à un bon pronostic chez 259 des 787 patients traités dans ce délai (32,9%), contre 176 des 762 patients contrôle (23,1%) ; (Odd Ratio (OR) =1,75 ; Intervalle de confiance (ICo) à 95% [1,35-2,27] ; $p < 0.0001$).

Un bénéfice est également retrouvé pour le traitement administré entre 3h et 4h30 : 485 des 1375 patients traités dans ce délai présentent en effet une évolution favorable, contre 432 des 1437 patients contrôle : 35,3% contre 30,1% ; (OR=1,26 ; ICo [1,05-1,51] ; $p = 0,0132$).

Enfin, chez les 401 des 1229 patients traités après 4h30, la tendance reste favorable par rapport aux 357 des 1166 patients contrôle, mais perd sa significativité : 32,6% contre 30,6% ; (OR=1,15 ; ICo [0,95-1,40] ; $p = 0,15$).

On note que ces bénéfices étaient indépendants de la sévérité de l'IC et de l'âge des patients, dans les limites du seuil de 80ans.

En parallèle d'une prise de conscience sur la possibilité d'influencer l'histoire naturelle d'un IC, se sont développés en France des services dédiés au neurovasculaire, les Unités NeuroVasculaires, permettant aujourd'hui d'améliorer progressivement ces chiffres.

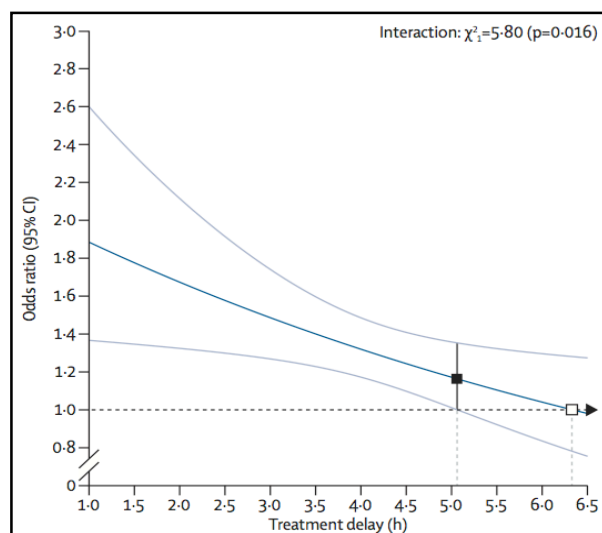


Figure 4 : Effet du traitement par rtPA en fonction du délai d'administration sur le pronostic fonctionnel (Emberson et al. - Lancet 2014)

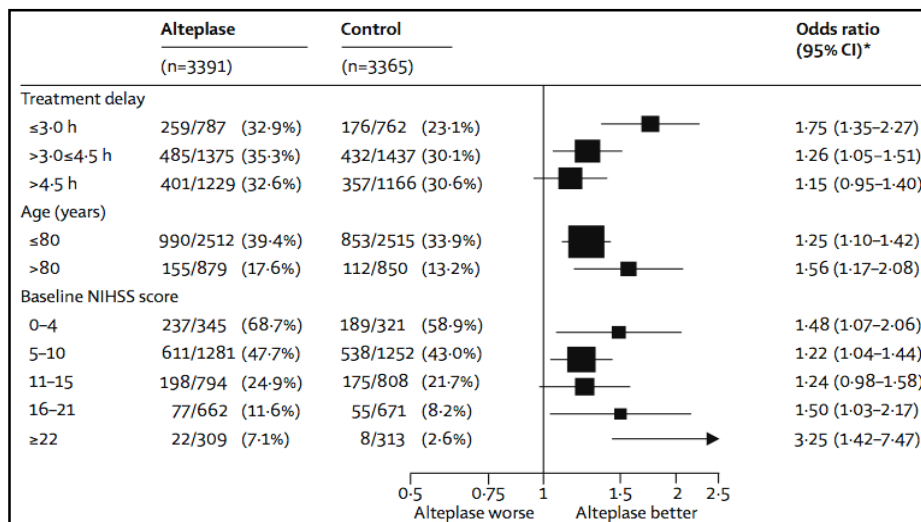


Figure 5 : Effet du traitement par rtPA sur le pronostic fonctionnel en fonction du délai d'administration, de l'âge et de la sévérité de l'IC (Emberson et al. - Lancet 2014)

Le rtPA est utilisable dans des indications très strictes, en raison de nombreuses contre-indications, qui se sont néanmoins allégées peu à peu au fil des années (âge, diabète, crise d'épilepsie, hypertension artérielle (HTA), etc..) permettant d'élargir le panel de patients susceptibles de bénéficier de ce traitement sans toutefois permettre de dépasser les 10-15% des patients éligibles en phase aiguë, ce qui justifie la poursuite des campagnes d'informations.

Le rtPA restait jusqu'il y a peu de temps le seul traitement validé et recommandé pour les IC à la phase aiguë.

Récemment, la thrombectomie mécanique par stent retrievers a démontré son efficacité, et est une nouvelle arme dans l'arsenal thérapeutique. En effet, début 2015, six études (MR CLEAN [3], ESCAPE [23], EXTEND-IA [24], THRACE [25], REVASCAT [26] et SWIFT-PRIME [27]) ont montré un bénéfice significatif de la thrombectomie en association avec une thrombolyse intraveineuse, par rapport à la thrombolyse seule. Ce bénéfice a été montré chez des patients avec un thrombus proximal de la circulation antérieure jusqu'à la 6ème heure indépendamment de la sévérité du NIHSS et de l'âge des patients.

L'avenir est dans l'amélioration des nombreux verrous gênant l'accès à ce traitement et une meilleure sélection des patients potentiellement éligibles à ce traitement en vue de diminuer le risque de complications.

2.3.2. Effets indésirables du rtPA

Une TH peut survenir de manière spontanée après l'IC, mais peut être également favorisée par l'administration de rtPA.

Les THs vues avec le rtPA semblent être en lien avec son action thrombolytique. Cependant, il est également suggéré que d'autres mécanismes rentrent en jeu et il existe en effet, depuis quelques années, des arguments expérimentaux en faveur d'une possible toxicité du rtPA sur le système nerveux. Ce dernier pourrait notamment majorer l'altération de la BHE. Cette toxicité vasculaire du rtPA serait aussi liée à l'augmentation de l'activité de certaines MMP qui dégradent la membrane basale et les protéines de jonctions membranaires. Par ailleurs, le rtPA pourrait avoir un rôle propre sur les vaisseaux, participant au risque hémorragique. L'expression du rtPA dans les neurones, les cellules gliales et les astrocytes semblent avoir un effet délétère au cours de l'ischémie par le biais d'une exacerbation des processus d'excitotoxicité. En effet *in vitro*, l'application de rtPA sur le vaisseau ischémié aggrave la dysfonction endothéliale induite par le processus ischémique [28]; et *in vivo*, la reperfusion induite par la lyse du thrombus génère un stress oxydant délétère pour le vaisseau et qui pourrait intervenir dans les complications hémorragiques. Enfin le rtPA provoque au moment de la reperfusion des modifications hémodynamiques importantes associées à une augmentation du volume de l'ischémie [29] et peut ainsi être un facteur favorisant de l'extension des lésions ischémiques et la survenue de complications hémorragiques.

2.3.3. Transformation hémorragique post-thrombolyse

2.3.3.1. Définitions

La TH correspond à n'importe quel type de saignement, avec ou sans retentissement clinique, évalué sur imagerie. Certaines études évaluent le saignement sur un scanner sans injection seul (dans la grande majorité), alors que pour d'autres celui-ci est déterminé sur IRM cérébrale, où là encore en fonction des séquences utilisées (T2*, SWI,..) la sensibilité peut varier et donc entraîner des différences dans les taux retrouvés.

Lorsque la TH est symptomatique, on parle d'Hémorragie Intracérébrale Symptomatique (HICS) avec un pronostic plus péjoratif.

La classification des hémorragies parenchymateuses utilisée dans la littérature, distingue habituellement les infarctus hémorragiques (HI) et les hématomes parenchymateux (PH) de la façon suivante [30] (**Annexe 1**) :

- HI 1 : Pétéchies minimales en périphérie de la zone infarctée.
- HI 2 : Pétéchies confluentes, au sein de la zone infarctée, sans effet de masse.
- PH 1 : Hématome avec effet de masse inférieur à 30% du volume de l'IC.
- PH2 : Hématome avec effet de masse supérieur à 30% du volume de l'IC.

Un des points essentiels qui ressort de ces études reste la variation du taux de TH en fonction de la définition et du type d'imagerie choisie.

Voici, par exemple, quelques définitions d'HICS utilisées dans la littérature :

- étude NINDS [2] : hémorragie cérébrale associée à une détérioration neurologique (aggravation du NIHSS ≥ 1) ou conduisant au décès dans les 7 jours, ou hémorragie

cérébrale non visualisée sur la première imagerie cérébrale associée à une détérioration neurologique.

- étude ECASS II [31]: hémorragie cérébrale associée à une détérioration neurologique (augmentation sur l'échelle NIHSS d'au moins 4 points par rapport à la valeur à l'inclusion ou par rapport au meilleur état neurologique des 7 premiers jours) ou conduisant au décès du patient.
- étude ECASS III [20]: hémorragie cérébrale associée à une détérioration neurologique (augmentation sur l'échelle NIHSS d'au moins 4 points par rapport à la valeur à l'inclusion) ou conduisant au décès du patient, visualisée sur le scanner (ou IRM) effectué entre 22 et 36 heures post-thrombolyse.
- étude SITS-MOST [32]: hémorragie parenchymateuse de type 2 (infiltration sanguine occupant plus de 30 % du volume de l'infarctus) visualisée au scanner cérébral effectué entre 22 et 36 heures post-thrombolyse, associée à une détérioration neurologique (augmentation sur l'échelle NIHSS d'au moins 4 points par rapport à la valeur à l'inclusion ou par rapport au meilleur état neurologique des 24 premières heures) ou conduisant au décès du patient ;

Dans l'histoire d'un IC, la survenue d'une TH reste une conséquence naturelle. Bien qu'elle puisse survenir spontanément sa fréquence est accrue par l'utilisation du rtPA. Le taux de TH spontanée au cours des grandes études de ces dernières années oscillent entre 0.2% et 3.5% [20-21].

Ce taux varie en fonction de la définition (TH symptomatique ou non, délai de survenue, technique d'imagerie pour la confirmation diagnostique), de même pour l'évaluation du risque hémorragique du rtPA.

2.3.3.2. Données de la littérature

Seet et al. [33] reprennent dans une méta-analyse l'ensemble des essais, études de cohortes et registres AVC, concernant le taux de complications hémorragiques sous rtPA.

Ces données sont rapportées dans les tableaux ci-dessous (**Tableau 1 et 3**).

Tableau 1 : Taux d'HICS dans différents essais contrôlés randomisés

Study, publication year	TPA subjects, n	Age years	Men %	Median base-line NIHSS	Time to treatment, min	SICH rates, %	Mortality rates, %
NINDS, 1995 [2]	312	68	57	14	NA	6.4 ^a	17.0 ^f
ECASS, 1995 [4]	313	65	60	12	NA	NA	22.4 ^f
ECASS II, 1998 [5]	409	68	61	11	NA	8.8 ^b	10.6 ^f
ATLANTIS, 1999 [11]	547	66	55	11	276	7.0 ^c	11.0 ^f
DEFUSE, 2006 [8]	74	71	45	11	328	9.5 ^d	NA
EPITHET, 2008 [12]	51	72	60	14	297	7.7 ^e	25.0 ^f
ECASS III, 2008 [6]	418	65	63	9	239	SITS-MOST 1.9; ECASS II 5.3; ECASS III 2.4; NINDS 7.9	8.0 ^f
Total, mean	2,124	68 (3)	57 (5)	12 (1)	285 (37)	7.5 (1.5) ^g	15.7 (6.9)

Data are summarized as mean or median and values in parentheses indicate SD. TPA = Tissue plasminogen activator; ATLANTIS = Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke; EPITHET = Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial; NA = not available.

^a NINDS criteria (any neurologic decline, any cerebral hemorrhage and <36 h following intravenous thrombolysis). ^b ECASS II criteria (any neurologic decline, clinical worsening or NIHSS decline ≥ 4 , any cerebral hemorrhage and <7 days following intravenous thrombolysis). ^c Not available. ^d DEFUSE (NIHSS decline ≥ 2 , any cerebral hemorrhage and <36 h following intravenous thrombolysis). ^e SITS-MOST (NIHSS decline ≥ 4 , parenchymal hemorrhage type 2 and <36 h following intravenous thrombolysis). ^f 90 days after stroke. ^g ECASS II data were used in studies that reported >1 SICH rates.

Les auteurs se sont également intéressés à la variation du taux de TH en fonction des différentes définitions détaillées. (Voici un exemple portant sur l'étude ECASS III – **Tableau 2**).

Tableau 2: Pourcentage d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques dans ECASS III selon les différentes définitions adoptées dans les études

HICS	Altéplase (%)	Placebo (%)
définition ECASS III	2,4	0,2
définition ECASS II	5,3	2,2
définition SITS-MOST	1,9	0,2
définition NINDS	7,9	3,5

Tableau 3 : Taux d'HICS dans différents registres AVC.

Study, publication year	TPA subjects, n	Age years	Men %	Median base-line NIHSS	Time to treatment, min	SICH rates, %	Mortality rates, %
STARS, 2000 [13]	389	69	55	13	164	3.3 ^a	13.0 ^d
CASES, 2005 [14]	4,468	73	55	14	155	4.6 ^b	22.3 ^e
SITS-MOST, 2007 [7]	6,483	68	60	12	136	SITS-MOST 1.7; ECASS 4.6	11.2 ^e
SITS-ITSR, 2008 [9]	12,529	68	61	12	143	ECASS II 8.8; NINDS 7.3	12.1 ^e
SITS-ITSR, 2010 [10]	23,942	68	60	12	146	SITS-MOST 1.6; ECASS 4.8	12.3 ^e
GWTG, 2011 [15]	25,504	70	51	12	129	NINDS 7.3	9.9 ^f
Canadian Stroke Network, 2011 [16]	1,739	75	51	12	145	SITS-MOST 1.75; ECASS 4.85; NINDS 7.13	16.3 ^f
Total, mean	15,054	70 (3)	56 (4)	12 (1)	145 (12)	3.5 (1.8) ^g	13.9 (4.2)

Data are summarized as mean or median and values in parentheses indicate percentages. TPA = Tissue plasminogen activator; STARS = Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke study; SITS-ITSR = Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register; GWTG = Get With The Guidelines.

^a Not available. ^b Defined as any neurologic decline, parenchymal hematoma and duration <24 h after intravenous thrombolysis. ^c Defined as any neurologic decline, cerebral hemorrhage and <36 h after intravenous thrombolysis. ^d 30 days after stroke. ^e 90 days after stroke. ^f In hospital. ^g ECASS II data were used in studies that reported >1 SICH rates.

Pour mémoire, les études NINDS [2], ECASS [20, 31, 34] et DEFUSE [35] retiennent toutes les THs comme significatives dans les définitions de l'HICS, alors que pour SITS-MOTS [32] et SITS-ITSR [36-37] seuls les patients avec un hématome parenchymateux de type 2 ont été retenus. Du côté des registres AVC, le registre CASES (Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study) [38] considère seulement les patients avec un hématome parenchymateux alors que The Canadian Stroke Network [39] inclut toutes les hémorragies sans distinction.

Le délai de survenue de l'hémorragie après la thrombolyse est également un paramètre qui fluctue selon les études, l'étude NINDS retenant 10 jours, ECASS II laisse jusqu'à 7 jours, tandis que DEFUSE et SITS-MOS, plus restrictifs, retiennent seulement les hémorragies post-thrombolyse survenant dans les 36 premières heures. Il convient de noter que les THs surviennent le plus souvent précocement mais peuvent être tardives. Des délais courts de

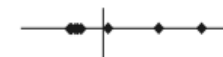

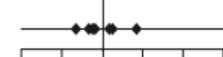
contrôle d'imagerie ont souvent été utilisés dans les études pour essayer de distinguer ce qui relève de la TH secondaire à la thrombolyse et celle liée à l'histoire naturelle de l'ischémie.

La moyenne globale de l'incidence des HICS ressortant de l'ensemble de cette méta-analyse est un taux d'HICS post-thrombolyse évalué à 5,6 % et une moyenne de mortalité de 14,7%.

Il existait une différence significative dans les taux d'HICS en fonction du protocole des études, qui n'était pas observée pour le taux de mortalité.

Ainsi en reprenant les critères de définitions d'HICS, il existait une incidence plus basse avec les critères SITS-MOST, par contre l'écart-type était plus important, en comparaison avec ceux de NINDS (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Comparaison des moyennes et écart-type des taux d'HICS (en fonction des définitions SITS-MOST, ECASS et NINDS).

	Mean SICH rates, %	SD, %	Difference from mean SICH rates (%)
SITS-MOST criteria [5-7, 9, 10, 12, 20, 21, 24]	3.25	2.27	
ECASS criteria [5-7, 9, 10, 19, 20, 24, 25]	5.67	1.15	
NINDS criteria [2, 6, 7, 9, 10, 20, 24]	7.61	0.94	

Enfin, dans leur méta-analyse, Emberson et al. [22], reprennent eux aussi les taux d'HICS dans les différentes études, IST-3 en plus, et confirment l'excès de saignements attendu. Si l'on retient la définition SITS-MOST, le rtPA augmente le risque d'HICS à 6,67 ($p < 0,0001$). Enfin, s'agissant des THs fatales à 7 jours, le sur-risque lié au rtPA est encore plus important (2,7% contre 0,4% ; $OR=7,14$; $p < 0,0001$).

L'augmentation relative du risque de TH fatale par le rtPA ne différait pas en fonction du délai de traitement, de l'âge ou de la sévérité de l'AVC. Toutefois, l'augmentation absolue du risque attribuable au rtPA était plus importante parmi les patients victimes des AVC les plus sévères.

Hormis le risque hémorragique, les autres causes de décès à court terme n'étaient pas augmentées par le rtPA, ni les causes de décès tardif. La mortalité à 90 jours, de 17% parmi les patients thrombolysés, était de 16,5% parmi les patients contrôle ($p=0,07$).

Dans l'ensemble, une augmentation absolue du risque précoce de décès par hémorragie de l'ordre de 2%, est compensée entre 3 et 6 mois par une augmentation absolue de la probabilité de bon pronostic neurologique de l'ordre 10% pour les patients traités dans un délai de moins de 3 heures, et de 5% pour les patients traités entre 3 heures et 4h30.

Il reste donc important lorsqu'on compare l'ensemble des données de la littérature de bien garder en mémoire, ces différences de définitions, afin de comparer au mieux plusieurs groupes.

2.3.4. Facteurs de risque de TH et co-facteurs

De nombreux essais, registres ou cohortes décrivent les facteurs de risque (cliniques, biologiques et radiologiques) de TH au décours d'une thrombolyse.

Les principaux facteurs de risque de TH rapportés dans la littérature sont :

Paramètres cliniques:

- Sévérité de l'atteinte clinique, mesurée par le score NIHSS, témoignant d'un IC étendu. Ce paramètre reste celui, le plus fréquemment retrouvé dans la littérature en lien avec une TH [40].
- L'âge avancé est retrouvé comme facteur indépendant dans plusieurs études [31, 41]. A noter que la plupart des études excluent les patients ayant plus de 80ans, rendant une évaluation du risque au delà de ce seuil difficile, néanmoins quelques études semble montrer l'absence de sur-risque, et suggèrent que les patients de plus 80ans ne doivent pas forcément être exclus d'un traitement par rtPA [42].
- Le délai d'administration du rtPA est retrouvé significatif dans CASES [38], mais pas dans l'analyse groupée de Hacke et al. [39]. Il convient de souligner que de nombreuses études réalisées avant 2008, utilisaient la fenêtre thérapeutique des 3heures, pouvant probablement expliquer cette discordance.
- L'hypertension artérielle est associée, de manière significative et indépendante, à un risque d'HICS [43].
- Une fibrillation auriculaire, est retrouvée dans plusieurs études avec un risque de TH notamment par Tan et al. ainsi que Lee et al. [44-45].
- Un antécédent d'insuffisance cardiaque est retrouvé dans ECASS II.

Traitements :

- Un traitement antérieur par anti-agrégant plaquettaire, est retrouvé associé dans ECASS II avec un risque de TH, mais pas de manière significative pour une HICS.
- Les anticoagulants oraux classiques et nouveaux, sont à risque hémorragique, en lien avec leurs caractéristiques pharmacologiques propres.
- Un traitement par statine a été retrouvé associé, de manière indépendante, à un risque hémorragique intra-cérébrale dans deux études [46]. Néanmoins une méta-analyse de 2012 [47], incluant 31 essais cliniques n'a pas retrouvé de sur-risque hémorragique.
- Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) sont aussi rapportés comme facteur de risque à travers la littérature. Une méta-analyse récente rapporte une augmentation du risque hémorragique pour les patients utilisant un ISRS, avec néanmoins des facteurs de confusion nécessitant de poursuivre les investigations [48].

Paramètres biologiques:

- L'hyperglycémie, retrouvée dans plusieurs études, dont le mécanisme d'action reste encore mal connu. Elle semble favoriser les THs en augmentant l'expression des MMP, et accélérant la destruction de la BHE [38, 49].
- Un taux de plaquettes inférieur à 10^6 G/l est une contre-indication à l'utilisation du rtPA, empêchant l'évaluation du risque pour cette catégorie. Néanmoins pour les patients non traités, la littérature semble discordante. En effet, certaines études semblent retrouver un risque augmenté [50], alors que pour d'autres aucun lien n'est retrouvé [31, 49].
- Un taux bas de cholestérol total et de LDL cholestérol [51-52] ont été rapportés dans plusieurs études comme facteurs de risque indépendants. Les mécanismes sous-jacents sont là encore mal connus, néanmoins il semble que ce dernier joue un rôle clé dans l'intégrité des micro-vaisseaux et de l'unité neurovasculaire.
- Enfin, notons deux autres paramètres biologiques décrits dans la littérature, à savoir, un taux bas d'inhibiteur du plasminogène activé qui semble montrer une tendance [53] ainsi qu'un taux élevé de MMP-9 [54].

Paramètres radiologiques:

- Signes précoces sur le scanner : Les signes précoces correspondent à une hypodensité parenchymateuse, une dédifférenciation de la SG/SB, un effacement des sillons corticaux et une hyperdensité spontanée de l'artère sylvienne. Par exemple, le score ASPECT (Alberta Stroke Program Early CT Score) [55], détaillé en **Annexe 2**, quantifie les signes précoces. Ce dernier a été retrouvé de manière significativement indépendante dans deux études, pour un score inférieur à 7 [55-56].
- Volume lésionnel de l'IC important, rejoignant la sévérité de l'atteinte clinique.
- Mauvaise collatéralité, en effet les collatérales soutiennent la pénombre ischémique, en limitant l'augmentation du cœur de l'infarctus dans l'attente d'une recanalisation. Des collatérales pauvres limitent le bénéfice de la reperfusion, et la recanalisation des régions en amont peut entraîner une TH. En conséquence, une mauvaise collatéralité peut augmenter le risque de TH et de mauvaise évolution clinique [57].

En 2007, Maarten et al. [58] ont réalisé une méta-analyse, dans le but de déterminer les facteurs de risque indépendants de transformation hémorragique après traitement fibrinolytique.

La synthèse de cette étude est résumée dans les tableaux ci-dessous (**Tableau 5 et 6**).

Tableau 5 : Récapitulatif de l'ensemble des études retenues et analysées, avec le taux et la définition de l'HICS et les facteurs de risques significatifs

Authors and year	Study	Cohort and treatment window	SICH Rate %	SICH definition	Independent risk factors of SICH	Odds ratio
Study group investigators [8], 1997	NINDS rt-PA stroke trial	311 IV rt-PA 312 controls <3 h	6.4 0.6	neurological deterioration temporally related to ICH	1. NIHSS (5 categories) ¹ 2. CT edema or mass effect	1.8 (1.2–2.8) 7.8 (2.2–27.1)
Demchuk et al. [11], 1999	5-center cohort study	138 IV rt-PA <3 h	9	neurological deterioration temporally related to ICH	1. serum glucose (per 5.5 mmol/l) or diabetes mellitus ²	2.26 (1.05–4.83)
Jaillard et al. [12], 1999	MAST-E	156 SK 154 control <6 h	21 2.6	neurological deterioration temporally related to HT	1. CT hypodensity (present or absent) 2. history of diabetes mellitus 3. decreased level of consciousness	3.1 (1.3–7.4) 3.7 (1.3–10.6) 2.7 (1.1–6.4)
Barber et al. [13], 2000	2-center cohort study	156 IV rt-PA <3 h	6.4	neurological deterioration temporally related to ICH	1. ASPECTS value (≤ 7 vs. > 7) 2. serum glucose (≤ 10 vs. > 10 mmol/l)	14 (2–117) 4.9 (1–21)
Dubey et al. [14], 2001	2-center cohort study	70 IV rt-PA <3 h	8.6	≥ 2 -point worsening on NIHSS associated with a parenchymal hematoma	1. CT basal ganglia hypodensity (HF units) 2. NIHSS	p = 0.0018 p < 0.05
Kase et al. [15], 2001	PROACT II	110 IA proUK 64 controls <6 h ³	10.9 3.1	≥ 4 -point worsening on NIHSS associated with ICH	1. serum glucose (per mg/dl)	1.013 (1.003–1.023)
Larrue et al. [16], 2001	ECASS II	407 IV rt-PA 386 control <6 h	8.9 3.4	≥ 4 -point worsening on NIHSS associated with ICH	1. history of congestive heart failure 2. CT hypodensity (0, ≤ 33 or $> 33\%$) 3. age	3.71 (1.72–8.02) 2.03 (1.18–3.52) 1.04 (1.01–1.08)
Gilligan et al. [17], 2002	ASK	134 SK 136 control <4 h	21 4	significant neurological deterioration and a parenchymal hemorrhage with mass effect	1. SBP	1.03 (1.01–1.05)
Tanne et al. [10], 2002	Multicenter rt-PA acute stroke survey	1,205 IV rt-PA <3 h	6	neurological deterioration temporally related to ICH	1. diabetes mellitus 2. platelets (per 50,000 increase) 3. early CT changes $< 33\%$ of MCA 4. early CT changes $> 33\%$ of MCA	3.87 (1.73–8.69) 0.71 (0.52–0.97) 3.37 (1.41–8.05) 6.70 (2.14–21.01)
Ribo et al. [18], 2004	Single-center cohort	77 IV rt-PA <3 h	7.9	≥ 4 -point worsening on NIHSS associated with ICH	1. PAI-1 (< 21.4 ng/ml)	12.8 (1.2–139.2)
Hill et al. [9], 2005	CASES	1,135 IV rt-PA <3 h ⁴	4.6	neurological deterioration temporally related to ICH	1. serum glucose (per 5 mmol/l) 2. time onset to treatment (per 30 min)	1.6 (1.2–2.3) 1.2 (1.0–1.5)

Tableau 6 : Facteurs de risque de survenue d'une HICS après thrombolyse

SICH risk factor	Number of studies that evaluated variable	Number of studies that identified variable as independent risk factor in multivariate analysis
CT hypodensity	12	6
Elevated serum glucose or history of diabetes mellitus	12	6
Symptom severity	12	3
Time to treatment	10	1
High systolic blood pressure	8	1
Low platelets	5	1
History of congestive heart failure	8 ¹	1
Low plasminogen activator inhibitor	1	1

¹ History of any cardiac disease was assessed in 8 of the 12 studies included in this systematic review. History of congestive heart failure, specifically, was assessed in 3 of these studies and was an independent risk factor for SICH in 1. Other cardiac conditions were not found to be an independent risk factor of SICH in any of the studies.

Dans cette méta-analyse, les facteurs de risque suivant sont donc retenus comme significatifs :

- **Clinique:** Sévérité des symptômes (score NIHSS élevé), tension artérielle élevée, ATCD cardio-vasculaires, délai long depuis le début des symptômes.
- **Biologique:** Hyperglycémie, taux de plaquettes bas, taux d'inhibiteur du plasminogène activé bas.
- **Imagerie:** Signes précoces d'IC.

A la lumière de ces études, il existe de nombreux facteurs de risque clairement identifiés, néanmoins la prédiction du risque hémorragique reste difficile. Certains auteurs ont suggéré des scores prédictifs à partir de paramètres combinés. Ainsi, Mazya et al. [59], ont proposé un score basé sur 9 facteurs de risque cliniques, avec un risque hémorragique s'il était supérieur ou égal à 10. Ils rapportent une aire sous la courbe à 0.70, globalement semblable aux autres scores de la littérature [60-61]. La valeur prédictive des différents facteurs de risques combinés reste modeste, et nécessite d'être amélioré avec d'autres paramètres.

L'imagerie prend toute sa place dans cette indication, à savoir une aide supplémentaire pour évaluer le risque hémorragique et la prise de décision dans l'indication d'une recanalisation.

2.4. Imagerie de phase aigüe - Scanner de perfusion

2.4.1. Principes

L'imagerie cérébrale a évolué au cours de ces dernières années. En plus d'une analyse morphologique classique, est arrivée l'intégration de données fonctionnelles. Développée initialement sur IRM, l'imagerie de perfusion est depuis plusieurs années réalisable en scanner.

Le développement plus récent du scanner de perfusion reste une alternative séduisante avec l'acquisition de données régionales et absolues de la perfusion cérébrale en temps réel. De plus grâce à son accès facile en pratique quotidienne, elle est particulièrement utile dans le cadre de l'urgence, malgré l'absence de recommandations et de preuve d'un réel bénéfice.

L'arrivée des scanners multibarrettes permettant la réalisation de plusieurs coupes en moins d'une seconde ainsi que le développement de logiciels de traitement des images adaptés, expliquent cette avancée.

Le principe du scanner de perfusion est fondé sur l'analyse de l'évolution du produit de contraste iodé, lors du premier passage d'un bolus intravasculaire.

Il consiste donc en l'acquisition dynamique sur des coupes tomodensitométriques cérébrales en mode cinéma, durant l'administration par voie veineuse d'un produit de contraste iodé.

Les aspects théoriques du scanner de perfusion ont été développés il y a plus de vingt ans, et validés chez l'animal [62], puis lors d'expérimentations cliniques, par rapport au scanner au Xénon et à l'IRM de perfusion [63-64].

Les quatre paramètres caractéristiques de la perfusion cérébrale calculés sont représentés sur la **Figure 6**, et sont calculés à partir de la courbe du temps en fonction de la densité :

1. Le volume cérébral sanguin (VSC), en ml/100g de tissu, désigne la fraction de parenchyme occupé par les vaisseaux sanguins.
2. Le débit cérébral sanguin (DSC), en ml/100g de tissu/mn.
3. Le temps de transit moyen (TTM), en secondes, représente l'intervalle de temps moyen nécessaire à un bolus de produit de contraste iodé pour traverser le réseau capillaire cérébral.
4. Le Time To Peak (TTP), en secondes, est le temps de rehaussement maximal de contraste (temps d'arrivée au pic).

A noter, le Tmax, un équivalent du TTP, mais calculé sur une fonction résiduelle obtenue après traitement mathématique. Ce procédé algorithmique, est appelé méthode de déconvolution et permet un traitement des données pour améliorer le «bruit» et la résolution des images. Le Tmax s'exprime également en secondes, et représente le temps d'arrivée au pic de la fonction résiduelle. Ces deux paramètres dépendent de l'hémodynamique générale.

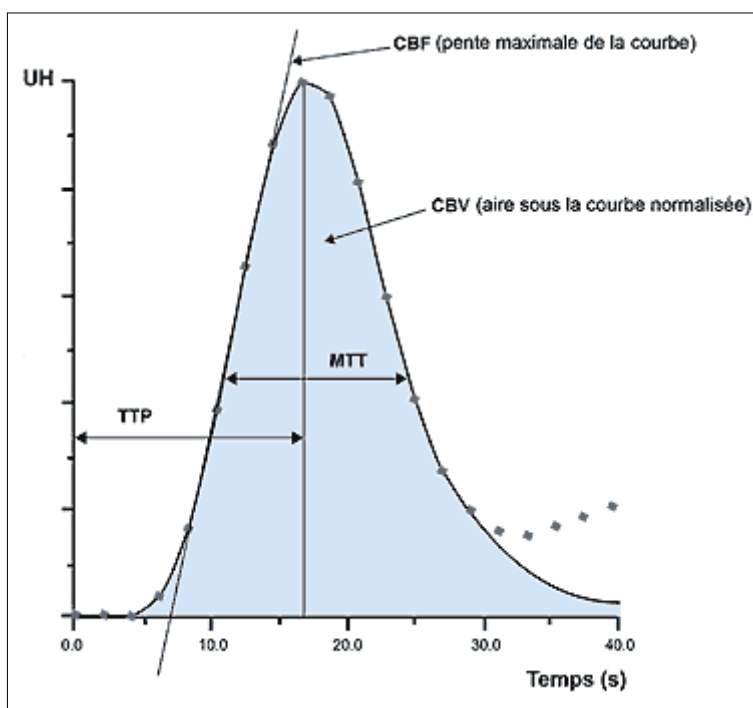


Figure 6 : Courbes de densités temporelles $-R(t)$. Variation des valeurs de pixels en UH en fonction du temps, lors de l'injection du produit de contraste iodé.

Un modèle mathématique permet le calcul des données quantitatives des 4 paramètres de la perfusion : ici $CBV=VSC$; $CBF=DSC$; $MTT = TTM$.

À partir des images obtenues lors de l'acquisition dynamique, un logiciel d'analyse d'images permet d'obtenir des informations fonctionnelles qualitatives (cartes de perfusion – **Figure 7**) et quantitatives des paramètres relatifs à la perfusion cérébrale. Il calcule automatiquement les caractéristiques de la perfusion cérébrale selon un modèle mathématique.

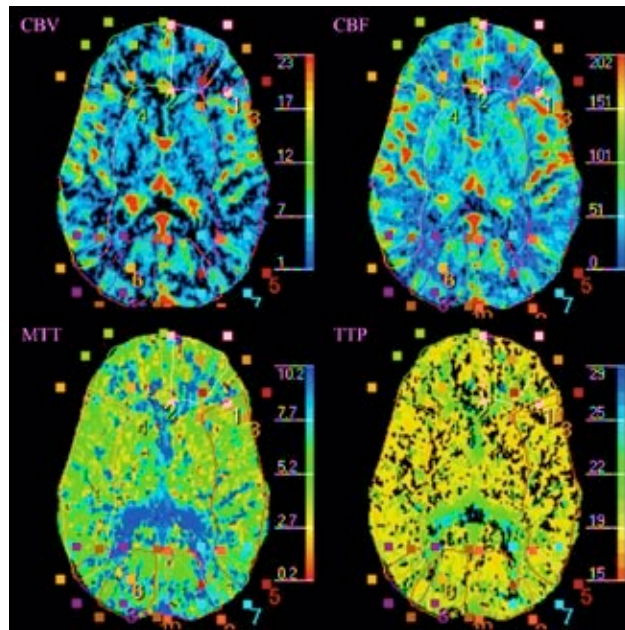


Figure 7 : Cartes fonctionnelles qualitatives obtenues avec la TDM de perfusion

Ces paramètres sont reliés entre eux par différentes équations, et l'évolution de la cinétique de produit de contraste est modélisée grâce à différents modèles mathématiques.

Le DSC est finalement calculé par la formule $DSC = VSC / TTM$.

Il existe plusieurs modèles mathématiques pour calculer ces cartes de perfusions, ainsi que plusieurs logiciels d'analyse d'images, qui ont évolués eux aussi avec la compréhension de la physiopathologie de l'AVC et avec l'amélioration des techniques d'imagerie.

Trois modèles mathématiques principaux existent et sont reconnus permettant d'analyser les données de la fonction temps-densité ; le modèle de la pente maximale, le modèle du volume central et le modèle indicateur équilibrant (**Annexe 3**). Nous ne reprendrons pas les principes mathématiques inhérents à ces modèles dans ce travail. Aucune étude n'a réellement montré la supériorité de l'un par rapport aux autres, néanmoins le modèle du volume central est celui le plus utilisé en pratique courante.

A partir de ces modèles, différentes méthodes de déconvolution peuvent être utilisées pour le traitement de l'imagerie. Nous ne reviendrons pas sur leurs différences ici, le traitement de leurs fondements mathématiques dépassant largement le cadre de cette thèse.

Plus récemment, une nouvelle méthode est apparue, la méthode de déconvolution Bayésienne, permettant une estimation probabiliste des paramètres hémodynamiques, obtenus à partir d'un nouvel algorithme [65-66]. Elle a été validée sur des modèles digitaux (phantoms) et animaux [67-68].

D'un point de vue quantitatif, elle semble obtenir une meilleure estimation des paramètres hémodynamiques.

Dans les modèles classiques le TTP, représente le délai artère-tissu, défini comme le temps entre l'arrivée du bolus dans le tissu en fonction de la concentration et la fonction d'entrée artérielle. Cependant le TTP surestime le délai réel, celui-ci étant «trop» dépendant du TTM. Ainsi dans cet algorithme, l'équivalent du Tmax, appelé carte Delay, est une estimation du délai artère-tissu, en s'affranchissant du TTM. En conséquence l'algorithme de la méthode de déconvolution Bayésienne permet une estimation plus précise et moins variable des paramètres fonctionnels (TTP ou Tmax).

Enfin, cette méthode semble plus robuste contre le bruit et les artéfacts, liés aux différences entre les protocoles d'imageries, les différents scanners et les variabilités individuelles des patients [69] (**Figure 8**).

Cette méthode étant récente, elle n'a été testée seulement que sur de petites cohortes, mais commence à être utilisée en pratique courante, dans différents domaines, neurovasculaire [70] mais également oncologique [71]. Néanmoins il reste nécessaire de poursuivre les études afin de déterminer sa place parmi les autres méthodes.

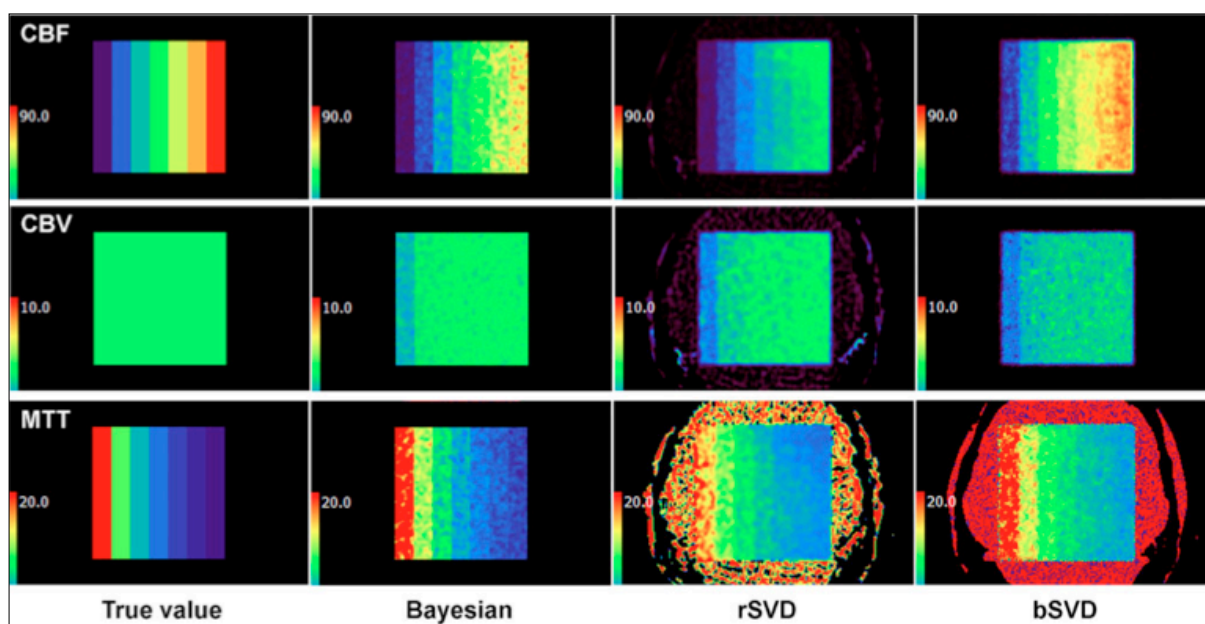


Figure 8: *Cartes de perfusions sur modèles digitaux générées par différents algorithmes, l'algorithme de la méthode de déconvolution Bayésienne, « reformulated Singular Value Decomposition (rSVD) » et « block-circulant Singular Value Decomposition (bSVD) » . (Sasaki M et al. – Neuroradiology 2013).*

Ainsi au fil du temps et avec l'avancée des nouvelles méthodes, différentes études réalisées ont permis de valider la technique de la perfusion sur IRM et scanner. En parallèle, des seuils de valeurs dites normales, pour les paramètres fonctionnels de la perfusion cérébrale, sont apparus pour permettre d'évaluer et comparer les patients.

Ceux-ci sont rappelés dans le tableau suivant (**Tableau 7**) :

Tableau 7: Valeurs normales des différents paramètres de la perfusion cérébrale sur le scanner de perfusion.

DSC	<ul style="list-style-type: none"> - En moyenne : 50 ml/100g/mn - SG > 2-3x SB 80 ml/100g/mn (SG) 20 ml/100g/mn (SB) - Variations en rapport avec l'activité cérébrale régionale - Variations en fonction de l'âge
VSC	<ul style="list-style-type: none"> - 5-6 ml/100g (SG) - 2-3 ml/100g (SB)
TTM	<ul style="list-style-type: none"> - 4-5 secondes
TTP	<ul style="list-style-type: none"> - Variable

Remarque : Une zone de perfusion normale correspondant à un DSC > 40 ml/100 g/mn, d'oligémie à un DSC compris en 20 et 40 ml/100 g/mn, de pénombre entre 10 et 20, et enfin d'infarctus irréversible lorsque le DSC est < 10 ml/100 g/mn.

Il existe certes des seuils prédéfinis, néanmoins plusieurs limites sont à souligner :

Le DSC est normalement plus élevé (environ le triple) dans la SG que dans la SB ; il est donc variable selon la proportion de SG et SB intéressée par l'AVC et prise comme région d'intérêt [72]. De plus, si le DSC normal est d'environ 50 ml/100 g/mn chez le sujet jeune, sa valeur décline avec l'âge. Il existe également des variations régionales du DSC, en fonction de l'activité cérébrale par exemple [73].

D'autre part pour un même patient, il existe des différences en fonction du modèle mathématique et du logiciel utilisés. En effet en fonction des constructeurs les paramètres des logiciels de reconstruction sont différents, de même en fonction des différentes machines [74]. De plus il existe des différences liées aux comorbidités (fonction cardiaque, sténose ou occlusion vasculaire,..) et à l'hémodynamique générale dont les paramètres de perfusion sont dépendants.

Les valeurs de seuil dites normales sont donc à prendre avec précautions et nécessitent de poursuivre les études pour déterminer au mieux le seuil ayant le meilleur rapport Sensibilité/Spécificité.

2.4.2. Physiopathologie de l'IC appliquée sur l'imagerie

Lorsqu'un obstacle sur une artère entraîne une occlusion, apparaît un ralentissement circulatoire d'aval. Les paramètres temporels sont les premiers à être modifiés (augmentation du TTM et du TTP).

La pénombre potentiellement réversible et l'infarctus irréversible peuvent être distingués l'un de l'autre selon la persistance ou la disparition des réflexes d'autorégulation vasculaire cérébrale, en comparant les valeurs de VSC et de DSC.

À la fois dans la pénombre et dans l'infarctus, le DSC régional est diminué.

Dans le cœur de l'infarctus, les réflexes d'autorégulation n'ont plus cours et le VSC régional diminue (**Figure 9**).

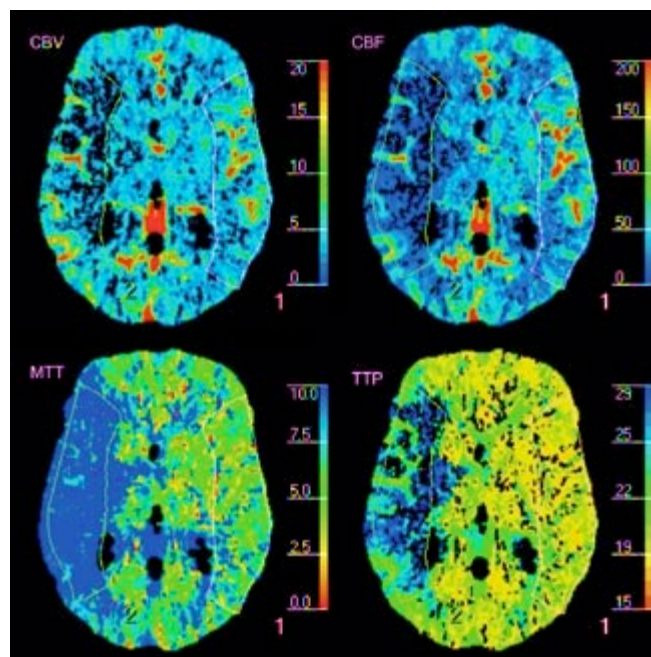


Figure 9: Cartes de perfusion avec infarctus constitué dans le territoire sylvien droit, sans pénombre.

A l'inverse au sein de la pénombre, du fait d'une tentative de compensation de l'abaissement du DSC régional par les processus d'autorégulation responsable d'une vasodilatation locale, le VSC est augmenté.

S'il y a une pénombre autour de la zone de nécrose, on dit qu'il y a « mismatch ». (**Figure 10**).

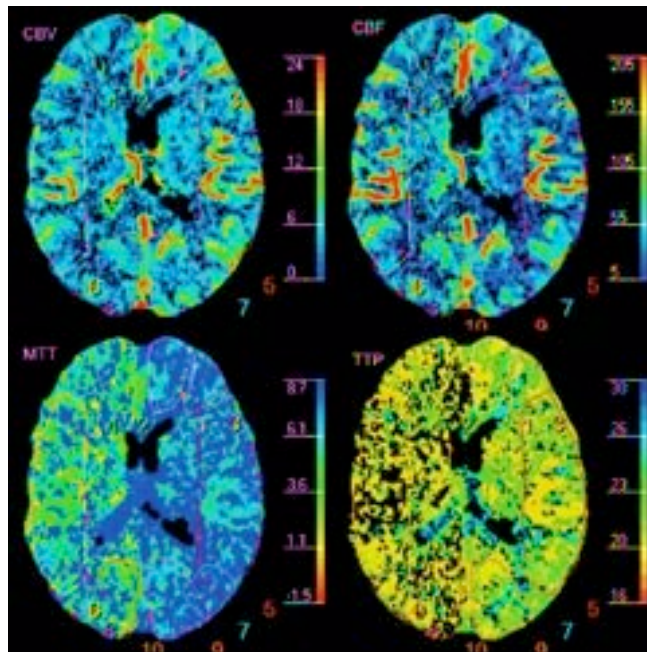


Figure 10 : Cartes de perfusion montrant un mismatch entre le TTM (en bas à gauche) et le VSC (en haut à gauche, appelé ici CBV) dans le territoire sylvien gauche.

2.4.3. Le ‘mismatch’ en imagerie

Le concept de la pénombre existe depuis de nombreuses années, et est décrit classiquement comme une région à risque d’IC.

Cette définition schématique de la zone à risque se heurte à la complexité du processus ischémique, jusqu’à ce jour imparfaitement connu, et aux limites des moyens utilisés pour évaluer l’hémodynamique et le métabolisme cérébral.

Le scanner de perfusion s’est peu à peu imposé comme une méthode précise et fiable avec des résultats corrélés à ceux de l’IRM de perfusion-diffusion [72].

Le pronostic clinique est avant tout lié à l’importance de la zone de nécrose initiale, et l’impact positif de la recanalisation dépend du volume initial de la zone de nécrose [41]. La soustraction DSC-VSC est corrélée au mismatch observé en IRM avec les séquences diffusion/perfusion [75].

Plusieurs définitions de la zone de pénombre se sont succédées au fil du temps, fondées sur des seuils de valeurs absolues du DSC.

D’autres études ont combiné l’analyse des seuils de DSC et de VSC [72, 75] prenant alors en compte le concept particulièrement important de l’autorégulation vasculaire cérébrale.

En 2006, une étude incluant 130 patients suspects d’infarctus et évaluant les paramètres fonctionnels de la perfusion [76] montre que l’approche optimale, pour définir la pénombre et l’infarctus, résulterait en une combinaison de 2 paramètres:

- **Le TTM**, soit de façon relative par une augmentation significative supérieure à 145 % par rapport au côté opposé sain, soit par un seuil absolu de plus de 7 secondes.

- **Le VSC absolu**, avec un seuil optimal de 2 ml/100 g, est le paramètre qui permet la délimitation la plus précise de l'infarctus (VSC inférieur à 2 ml/100 g).

Wintermark et al. définissent donc la zone de pénombre, par un mismatch entre une région présentant des valeurs inférieures à ce seuil absolu de VSC, et une autre présentant un allongement significatif du TTM, permettant la détermination la plus précise du tissu à risque de nécrose en l'absence de recanalisation. En pratique clinique, c'est cette zone qui est la cible des traitements de recanalisation.

Bivard et al. en 2013 [77], proposent à leur tour, une autre définition avec un Tmax relatif augmenté de 2 secondes et un DSC relatif inférieur à 40%.

En fonction de la méthode de déconvolution utilisée, il convient de noter que les seuils doivent être adaptés.

Ainsi, en 2015, A. Davis et al. [78], suggèrent des seuils, pour la première fois à partir de la méthode de déconvolution Bayésienne, afin de définir au mieux cœur et pénombre de l'IC (Delay supérieur à 5 secondes pour la pénombre).

2.4.4. Aspect pratique de l'imagerie avancée en scanner de perfusion

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le rtPA se base sur le scanner sans injection seul, si le patient se présente dans les délais autorisés et ne présente aucune contre-indication à l'utilisation du rtPA.

Pour un patient sans contre-indication, dans les délais, l'utilisation du scanner sans injection seul, reste donc validée. L'IRM cérébrale reste l'examen de référence selon l'HAS [79] dans le cadre d'un AVC de phase aiguë, néanmoins en fonction des centres et des disponibilités, un scanner multimodalité (angioscanner, perfusion) reste accepté en seconde intention.

L'utilité de l'étude des vaisseaux n'est pas à prouver, prenant toute sa place depuis quelques mois avec la preuve d'une efficacité de la thrombectomie [3], nécessitant de localiser au plus vite le site d'occlusion des vaisseaux pour décider de la stratégie thérapeutique.

La plupart des études sur le scanner de perfusion, ont cherché à élargir la fenêtre thérapeutique de la thrombolyse ou bien d'optimiser les stratégies d'administration en fonction des caractéristiques propres de chaque patient et ainsi d'identifier les patients à risque de TH.

Dans le cadre du bénéfice clinique, quelques études se sont donc intéressées au scanner de perfusion pour la sélection des patients, Mishra et al. [80], en 2010, synthétise dans une méta-analyse les études utilisant le principe du «mismatch» pour la thrombolyse. Cette méta-analyse suggère une tendance mais ne montre pas de réel bénéfice clinique. La recanalisation est tout de même un facteur de bonne évolution clinique théorique, la preuve de l'intérêt du mismatch n'était pas encore faite mais restait néanmoins supposée ou probable.

Plus récemment, en 2015, Bivard et al. [81] confirment les tendances déjà retrouvées dans d'autres études et démontrent l'intérêt de l'utilisation du mismatch sur le scanner de perfusion dans la détection des patients «bon» répondeurs et ceux à risque. L'étude a été réalisée en 2 temps, avec une décision de thrombolyse sur une évaluation visuelle du mismatch (évaluation

qualitative) puis secondairement les données d'imagerie étaient reprises dans un logiciel de post-traitement avec une évaluation quantitative du mismatch. 635 patients ont été inclus (âge moyen : 74 ans ; NIHSS médian : 13), 366 patients ont été traités par rtPA et 269 ont été exclus sur l'absence de mismatch. L'analyse quantitative secondaire a retrouvé : 253 patients traités et 83 exclus avec un réel mismatch ; 57 traités et 155 exclus sans mismatch. Enfin pour 56 patients traités et 31 exclus il était retrouvé une volumineuse zone nécrosée (cœur de l'IC). Ainsi, lors de l'analyse principale une amélioration du pronostic fonctionnel (score de Rankin modifié : mRS à 3mois) n'a été retrouvée que sur le seul sous-groupe de patients traités par rtPA avec un mismatch confirmé sur l'analyse quantitative. Cette étude est la première à prouver l'intérêt de l'aide du mismatch dans la décision de thrombolyse, confirmant les intuitions ressenties depuis quelques années.

Enfin un nombre plus restreint d'études se sont intéressées à la pertinence du scanner de perfusion quant à la prédiction d'un sur-risque hémorragique :

- En 2013, Shinoyama et al. [82] ont analysés une cohorte de 68 patients (34 avec TH, 34 sans TH) et retrouvent chez 40 d'entre eux un mismatch sur la carte de TTP. 34 de ces derniers (soit 85%) ont évolué vers une TH, dont 9 avec un hématome parenchymateux (22.5%). Un mismatch sur le TTP a été retrouvé associé de manière significative avec un risque de survenu d'une TH ($p < 0.0001$) et d'un hématome parenchymateux ($p = 0.007$). C'est la première étude à rapporter une significativité du TTP pour la prédiction du risque de TH dans la littérature.
- Un Tmax supérieur à 14 secondes a été retrouvé comme significatif par Yassi et al. [83]. Ils ont réalisé une étude sur 132 patients, dont 70 ont été traités par rtPA et 14 d'entre eux (10.6%) ont présenté une TH sur l'imagerie de suivi. Les paramètres Tmax (relatif) supérieur à 14 secondes et DSC (relatif) inférieur à 30% ont été retrouvés associés de manière significative avec un risque de TH. Mais après calcul des courbes ROC, le Tmax (aire sous la courbe = 0.748 ; $p = 0.002$) semblait associé de manière plus forte que le DSC (aire sous la courbe = 0.689 ; $p = 0.021$).
- Jain et al [84] ont rapporté quant à eux, une cohorte de 86 patients ayant eu un AVC, et ont retenu 16 patients ayant présenté une TH avec lesquels ils ont réalisé un appariement avec des patients témoins. L'analyse de la perfusion a retrouvé le VSC (relatif), inférieur à 8%, comme paramètre le plus sensible pour prédire une TH ($p = 0.009$), le calcul des courbes ROC ayant retrouvé une aire sous la courbe à 0.83. Aucun autre paramètre n'a été retrouvé associé de manière significative. Ces résultats confirment ceux de Lin et al. en 2010 [85], qui ont retrouvé dans un groupe de 84 patients, avec 22 TH, une association significative du VSC (OR= 0.001 ; $p = 0.005$) pour la prédiction du risque de TH. A noter néanmoins que ces résultats étaient significatifs seulement en analyse univariée.
- Enfin, Souza et al. [86], ont réalisé une étude où l'objectif était de comparer le scanner de perfusion par rapport à l'IRM dans la prédiction d'une TH. Leur cohorte était composée de 96 patients avec 22 TH soit 23%. Ils ont retrouvé un DSC (relatif) inférieur à 48% (aire sous la courbe = 0.73) et un TTM (relatif) supérieur à 130% (aire sous la courbe = 0.70) comme paramètres prédictifs de TH. Ces paramètres semblaient avoir la même sensibilité que la séquence de diffusion en IRM.

Cette revue non exhaustive de la littérature, montre que les études sont encore très limitées avec de faibles effectifs. De plus les paramètres fonctionnels les plus sensibles sont encore débattus. La multitude des protocoles d'imagerie et des procédures de traitement de l'imagerie, complique la détermination d'une référence, et incite à poursuivre les recherches dans ce sens.

2.5. Objectifs

A la lumière des limites de la littérature pour le scanner de perfusion et la prédiction d'un risque de TH dans la pathologie neurovasculaire, il semble intéressant et nécessaire de pouvoir déterminer les paramètres fonctionnels de la perfusion les plus sensibles permettant de prédire ce sur-risque. Ce travail s'intègre dans une démarche d'aide à la prise de décision du neurologue, en phase aigüe d'un AVC, avant la thrombolyse et ainsi permettre une meilleure sélection des patients.

L'objectif principal de cette étude est donc de tenter de déterminer des facteurs prédictifs radiologiques de TH en phase aigüe d'un IC entre les différentes cartes fonctionnelles sur le scanner de perfusion. Dans un second temps, notre objectif sera d'estimer le meilleur seuil permettant de prédire ce risque hémorragique, de manière quantitative.

3. MATERIELS ET METHODES

3.1. Population

Nous avons construit une étude Cas-Témoins, à partir d'un recueil rétrospectif dans la base de données informatisée du CHU de Bordeaux.

Les données médicales nécessaires ont été recueillies de manière rétrospective sur l'ensemble des éléments disponibles dans les dossiers médicaux informatisés, extraites à partir du "Dossier Neuro V3.1" sur le logiciel DxCare du CHU de Bordeaux.

L'ensemble des patients, s'étant présenté dans le cadre d'une suspicion d'AVC précoce de moins de 4h30, situation dite « d'alerte thrombolyse », du 1er Janvier 2012 au 31 Août 2013, sur le CHU Pellegrin de Bordeaux a été utilisé comme base de données.

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient :

- Suspicion d'IC, inférieur à 4h30,
- Scanner de perfusion,
- Infarctus sus-tentorial confirmé en IRM de suivi, dans les 24 à 72h après le début des symptômes.

Les critères d'exclusion étaient :

- IC sous tentoriels,
- Absence de lésion constituée (Accident Ischémique Transitoire (AIT)),
- AVC hémorragique,
- Absence d'imagerie de suivi (TDM de perfusion ou IRM cérébrale),
- Problèmes liés à une mauvaise acquisition d'images entraînant une impossibilité de reconstruire les cartes de perfusion,
- Thrombectomie au décours de la thrombolyse ou seule, dans l'hypothèse d'un potentiel facteur de confusion pouvant majorer le risque d'hémorragie cérébrale.

3.2. Protocole d'imagerie

Le protocole d'imagerie utilisé a été le même pour tous les patients. Nous avons utilisé le protocole type pour les "alertes thrombolytiques" du CHU Pellegrin de Bordeaux, à savoir :

Pour le scanner : L'acquisition des imageries cérébrales a été réalisée sur un scanner 64-barrettes (General Electric TM Optima CT 540).

Le protocole d'acquisition suivant était appliqué:

Technique centrée sur l'encéphale, avec d'abord un premier passage sans injection.

Puis pour la perfusion, coupes de repérage avant injection suivi d'une acquisition dynamique en mode cinéma (90 kV – 120 mAs, 8 coupes jointives de 5 mm avec une hauteur d'exploration de 4 cm, durée en 52secondes, avec 19 passages au total).

L'injection était faite en bolus intra-veineux, de 40 ml de produit de contraste iodé (Iomeron®), en 10 secondes.

Enfin, un troisième passage était réalisé pour obtenir une imagerie des vaisseaux, avec un angioscanner des troncs supra-aortiques et du polygone de Willis.

Pour l'IRM : Le suivi imagerie des patients s'est fait sur une IRM cérébrale 1.5 Tesla (T), soit 3T, dans la majorité des cas à 24h de la thrombolyse, selon un protocole établi dans notre CHU avec le service de neuroradiologie. Il sera réalisé pour l'ensemble des patients les séquences suivantes :

- séquence de diffusion (B0 - B1000),
- cartographie ADC,
- T2 FLAIR,
- T2*,
- T1,
- et un TOF artériel du polygone de Willis.

3.3. Recueil de données

3.3.1. Données cliniques

Nous avons retenu comme données dans notre analyse les paramètres suivants :

Tableau 8 : Données cliniques recueillis pour les caractéristiques de la population de l'étude

CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	
Démographique: - Age - Sexe	Antécédents vasculaires: - AVC ischémique - AIT - Coronaropathie - ACFA - AOMI
Facteurs de risque cardio-vasculaires: - HTA - Diabète - Dyslipidémie - Obésité - Tabac - Alcool	Traitements à l'entrée: - Anti-agrégant - Anticoagulant - Hypolipémiant - Antihypertenseur - Anti-arythmique - Autres (Anxiolytique, Antiépileptique, Antidépresseur, Antidiabétique).
Scores Neurologiques: - NIHSS à l'arrivée - mRS à l'entrée	Constantes à l'entrée: - Tension Artérielle Systolique (TAS) - Tension Artérielle Diastolique (TAD) - Fréquence cardiaque - Glycémie capillaire - Température
Paramètres biologiques initiaux: - NFS (Hémoglobine, hématocrite, plaquettes, leucocytes) - Coagulation (TP, INR, ratio TCA, fibrinogène) - Glycémie - Bilan lipidique, Hémoglobine glyquée - Fonction rénale (urée, créatinine) - CRP	Traitement d'urgence: - Bolus aspirine - RtPA IV
Evolution: - Transformation hémorragique (HI1, HI2, PH 1 et PH2) - HICS (définition SITS-MOS) - NIHSS de sortie - mRS 3mois	Mécanismes : - Athéromateux - Cardio-embolique - Lacunaire - Dissection - Autres mécanismes - Indéterminé - En cours
Délai Thrombolyse	Délai Scanner / IRM cérébrale

3.3.2. Imagerie

Pour constituer notre cohorte et sélectionner les patients nous intéressant, nous avons croisé les informations du dossier Neuro V3.1, où l'onglet « TDM perfusion » était cochée, avec la base de données DxMM® du service de neuroradiologie, en recherchant les TDM de perfusion cérébrale répertoriées et avec le mot clé “perfusion” dans les comptes rendus.

TDM cérébral :

Scanner sans injection :

- Mesure du score ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) [55] (**Annexe 2**). Score divisant le territoire de l'artère cérébrale moyenne (ACM) en 10, sept régions superficielles ou corticales (n=7) et trois régions profondes ou sous corticales (n=3). Un point est soustrait par zone présentant des signes aigus d'ischémie (œdème focal ou hyposignal parenchymateux). La valeur obtenue est calculée sur deux coupes axiales, l'une passant par le thalamus et les noyaux gris centraux (NGC) et une adjacente au bord supérieur des NGC. Plus l'ischémie est étendue, plus la valeur s'approche de 0.

Angioscanner :

- Evaluation du niveau de l'occlusion.
- Mesure du score de Collatéralité [87]. Ce score est établi sur l'angioscanner et évalue le remplissage des artères en aval de l'artère sténosée, par rapport au côté controlatéral :
 - 0 : Absence de remplissage collatéral,
 - 1 : Remplissage estimé > 0 mais < 50%,
 - 2 : > 50 mais < 100%,
 - 3 : remplissage à 100%.

Il permet d'avoir une évaluation approximative du réseau de suppléance chez les patients.

Perfusion :

Pour les cartes de perfusion, nous avons retenu les cartes fonctionnelles suivantes :

- le Volume Sanguin Cérébral (VSC)
- le Débit Sanguin Cérébral (DSC)
- le Temps de Transit Moyen (TTM)
- le Time To Peak (TTP)
- et le Delay (D), un équivalent du Tmax dans les méthodes de déconvolution dites classiques.

Nous avons sélectionné des zones, appelées volumes d'intérêt (VOI), pour calculer nos paramètres fonctionnels, sur l'ensemble du volume infarcté et quand c'était le cas sur la zone ayant saignée. Nous avons choisi de ne pas utiliser une moyenne de plusieurs VOI dans la zone d'infarctus, mais une sélection complète du volume lésionnel.

Enfin nous avons déterminé, la présence ou non d'un mismatch de manière qualitative sur l'analyse des cartes de perfusion.

IRM

Les THs ont été identifiées sur les séquences T2* et classées selon les critères de l'étude ECASS II, à savoir, infarctus hémorragique (HI) et hématome parenchymateux (PH). Ces deux groupes étant subdivisés ensuite en HI1, HI2, PH1 et PH2 (**Annexe 1**):

Les THs étaient ensuite classées en deux autres sous-groupes, les HICS ou non, déterminées selon la définition de l'étude SITS-MOST [32].

Lors de l'analyse, nous avons mesuré le score Fazekas (**Annexe 4**), sur les séquences T2 FLAIR, pour quantifier la microangiopathie.

Ce score évalue les anomalies de la SB et distingue deux sous-groupes : les hypersignaux péri-ventriculaires et de la SB profonde.

Les hypersignaux péri-ventriculaires sont cotés 0 en cas d'absence d'hypersignal, 1 quand ils sont en cornes, 2 en halo et 3 s'ils sont irréguliers et s'étendent dans la SB profonde. L'étendue des hypersignaux de la SB profonde est cotée 0 pour l'absence de lésion, 1 pour des points focaux, 2 pour des points focaux avec une confluence débutante et 3 pour des hypersignaux confluents.

Nous avons également évalué, le territoire de l'infarctus cérébral et si il y avait eu ou non une recanalisation post-thrombolyse à partir des séquences TOF 3D (Time Of Flight 3D).

Enfin, les microbleeds ont été comptés sur les séquences T2* et classés en deux sous-groupes : situation lobaire et profonde (critères BOMBS simplifiés [88]) (**Annexe 5**).

3.4. Post-traitement de l'imagerie de perfusion

Nous avons récupéré les données sources (coupes natives) de la base de données du CHU, pour les transférer sur la plateforme de post-traitement du logiciel Olea Sphère®. Ce logiciel est dédié aux analyses de post-traitement en imagerie médicale, dont le scanner de perfusion nous intéresse.

Nous avons utilisé le logiciel de traitement d'image Olea Sphère® version 2.3 SP3 (Olea Medical, La Ciotat). Plusieurs méthodes de déconvolution étant à notre disposition, nous avons fait le choix de n'utiliser que la méthode de déconvolution Bayésienne pour l'ensemble des données imageries de la perfusion, celle-ci semblant plus robuste contre le bruit et les artefacts, liés aux différences entre les protocoles d'imageries et les variabilités individuelles

des patients.

Ainsi, nous avons recalculé les paramètres fonctionnels de la perfusion cérébrale en phase aiguë de l'IC, pour ne conserver que les cartes de perfusion nous intéressant dans le cadre de cette étude, à savoir le DSC, VSC, TTM, TTP et le Delay.

Il convient de noter que pour le calcul de la perfusion, le logiciel Olea Sphère® propose une sélection automatique pour la fonction d'entrée artérielle (AIF) et la fonction de sortie veineuse (VOF). Pour chaque patient, nous avons vérifié si la sélection était adéquate et si les critères techniques de validité, des courbes artérielle et veineuse, étaient remplis (**Annexe 6**). Dans les cas où la sélection automatique ne fonctionnait pas, les fonctions d'entrée et de sortie ont pu être corrigées manuellement afin d'obtenir des cartes de perfusion exploitables.

La séquence de travail utilisée est décrite par la suite :

1^{ère} étape: Recalage des examens et des séquences

Afin d'obtenir une comparaison valable entre les patients et pour un même patient, et ainsi reporter les différents VOI sur chaque séquence, il convenait de réaliser un recalage des différents examens et séquences entre eux.

Pour cela, une co-registation automatique était utilisée, avec la possibilité d'améliorer le recalage manuellement si la méthode automatique faisait défaut. Le recalage manuel a été au final la technique utilisée pour quasiment tous les patients.

Nous avons recalé les examens dans les plans axial, sagittal et coronal, entre les séquences T2 FLAIR de l'IRM de suivi, et les cartes du scanner de perfusion à l'entrée. (**Figure 11**)

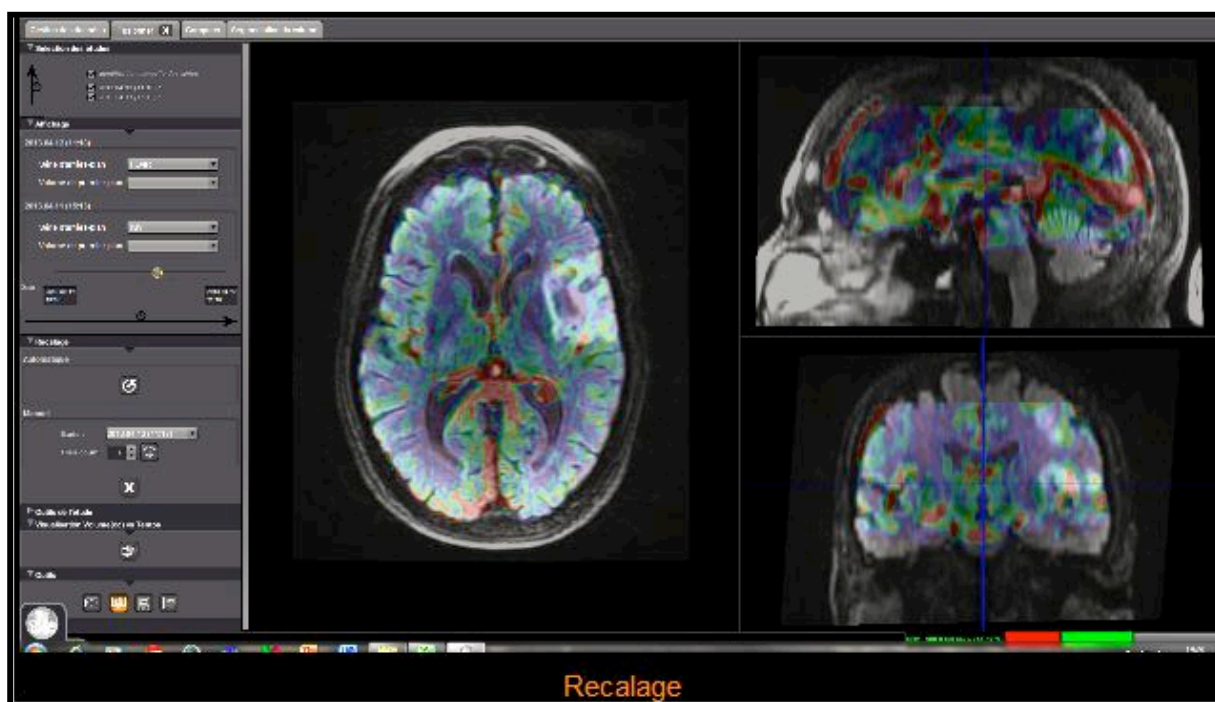


Figure 11 : Etape n°1 : Co-registation des séquences IRM et du scanner de perfusion (Séquence FLAIR avec carte VSC - logiciel Olea Sphère®2.3)

2^{ème} étape: Sélection des VOI

Une fois le recalage effectué, nous avons tracé et sélectionné les VOI nous intéressant.

Les VOI ont tous été déterminés par une méthode de segmentation automatique disponible dans le logiciel (outil “bague magique”). Cette technique permet, à partir du choix d’un voxel, de sélectionner les voxels de valeurs identiques environnantes de manière automatique. Une fois le VOI créé, il peut être ajusté manuellement grâce à des outils supplémentaires (tailles des voxels, augmentation du VOI). Enfin, un VOI pouvait être également créé directement, en traçant la zone d’intérêt à main levée, mais nous amenant à reproduire cette sélection sur toutes les coupes, de manière à obtenir un volume.

Pour chaque patient, nous avons tracé un premier VOI (VOI n°1), représentant le volume lésionnel de l’IC, soit la zone nécrosée, en utilisant la séquence T2 FLAIR (meilleure résolution spatiale), voire si besoin ou difficultés pour délimiter cette zone, la séquence de diffusion. Ce VOI n°1 était automatiquement reporté sur toutes les cartes de perfusion. **(Figure 12 et 14)** Le VOI n°1 représentait donc les paramètres fonctionnels et hémodynamiques, à l’entrée, au sein de la zone infarctée au final sur l’IRM de contrôle (soit le coeur de l’infarctus).

Puis une deuxième zone était sélectionnée, le VOI n°2, pour les patients ayant eu une transformation hémorragique, à partir de la séquence T2*, que nous reportions sur les cartes de perfusion.

Ainsi, deux cas de figures pouvaient être rencontrés :

- Patient sans TH (Témoins) : Un seul VOI (VOI n°1), au niveau de la zone nécrosée sur l’IRM de suivie, reporté sur toutes les cartes de perfusion.

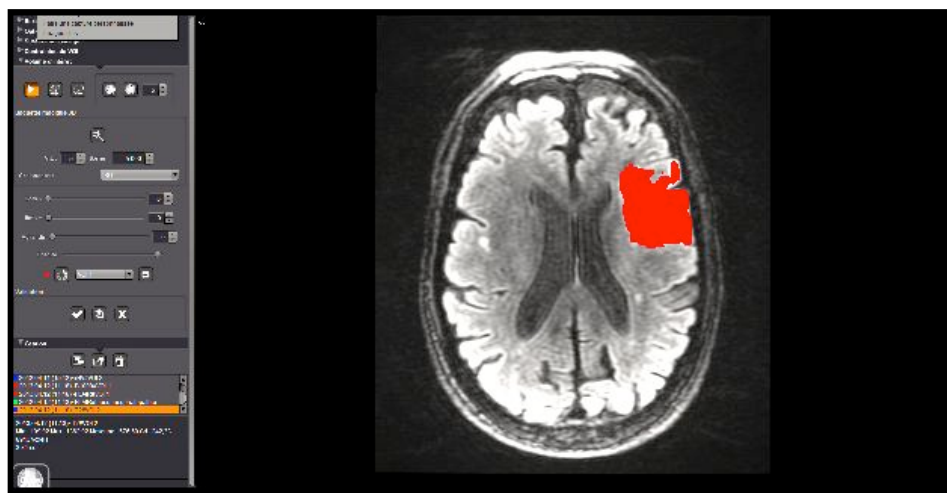


Figure 12 : Etape n°2 : Sélection VOI n°1 (séquence T2 FLAIR - logiciel Olea Sphere® 2.3

- Patient avec TH : Un premier VOI, identique aux témoins, à savoir le VOI n°1. Puis sélection d'un deuxième VOI (VOI n°2) au niveau de la TH, sur la séquence T2* de l'IRM de suivi, pouvant être dans la zone du VOI n°1 ou à l'extérieur. Ce dernier, nous renseignant sur les paramètres fonctionnels à l'entrée, dans la zone où le saignement surviendra plus tard. (Figure 13 et 15)

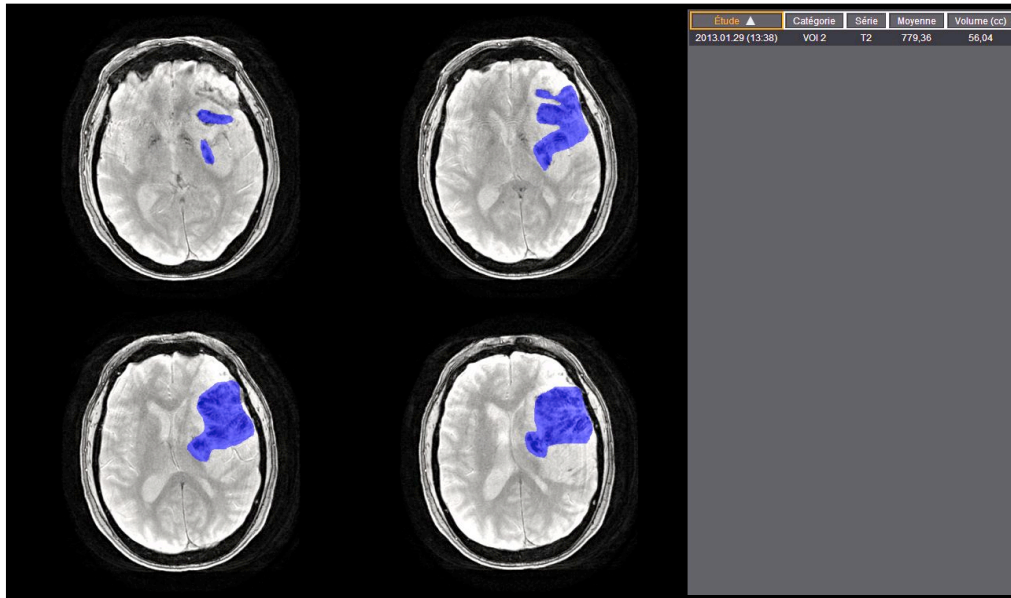


Figure 13: Etape n°2 : Sélection VOI n°2 (séquence T2* - logiciel Olea Sphere® 2.3)

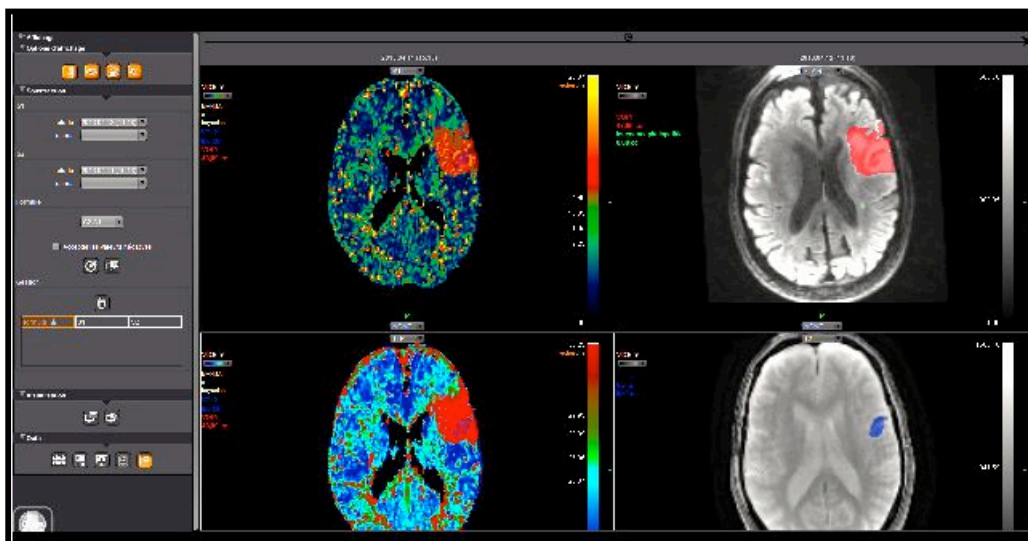


Figure 14 : Etape n°2 : Report des VOIs sélectionnés sur les cartes fonctionnelles de perfusion (en haut à gauche : TTM, en haut à droite : séquence T2 FLAIR, en bas à gauche : DSC, en bas à droite : séquence T2* - logiciel Olea Sphere® 2.3) – VOI 1 rouge ; VOI 2 bleu.

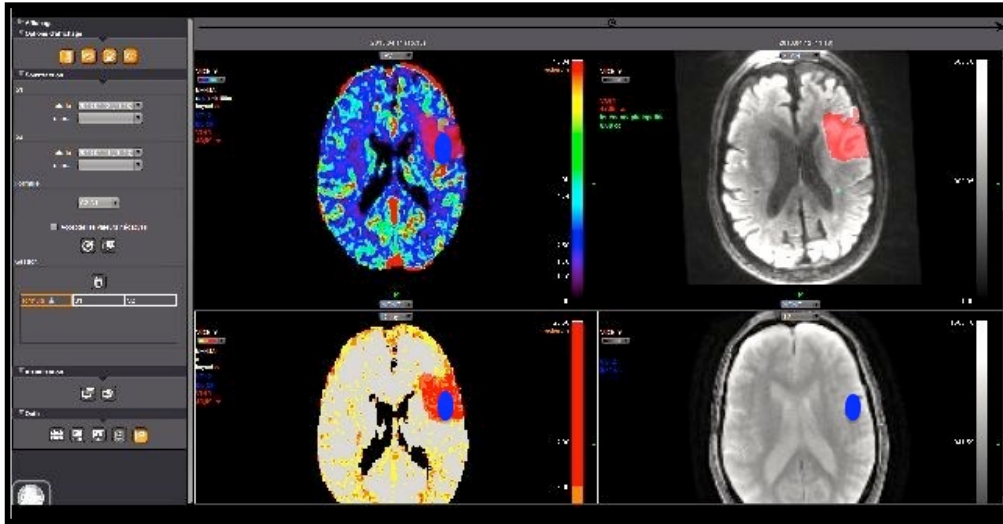


Figure 15 : Etape n°2 : Report des VOIs sélectionnés sur les cartes fonctionnelles de perfusion (en haut à gauche : DSC, en haut à droite : T2 FLAIR, en bas à gauche : Delay, en bas à droite : séquence T2* - logiciel Olea Sphère® 2.3) - VOI 1 rouge ; VOI 2 bleu.

Enfin, lors de cette étape, plusieurs paramètres étaient également recueillis, à savoir les volumes de l'IC, de la TH et de leucoencéphalopathie, avec une méthode de sélection identique à celle utilisée pour tracer nos VOI. (**Figure 16**)

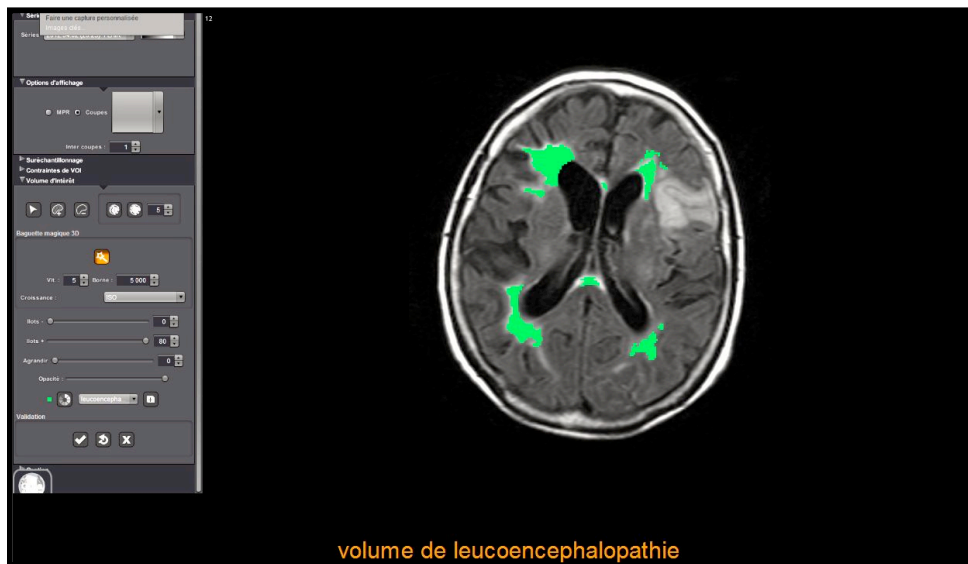


Figure 16 : Etape n°2 : Calcul du volume leuco-encéphalopathie (vert) (séquence T2 FLAIR - logiciel Olea Sphère® 2.3)

3^{ème} étape: Rapatriement des données

Pour chaque zone d'intérêt, nous avons récupéré l'intégralité des données de chaque VOI, à savoir la moyenne des valeurs mais également l'histogramme de toutes les valeurs.

Dans tous les cas de figures, la valeur absolue de l'ensemble des pixels était extraite sous forme chiffrée dans un tableur Excel®. Les valeurs aberrantes nulles, en lien avec des pixels situés dans les ventricules ou à l'extérieur des cartes de perfusions ont été supprimées.

Au final, pour chaque patient nous avons donc au moins une ou deux zones d'intérêts, représentées sur 5 cartes de perfusion.

3.5. Analyse statistique

L'ensemble des données et analyses statistiques, a été colligé et les graphiques ont été réalisés avec le logiciel Microsoft Office Excel® version 2011.

Les variables qualitatives ont été exprimées en termes de pourcentages et d'intervalles de confiance à 95%. Les variables quantitatives ont été exprimées en termes de moyenne, écart type à la moyenne, médiane et 25^{ème} et 75^{ème} percentiles.

L'analyse statistique bivariée 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.

L'analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique pas à pas descendant. Les covariables incluses dans le modèle initial étaient, d'une part, celles pour lesquelles l'analyse univariée donnait un $p < 0,20$, et, d'autre part, les variables considérées comme des facteurs de risque dans la littérature.

Puis nous avons réalisé une deuxième analyse multivariée portant seulement sur les paramètres d'imagerie seuls.

Les interactions ont été systématiquement testées et retirées du modèle final si elles n'atteignaient pas le seuil de signification. Les ORs bruts et ajustés et leurs intervalles de confiance à 95% (ICo 95%) ont été estimés.

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 9.4 (SAS Institute Inc).

4. RESULTATS

4.1. Population

524 patients ont été admis aux urgences du CHU de Bordeaux, entre janvier 2012 et août 2013, dans le cadre d'une suspicion d'IC de moins de 4h30.

Nous n'avons retenu de cette première liste, seulement 264 patients répondant aux critères d'inclusion/exclusion.

Parmi ceux-ci, nous avons formé deux groupes (TH / non-TH) pour ne finalement retenir que 56 patients avec TH et 93 patients sans TH.

L'ensemble des étapes de la sélection est rappelé dans la **Figure 17**.

A partir de cette liste de 264 patients, nous avons continué la sélection où de nombreux patients ont été exclus (95 patients, soit 47%) dans le groupe sans TH, en lien avec deux facteurs principaux.

- Des problèmes techniques pour 31 patients dans le groupe sans TH (contre 5 dans le groupe TH), tels que des difficultés pour l'analyse de l'imagerie en lien avec une mauvaise acquisition, des artefacts, des problèmes avec le logiciel lors des transferts des données et l'impossibilité d'analyser certaines imageries.
- Enfin, pour les 64 patients restants, ils n'ont pu être analysés faute de temps.

La période d'inclusion était importante, nous avons donc débuté l'analyse sur l'ensemble des patients TH puis avons effectué l'analyse des patients non-TH.

Au total, nous avons donc inclus 149 patients, 56 dans le groupe TH et 93 dans le groupe sans TH.

En raison du grand nombre de patients exclus dans le groupe non-TH, nous avons réalisé une analyse intermédiaire pour comparer les patients inclus et exclus sur les critères épidémiologiques, afin d'identifier d'éventuelles différences significatives. L'analyse est détaillée dans le **Tableau 9**.

Deux différences ont été retrouvées, la première portant sur un sous-groupe de mécanisme, avec un plus grand nombre d'IC de cause indéterminée dans le groupe des inclus ($p = 0.01$). La deuxième, a été retrouvée sur le taux de thrombolyse, plus élevé dans le groupe des inclus ($p < 0.0001$).

La population sélectionnée pour notre étude, répondant aux critères d'inclusion/exclusion, est décrite dans les **Tableaux 10, 11 et 12**, 2^{ème} colonne.

Figure 17: *Diagramme de flux*

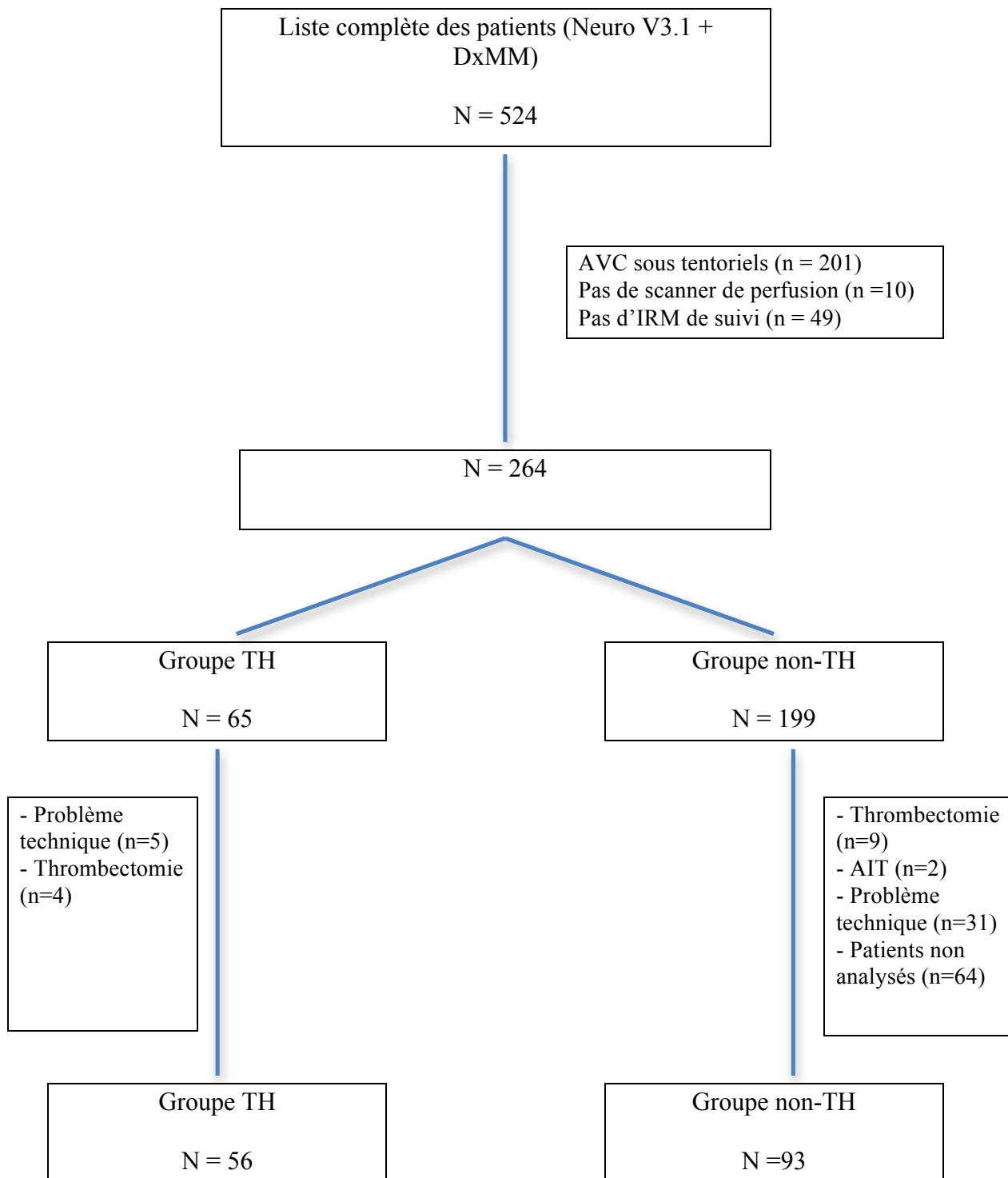


Tableau 9: Comparaison Inclus/Exclus.

	Inclus (n = 149)	Exclus (n = 115)	p
Critères démographiques :			
- Age (<i>Moyenne ; Ecart-Type</i>)	71,9 (15,5)	70,1 (15,2)	0.28
- Sexe (<i>H/F %</i>)	61,1 / 38,9	53,0 / 47,0	0.19
- Latéralisation (<i>Droitier %</i>)	92,6	93,9	0.69
Facteurs de risque cardio-vasculaires (%):			
- HTA	64.4	71,9	0,23
- Diabète	14,1	20,9	0.15
- Dyslipidémie	47,7	47,0	0.91
- Obésité	13.2	13.9	0.91
- Tabac	30.2	26.1	0.46
- Alcool	10.7	7.0	0.29
Antécédents (%):			
- AVC ischémique	10.7	10.7	0.99
- AIT	2.7	5.3	0.22
- Coronaropathie	10.1	11.6	0.69
- IDM	11.4	14.9	0.40
- ACFA	11,4	14,9	0,40
- AOMI	2.7	7.1	0.09
- Athérome TSA	2.7	3.6	0.47
- Cancer	2.0	0.0	0.18
Scores Neurologiques (<i>Moyenne ; Ecart-Type</i>):			
- NIHSS à l'entrée	12,2 (+/- 7,2)	10,9 (+/- 7,9)	0.16
- mRS à l'entrée	0,2 (+/- 0,7)	0,3 (+/- 0,7)	0.35
Traitement d'urgence (%):			
- RtPA IV	70,5	43,8	<.0001
Mécanisme (Classification TOAST) (%):			
- Athéromateux	22.2	14.8	0.12
- Cardio-embolique	38.9	42.6	0.55
- Lacunaire	4.7	0.9	0.99
- Dissection	2.0	0.9	0.90
- Autres mécanismes	4.0	4.4	0.57
- Indéterminé	23.5	10.4	0.01

4.2. Résultats

Nous avons réalisé une analyse univariée pour l'ensemble des paramètres clinico-biologiques déjà décrits, puis sur l'imagerie.

Les **Tableaux 10, 11 et 12** reprennent l'analyse univariée en fonction des groupes TH et non-TH.

Paramètres cliniques (Tableau 10) :

Sur l'ensemble des paramètres, il ressort une différence significative sur le taux de patients traités par rtPA, plus important dans le groupe des patients ayant saignés (OR 3,2 ; ICo (1,4 - 7,2) ; $p= 0,005$).

Un score NIHSS élevée à l'entrée, a été retrouvé de manière plus importante et significative pour le groupe TH, ($p < 0,0001$).

De même, un mécanisme cardio-embolique était présent chez 55,4% des TH, contre 29% des non-TH ($p= 0,001$).

Tableau 10 : Analyse univariée des paramètres cliniques :

	Total Inclus N = 149	Non-TH (n = 93)	TH (n = 56)	OR (Intervalle de confiance)	P
Démographique :					
- Age Moyenne (Ecart-Type)	71.9 (+/- 12.5)	70,3 (13,4)	74,6 (10,3)	1,0 (1,0-1,1)	0,06
- Sexe (H/F %)	61,1 / 38,9	64,5 / 35,5	55,5 / 44,6	0,7 (0,3-1,3)	0,30
Facteurs de risque cardio-vasculaires (%) :					
- HTA	64,4	60,2	71,4	0,6 (0,3-1,2)	0,17
- Diabète	14,1	11,8	17,7	0,6 (0,2-1,6)	0,31
- Dyslipidémie	47,7	47,3	48,2	1,0 (0,5-1,9)	0,91
- Obésité	13,2	10,8	17,9	0,6 (0,2-1,4)	0,22
- Tabac	30,2	33,3	25,0	1,5 (0,7-3,2)	0,28
- Alcool	10,7	12,9	7,1	1,9 (0,6-6,3)	0,27
Antécédents vasculaires (%) :					
- AVC ischémique					
- AIT	10,7	10,8	10,8	1,0 (0,3-2,9)	0,99
- Coronaropathie	2,7	3,2	1,8	1,8 (0,2-18,0)	1,00
- IDM	10,1	8,6	12,5	0,7 (0,2-1,9)	0,44
- ACFA	11,4	8,6	16,1	0,5 (0,2-1,4)	0,16
- AOMI	11,4	8,6	16,1	0,5 (0,2-1,4)	0,16
-Athérome TSA	2,7	4,3	0,0	-	0,30
- Cancer	2,7	1,1	5,4	0,2 (0,1-1,9)	0,15
	2,0	1,1	3,6	0,3 (0,1-3,3)	0,56
Traitements à l'entrée (%) :					
- Anti-agrégant plaquettaire	37,8	35,5	41,8	0,7 (0,4-1,5)	0,44
*Nombre (1/2)	31,1 / 4,7	-	-	-	-
- Anticoagulant	8,8	6,5	12,7	0,5 (0,2-1,5)	0,23
- Hypolipémiant	38,8	38,7	38,9	1,0 (0,5-2,0)	0,98
- Antihypertenseur	65,5	61,3	72,7	0,6 (0,3-1,2)	0,16
- Anti-arythmique	27,7	26,7	29,1	0,9 (0,5-1,9)	0,77
- Anxiolytique	12,2	11,8	12,7	0,9 (0,4-2,5)	0,87
- Antiépileptique	2,7	3,2	1,8	1,7 (0,2-17,7)	1,00
- Antidépresseur	15,5	19,4	9,1	0,4 (0,1-1,2)	0,09
- Antidiabétique	10,8	8,6	14,6	0,6 (0,2-1,6)	0,26
Traitement d'urgence (%) :					
- RtPA IV	70,5	62,4	83,9	3,2 (1,4-7,2)	0,005
Délai Thrombolyse (heures)	2,6 (0,1)	3,0 (2,3-3,8)	2,8 (2,5-3,3)	1,8 (0,8-1,7)	0,39
Constantes à l'entrée :					
- TAS (mmHg)	151,8 (+/- 27,9)	153,6 (29,0)	148,8 (25,8)	1,0 (0,9-1,0)	0,46
- TAD (mmHg)	82,3 (+/- 16,8)	81,4 (16,3)	83,9 (17,6)	1,0 (0,9-1,0)	0,50
- Fréquence cardiaque (bpm)	75,5 (+/- 15,2)	75,0 (15,4)	76,3 (14,9)	1,0 (0,9-1,0)	0,51
- Température (°C)	36,7 (+/- 0,5)	36,7 (0,5)	36,7 (0,6)	1,2 (0,7-2,2)	0,90
- Glycémie capillaire (g/l)	1,3 (+/- 0,4)	1,3 (0,4)	1,3 (0,5)	0,8 (0,4-1,7)	0,48
Scores Neurologiques :					
- NIHSS à l'entrée	12 (6 – 18)	8 (5-15)	17 (11-22)	0,9 (0,8-0,9)	<.0001
- mRS à l'entrée	0,2 (+/- 0,7)	0,2 (0,7)	0,1 (0,5)	1,4 (0,8-2,6)	0,27
- mRS 3mois	2,2 (+/- 1,9)	-	-	-	-
Mécanismes (%) :					
- Athéromateux	22,2	22,6	21,4	1,1 (0,5-2,4)	0,87
- Cardio-embolique	38,9	29,0	55,4	0,33 (0,2-0,7)	0,001
- Lacunaire	4,7	7,5	0,0	-	0,04
- Dissection	2,0	3,2	0,0	-	0,29
- Autres mécanismes	4,0	5,4	1,8	3,1 (0,4-27,5)	0,41
- Indéterminé	23,5	25,8	19,6	1,4 (0,6-3,2)	0,39
- En cours	3,9	5,4	0,0	-	0,16

Paramètres biologiques (Tableau 11) :

Sur le plan biologique, deux paramètres sont apparus comme différents entre les deux groupes, le HDL cholestérol comme facteur de risque, plus bas dans le groupe TH ($p = 0,01$), et les triglycérides, quant à eux plus élevés dans le groupe non-TH 1,5 g/l (+/- 1,4) contre 1,1 g/l (+/- 0,4) avec un $p = 0,04$.

Tableau 11 : Analyse univariée des paramètres biologiques :

	Total Inclus N = 149	Non-TH (n = 93)	TH (n = 56)	OR (Intervalle de confiance)	P
Paramètres biologiques: Moyenne (Ecart-Type)					
- NFS	13,7 (+/- 1,8)	13,7 (1,9)	13,6 (1,6)	1,0 (0,8-1,2)	0,46
* Hémoglobine (g/dl)	41,4 (+/- 6,7)	41,8 (7,6)	40,9 (5,0)	1,0 (0,9-1,1)	0,43
* Hématocrite (%)	230,4 (+/- 87,4)	227,4 (88,0)	235,5 (87,0)	1,0 (0,9-1,0)	0,59
* Plaquettes (G/l)	8,7 (+/- 3,0)	8,7 (2,7)	8,8 (3,4)	1,0 (0,9-1,1)	0,83
* Leucocytes (G/l)					
- Coagulation					
* TP (%)	103 (+/- 23)	104,2 (22,6)	100,9 (23,5)	1,0 (0,9-1,0)	0,40
* ratio TCA	0,97 (+/- 0,17)	1,0 (0,1)	1,0 (0,2)	4,9 (0,4-57,5)	0,20
* INR	1,0 (+/- 0,2)	1,0 (0,2)	1,1 (0,2)	4,5 (0,7-28,4)	0,12
* Fibrinogène (g/l)	4,2 (+/- 1,2)	4,3 (1,3)	4,0 (1,1)	1,2 (0,9-1,6)	0,20
- Glycémie (mg/dl)	106,6 (+/- 47,6)	105,5 (46,1)	108,4 (50,3)	1,0 (0,9-1,0)	0,29
- HbA1c (%)	6,1 (+/- 0,9)	6,1 (0,9)	6,1 (0,9)	1,0 (0,7-1,5)	0,97
- Bilan lipidique (g/l)					
* Cholestérol total	2,2 (+/- 0,9)	2,2 (0,8)	2,1 (0,9)	0,9 (0,6-1,3)	0,34
* HDL cholestérol	0,5 (+/- 0,4)	0,5 (0,1)	0,6 (0,6)	10,1 (1,4-72,7)	0,01
* LDL cholestérol	2,9 (+/- 1,3)	2,9 (1,2)	2,8 (1,5)	0,9 (0,7-1,2)	0,46
* Triglycérides	1,3 (+/- 1,2)	1,5 (1,4)	1,1 (0,4)	0,5 (0,3-0,9)	0,04
- Fonction rénale					
* Urée (mmol/l)	7,5 (+/- 3,7)	7,2 (3,2)	8,0 (4,4)	1,1 (1,0-1,2)	0,13
* Créatinine (µmol/l)	81,5 (+/- 30,2)	82,2 (28,9)	80,4 (32,6)	1,0 (0,9-1,0)	0,58
- CRP (mg/l)	16,7 (+/- 39,2)	16,2 (34,8)	17,6 (45,8)	1,0 (0,9-1,0)	0,85

Paramètres d'imagerie (Tableau 12) :

- Sur le scanner sans injection, un score ASPECT et de COLLATERALITE bas ont été retrouvés associés de manière statistiquement significative, dans le groupe TH par rapport au non-TH, avec un $p < 0,0001$ pour ces deux paramètres.
- L'angioscanner a montré un taux d'occlusion plus élevé chez les patients ayant saignés, 80,6% contre 45,2% avec $p = 0,001$, par contre aucune différence n'a été observée en fonction du taux de recanalisation.
La **Figure 18**, présente la répartition des différents niveaux d'occlusion, en fonction des groupes.
- Sur le suivi IRM, le volume lésionnel était significativement plus élevé dans le groupe TH avec 87,1 mL (+/- 93,5) contre 28,9 mL (+/- 61,6) dans le groupe non-TH avec un $p < 0,001$. En revanche, aucune différence n'a été retrouvée en fonction des différents territoires infarcis.
- L'étude du scanner de perfusion a retrouvé la présence d'un mismatch chez 80,4% des patients TH contre 54,8% des non TH, avec une différence significative ($p = 0,002$).
L'analyse des cartes de perfusion, a permis de montrer une différence significative sur les paramètres temporels, à savoir le TTM, TTP et le Delay avec un p égal à 0,05.

Tableau 12 : Analyse univariée de l'imagerie :

Moyenne (Ecart-Type)	Total Inclus N = 149	Non-TH (n = 93)	TH (n = 56)	OR (Intervalle de confiance)	P
Délai Scanner (heures)	2.4 (1.5)	2,5 (1,9-3,4)	2,3 (1,7-2,9)	1,2 (0,9-1,4)	0,12
Délai IRM (heures)	-	28,6 (23,9-44,2)	29,6 (23,3-47,0)	1,0 (0,9-1,0)	0,37
Score Imagerie (Scanner) : - ASPECT - Collatéralité	9.0 (8.0 – 10.0) 2.0 (2.0 – 3.0)	9,0 (9,0-10,0) 3,0 (2,0-3,0)	9,0 (7,5-9,0) 2,0 (1,0-2,0)	1,6 (1,2-2,1) 3,3 (2,1-5,3)	<.0001 <.0001
Occlusion (%) :	58,4	45,2	80,4	0,2 (0,1-0,4)	<.0001
Recanalisation (%) :	27,7	45,2	28,9	1,9 (0,7-4,9)	0,26
Territoire de l'infarctus (%) : - Cérébral moyen - Cérébral antérieur - Cérébral postérieur - Choroïdienne antérieure - Choroïdienne postérieure	94.6 8.1 8.1 1.3 0.7	93,5 6,5 7,5 3,2 0,0	96,4 16,1 10,7 1,8 1,8	0,5 (0,1-2,8) 0,4 (0,1-1,1) 0,7 (0,2-2,1) 1,8 (0,1-18,0) -	0,71 0,06 0,56 1,00 0,38
Volume lésionnel (mL) :	50,8 (+/- 80,0)	28,9 (61,6)	87,1 (93,5)	0,9 (0,98-0,99)	<.0001
Classification HT (%) : - HI 1 - HI 2 - PH 1 - PH 2	14.3 37.5 33.9 14.3	0,0 0,0 0,0 0,0	14.3 37.5 33.9 14.3	- - - -	- - - -
Hémorragie (%) : • HICS :	37.6 25.0	- -	- 25.0	- -	- -
Volume saignement (mL) :	10,8 (+/- 14,8)	-	10,8 (14,8)	-	-
Score Imagerie (IRM) : - FAZEKAS - Microbleeds	2.6 (+/- 1.7) 0.6 (+/- 1.5)	2.5 (1.8) 0,5 (1,3)	2,7 (1.7) 0,6 (1,8)	0,95 (0,8-1,2) 1,0 (0,8-1,2)	0,69 0,65
Volume leucoencéphalopathie (mL) :	12,3 (+/- 17,6)	11,9 (19,0)	12,9 (15,2)	1,0 (0,9-1,0)	0,16
Mismatch (%)	64,4	54,8	80,4	0,3 (0,1-0,6)	0,002
DSC (mL/100g/mn) - VOI1	35.5 (+/- 48,3)	38,9 (21,0)	36,3 (18,5)	1,0 (0,9-1,0)	0,50
VSC (mL/100g) - VOI1	4.0 (+/- 4,6)	4,6 (4,9)	4,0 (1,5)	1,1 (0,9-1,2)	0,92
TTM (sec) - VOI1	11.6 (+/- 9,8)	10,0 (2,7)	10,8 (2,3)	0,9 (0,8-1,0)	0,02
TTP (sec) - VOI1	33.4 (+/- 10,9)	29,2 (6,5)	31,6 (5,6)	0,9 (0,8-0,99)	0,02
Delay (sec) - VOI1	3.7 (+/- 4,3)	2,1 (1,9)	3,1 (1,5)	0,7 (0,6-0,9)	0,001

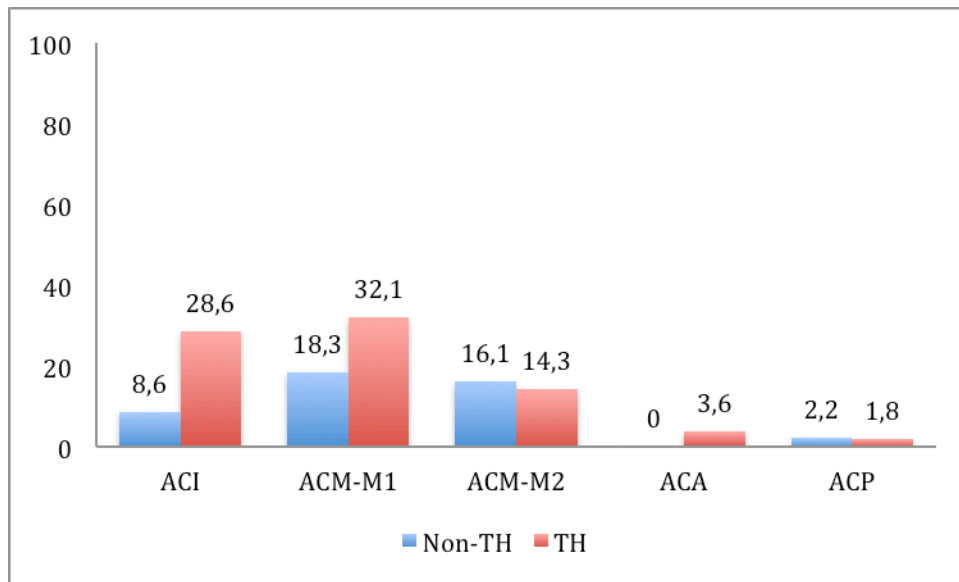


Figure 18: Répartition des différents niveaux d'occlusion par groupe (%)

Dans le groupe des TH, il sera retrouvé 25% d'hémorragie considérée comme symptomatique (HICS selon les critères SIST-MOST).

Nous avons réalisé une analyse entre le groupe HICS et TH non symptomatique (THns) à la recherche d'une différence significative, qui n'a été retrouvée pour aucun des paramètres cliniques étudiés. Par contre, une différence significative sur le taux de glycémie, plus élevé dans le groupe HICS, a été retrouvée ($p = 0.02$), de même un volume lésionnel de l'IC plus élevé dans le groupe HICS par rapport au THns a été retrouvé avec un $p = 0.004$.

Les différentes variables analysées sont résumées dans les **Tableaux 13, 14 et 15**.

Tableau 13 : Analyse univariée avec comparaison groupe THns et groupe HICS (paramètres cliniques)

	THns (n = 42)	HICS (n = 14)	OR (ICo)	P
Démographique :				
- Age (Années) - Moyenne (Ecart-Type)	74,8 (+/- 9,0)	74,1 (14,0)	1,0 (0,9-1,1)	0,75
- Sexe (H/F) - (%)	57,1 / 42,9	50,0 / 50,0	0,8 (0,2-2,5)	0,64
Facteurs de risque cardio-vasculaires (%) :				
- HTA	69,1	78,6	0,6 (0,1-2,6)	0,73
- Diabète	16,7	21,4	0,7 (0,2-3,3)	0,70
- Dyslipidémie	47,2	50,0	0,9 (0,3-3,0)	0,88
- Obésité	11,9	35,7	0,2 (0,1-1,0)	0,10
- Tabac	23,8	28,6	0,8 (0,2-3,0)	0,73
- Alcool	4,8	14,3	0,3 (0,03-2,4)	0,26
Antécédents vasculaires (%) :				
- AVC ischémique	14,3	0,0	-	0,32
- AIT	2,4	0,0	-	1,00
- Coronaropathie	14,3	7,1	2,2 (0,2-19,6)	0,66
- IDM	16,7	14,3	1,2 (0,2-6,6)	1,00
- ACFA	11,9	28,6	0,3 (0,1-1,5)	0,21
- AOMI	0,0	0,0	-	-
- Athérome TSA	2,4	14,3	0,1 (0,01-1,8)	0,15
- Cancer	2,4	7,1	0,3 (0,02-5,4)	0,44
Traitements à l'entrée (%) :				
- Anti-agrégant plaquettaire	43,9	35,7	1,4 (0,4-4,9)	0,59
- Anticoagulant	14,6	7,1	2,2 (0,2-20,3)	0,66
- Hypolipémiant	45,0	21,4	3,0 (0,7-12,4)	0,12
- Antihypertenseur	70,7	78,6	0,7 (0,2-2,8)	0,73
- Anti-arythmique	31,7	21,4	1,7 (0,4-7,2)	0,73
- Anxiolytique	9,8	21,4	0,4 (0,07-2,0)	0,35
- Antiépileptique	2,4	0,0	-	1,00
- Antidépresseur	12,2	0,0	-	0,31
- Antidiabétique	12,2	21,4	0,5 (0,1-2,5)	0,41
Traitement d'urgence (%) :				
- RtPA IV	83,3	85,7	0,8 (0,2-4,6)	1,00
Délai Thrombolyse (heures) : Moyenne (Ecart-Type)	2,9 (0,6)	3,0 (0,9)	1,2 (0,5-2,7)	0,76
Constantes à l'entrée : Moyenne (Ecart-Type)				
- TAS (mmHg)	145,4 (23,5)	159,0 (30,5)	1,0 (0,9-1,0)	0,11
- TAD (mmHg)	84,1 (17,3)	83,4 (19,0)	1,0 (0,9-1,0)	0,77
- Fréquence cardiaque (bpm)	75,6 (15,0)	78,5 (15,1)	1,0 (0,9-1,1)	0,64
- Température (°C)	36,7 (0,6)	36,5 (0,7)	1,7 (0,6-4,4)	0,28
- Glycémie capillaire (g/l)	1,3 (0,5)	1,3 (0,3)	1,2 (0,3-4,9)	0,67
Scores Neurologiques :				
- NIHSS à l'entrée	17,5 (13-22)	16,5 (9-21)	1,0 (0,9-1,1)	0,77
- mRS à l'entrée	0,1 (0,3)	0,2 (0,8)	0,6 (0,2-2,0)	0,85
Mécanismes (%) :				
- Athéromateux	21,4	21,4	1,0 (0,2-4,4)	1,00
- Cardio-embolique	57,1	50,0	1,3 (0,4-4,5)	0,64
- Lacunaire	0,0	0,0	-	-
- Dissection	0,0	0,0	-	-
- Autres mécanismes	2,4	0,0	-	1,00
- Indéterminé	16,7	28,6	0,5 (0,1-2,1)	0,44

Tableau 14 : Analyse univariée avec comparaison groupe THns et groupe HICS (paramètres biologiques)

	THns (n = 42)	HICS (n = 14)	OR (ICo)	P
Paramètres biologiques :				
<i>Moyenne (Ecart-Type)</i>				
- NFS				
* Hémoglobine (g/dl)	13,7 (1,6)	13,4 (1,6)	1,1 (0,8-1,7)	0,53
* Hématocrite (%)	40,3 (4,9)	41,1 (5,1)	1,0 (0,9-1,2)	0,55
* Plaquettes (G/l)	242,8 (124,8)	233,0 (72,1)	1,0 (0,9-1,0)	0,48
* Leucocytes (G/l)	8,5 (2,0)	8,8 (3,7)	1,0 (0,8-1,3)	0,60
- Coagulation				
* TP (%)	98,9 (22,7)	101,6 (24,0)	1,0 (0,9-1,03)	0,79
* ratio TCA	1,0 (0,1)	1,0 (0,2)	0,7 (0,01-28,3)	0,45
* INR	1,1 (0,2)	1,1 (0,3)	0,4 (0,04-5,1)	0,57
* Fibrinogène (g/l)	4,1 (1,0)	4,0 (1,1)	0,9 (0,5-1,7)	0,43
- Glycémie (g/l)	100,8 (48,3)	131,3 (51,0)	1,0 (0,9-1,0)	0,02
- HbA1c (%)	6,1 (1,0)	6,0 (0,7)	1,2 (0,6-2,5)	0,97
- Bilan lipidique (g/l)				
* Cholestérol total	2,0 (0,7)	2,3 (1,4)	0,7 (0,4-1,3)	0,52
* HDL cholestérol	0,6 (0,6)	0,6 (0,3)	1,2 (0,3-4,0)	0,60
* LDL cholestérol	2,6 (1,4)	3,2 (1,6)	0,8 (0,5-1,2)	0,13
* Triglycérides	1,1 (0,5)	0,9 (0,2)	5,1 (0,8-34,0)	0,13
- Fonction rénale				
* Urée (mmol/l)	8,0 (4,8)	7,8 (3,2)	1,0 (0,9-1,2)	0,84
* Créatinine ((μ mol/l)	81,0 (35,9)	78,5 (20,3)	1,0 (0,9-1,0)	0,92
- CRP (mg/l)	20,5 (52,5)	8,6 (9,8)	1,0 (0,9-1,0)	0,37

Tableau 15 : Analyse univariée avec comparaison groupe THns et groupe HICS (imagerie)

<i>Moyenne (Ecart-Type)</i>	THns (n= 42)	HICS (n = 14)	OR (ICo)	P
Délai Scanner (heures)	2,1 (0,5)	2,7 (2,0)	1,6 (0,7-3,5)	0,24
Délai Contrôle IRM (heures)	33,7 (14,5)	37,4 (26,6)	1,0 (0,9-1,04)	0,76
Score Imagerie (Scanner) :				
- ASPECT	9,0 (8,0-9,0)	8,0 (7,0-9,0)	1,0 (0,7-1,6)	0,21
- Collatéralité	2,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	1,9 (0,8-4,6)	2,42
Occlusion (%) :	85,7	78,6	0,6 (0,1-3,2)	0,71
Recanalisation (%) :	8,3	36,4	5,6 (0,6-52,0)	0,17
Territoire de l'infarctus (%) :				
- Cérébral moyen	92,9	100,0	-	0,57
- Cérébral antérieur	11,9	21,4	0,3 (0,08-1,5)	0,40
- Cérébral postérieur	7,1	14,3	0,3 (0,1-1,6)	0,59
- Choroïdienne antérieure	0,0	0,0	-	-
- Choroïdienne postérieure	0,0	7,1	-	0,25
Volume lésionnel (mL) :	61,3 (62,4)	164,6 (126,9)	1,0 (0,98-0,99)	0,004
Score Imagerie (IRM) (médiane) :				
- FAZEKAS	2,0 (1,0-4,0)	2,0 (2,0-4,0)	0,9 (0,6-1,3)	0,44
- Microbleeds	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	1,9 (0,6-6,4)	1,05
Volume leucoencéphalopathie (mL) :	11,4 (13,2)	17,8 (20,1)	1,0 (0,9-1,1)	0,18
Mismatch (%) :	78,6	81,0	1,2 (0,3-5,2)	1,00
DSC (mL/100g/mn) :				
* VOI1	35,7 (17,6)	37,9 (21,1)	1,0 (0,9-1,0)	0,89
* VOI2	35,1 (26,4)	34,5 (19,5)	1,0 (0,98-1,02)	0,79
VSC (mL/100g)				
* VOI1	3,9 (1,4)	4,0 (1,7)	0,9 (0,6-1,4)	0,82
* VOI2	3,7 (1,7)	3,7 (1,8)	1,0 (0,7-1,4)	0,88
TTM (sec)				
* VOI1	10,8 (2,3)	11,0 (2,3)	1,0 (0,9-1,0)	0,78
* VOI2	11,2 (3,7)	10,8 (3,2)	1,0 (0,9-1,2)	0,69
TTP (sec)				
* VOI1	31,2 (5,6)	31,5 (5,8)	1,0 (0,9-1,1)	0,89
* VOI2	31,6 (6,6)	30,8 (6,8)	1,0 (0,9-1,1)	0,62
Delay (sec)				
* VOI1	3,1 (1,5)	3,1 (1,6)	1,0 (0,7-1,5)	0,98
* VOI2	2,7 (2,2)	2,2 (1,9)	1,1 (0,8-1,5)	0,16

Dans un second temps, nous avons réalisé une analyse par régression logistique multivariée, portant sur les variables significatives de l'analyse univariée, en associant toutes les variables, cliniques biologiques et d'imagerie, avec une tendance ($p < 0,2$).

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 16**.

Certains paramètres cliniques et biologiques sont apparus comme différents dans les deux groupes, de manière significative, et nous avons retrouvé seulement deux paramètres d'imagerie (score de COLLATERALITE ; $p = 0,001$ et un IC dans le territoire cérébral antérieur $p = 0,037$).

En revanche, il n'a pas été retrouvé d'association significative sur les cartes fonctionnelles du scanner de perfusion sur l'analyse multivariée.

Tableau 16 : Analyse multivariée sur l'ensemble des paramètres clinico-biologiques et d'imagerie

	Odds Ratio (Intervalle de confiance)	P
Mécanisme cardio-embolique	4,33 (1,1 – 17,2)	0,01
NIHSS à l'entrée	1,1 (1,0 – 1,2)	0,023
HDL-cholestérol	17,4 (2,0 – 151,8)	0,009
Score de Collatéralité	0,39 (0,2 – 0,7)	0,001
Territoire cérébral antérieur	4,3 (1,1 – 17,2)	0,037

Puis nous avons réalisé une deuxième analyse multivariée portant sur les paramètres d'imagerie seuls (**Tableau 17**).

Lors de cette dernière, nous avons retrouvé, une nouvelle fois, la significativité du score de Collatéralité ($p < 0.001$) comme facteur de risque, pour un score bas.

L'atteinte cérébrale antérieure a été confirmée ($p = 0.03$), mais également la présence d'un mismatch comme significatif et à risque de TH avec un $p = 0.01$. Là encore, il n'a pas été retrouvé de différence significative sur les paramètres temporels du scanner de perfusion.

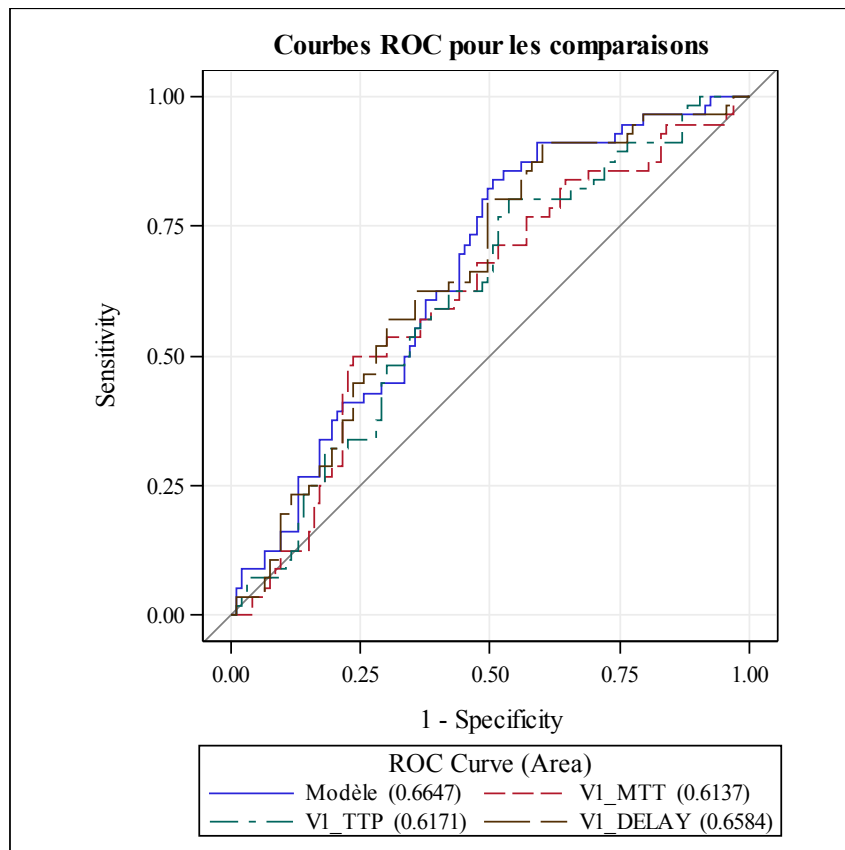
Tableau 17 : Analyse multivariée sur les paramètres d'imagerie

	OR (Intervalle de confiance)	P
ASPECT	-	0.94
Occlusion	-	0.74
IC moyen	-	0.46
IC antérieur	4.0 (1.1 – 13.9)	0.03
IC choroïdien antérieur	-	0.27
IC postérieur	-	0.19
Volume lésionnel	-	0.44
Volume leucoencéphalopathie	-	0.17
Score de Collatéralité	0.3 (0.2 – 0.5)	<0.001
VOI1 Delay	-	0.38
VOI1 TTP	-	0.94
VOI1 MTT	-	0.33
Présence d'un Mismatch	3.1 (1.3 – 7.7)	0.01

Enfin, nous avons modélisé les courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) pour les trois cartes de perfusion ayant montré une différence significative sur l'analyse univariée, à savoir le TTM, le TTP et le Delay.

Ces dernières sont représentées sur la **Figure 19**, où le modèle de référence représente le modèle multivarié dans son ensemble (données clinico-biologiques et d'imagerie).

Figure 19 : *Courbes ROC*



5. DISCUSSION

5.1 A propos de l'imagerie

L'analyse de l'imagerie de perfusion en phase aigüe d'un AVC réalisée sur notre cohorte bordelaise, objectif principal de l'étude, a retrouvé des résultats encourageants avec certaines tendances. Ainsi nous avons retrouvé une association significative en analyse univariée pour les trois paramètres temporels, à savoir le TTM, le TTP et le Delay. Malheureusement, l'analyse multivariée n'a retrouvé aucune association significative, pouvant s'expliquer par une absence réelle de significativité mais également un manque de puissance.

Ainsi l'analyse univariée suggère une tendance des cartes temporelles comme paramètres prédictifs de TH, à savoir l'allongement du TTM, du TTP et du Delay.

Ces résultats sont en accord avec certaines données de la littérature retrouvant un intérêt des cartes temporelles. En effet Shinoyama et al. [82] ont retrouvé une significativité d'un mismatch sur le TTP pour la prédiction du risque hémorragique. De même, un Tmax supérieur à 14 secondes est revenu significatif pour Yassi et al. [83].

Le calcul des courbes ROC sur les paramètres d'imagerie significatifs en univariée a retrouvé des résultats plutôt décevants. Les aires sous la courbe étaient respectivement pour le TTM à 0.61, le TTP 0.62 et le Delay à 0.68. Ces résultats ne sont guère surprenants, en lien avec l'absence de significativité de l'analyse multivariée.

L'étude de la perfusion a également retrouvé, lors de l'analyse multivariée des paramètres d'imagerie seuls, la présence d'un mismatch significativement associé à une TH. Ce paramètre n'était pas revenu positif sur l'analyse multivariée du modèle « global » (paramètres clinico-biologiques et imagerie). Ce résultat peut sembler suspect, il convient de l'interpréter avec prudence, notamment parce que la population avec mismatch est celle qui a reçu le plus de rtPA et est donc plus à risque de TH.

Lin et al. [85] puis Jain et al [84] ont rapporté quant à eux, le VSC (relatif) comme paramètre le plus sensible pour prédire une TH, avec une Se à 76,9% et une Sp à 72,2%. Dans notre travail ce paramètre n'a montré aucune tendance, de même que le DSC. Le manque de puissance de notre étude, ajouté aux difficultés techniques a pu gêner la positivité des résultats. Il convient de noter que pour ces deux études, les cartes de perfusion sont calculées avec des valeurs relatives normalisées sur l'hémisphère controlatéral (soit le ratio = VOI zone infarctique sur VOI sur zone saine) à la différence de notre étude, où nous avons comparé des valeurs absolues.

L'étude de l'imagerie a également permis de valider notre échantillon par rapport aux données de la littérature [58] pour plusieurs points :

- Sur le scanner sans injection, nous avons retrouvé une significativité pour un score ASPECT bas, plus à risque de saignement. Ce paramètre a déjà été décrit plusieurs fois dans la littérature [55-56].

- Sur l'étude de l'angioscanner, nous avons retrouvé associé de manière significative en analyse multivariée, qu'un score de COLLATERALITE bas est à risque de TH.

La significativité de ce dernier semble logique, en effet les patients ayant une moins bonne collatéralité constituent une zone infarctée plus importante, en raison de plus mauvais mécanismes de suppléance, ainsi plus à risque de saigner.

Nous avons également noté plusieurs tendances. Tout d'abord, sur l'analyse univariée nous avons retrouvé un pourcentage d'occlusion des gros vaisseaux supérieur dans le groupe TH. Ce paramètre reste difficile à interpréter, en effet, cette augmentation de TH peut être due au fait qu'une occlusion proximale entraîne un infarctus plus étendu et donc plus à risque de saignement. Il peut aussi s'agir d'un saignement lié à la désobstruction du thrombus et au phénomène de reperfusion, expliquant ainsi pourquoi ce paramètre ne ressorte pas sur l'analyse multivariée. La recanalisation n'ayant pas montré de différence entre les deux groupes, cette hypothèse reste moins probable. Une TH en lien avec l'évolution naturelle d'un IC peut aussi être un éventuel facteur confondant.

Enfin il convient de garder à l'esprit, que le groupe TH a présenté un plus grand nombre d'occlusion proximale et un taux plus faible de recanalisation par rapport au groupe sans TH, pouvant entraîner un biais dans l'interprétation.

- Sur l'étude de l'IRM, nous avons confirmé, en accord avec la littérature, que le volume lésionnel est un facteur de risque de TH. De plus lors de l'analyse comparant les THns avec les HICS ce dernier a été retrouvé également significatif.

Enfin, nous avons retrouvé également qu'un infarctus dans le territoire cérébral antérieur augmente le risque hémorragique. Ce paramètre a été retrouvé significatif sur l'analyse multivariée. A notre connaissance, aucune étude ne retrouve d'association significative avec un risque hémorragique en fonction du territoire artériel atteint. Ce résultat doit être interprété avec prudence, en effet la comparaison entre les deux groupes (inclus/exclus) n'a pas été réalisée sur les territoires atteints. Le taux d'infarctus cérébral antérieur est retrouvé à 8,1% de la population totale de notre étude, ce qui est plus élevé que les données épidémiologiques de la littérature, où le taux des infarctus antérieurs reste rare, entre 0,5 et 3% environ, possible preuve d'un biais de sélection.

5.2 A propos des paramètres clinico-biologiques

En reprenant l'ensemble des résultats dégagés dans notre étude, plusieurs points semblent importants à souligner. En effet, la plupart des facteurs de risque de TH seront retrouvés de manière significative, en univariée pour la plupart, et en multivariée pour certains.

Lors de l'analyse univariée, nous avons retrouvé un sur-risque hémorragique avec l'administration de rtPA, résultats peu surprenants, allant dans le sens de la littérature [2, 20-22]. Néanmoins ce paramètre n'est pas sorti sur l'analyse multivariée.

D'autres paramètres ont montré une association significative avec une TH, mais seulement en univariée, laissant suggérer un possible lien statistique :

- Lors de l'analyse des données biologiques initiales, nous avons retrouvé un taux élevé de HDL cholestérol dans le groupe TH semblant être un possible facteur de risque. Alors qu'un taux bas de triglycérides semblait plutôt protecteur. Ces résultats en faveur d'une tendance

d'un taux élevé pour le HDL cholestérol avec un risque hémorragique sont retrouvés également dans d'autres études, notamment deux méta-analyses récentes [51-52].

De manière inattendue nous avons retrouvé une tendance pour un effet protecteur d'un taux de triglycérides bas, non rapporté comme significatif pour l'instant dans la littérature et nous n'expliquons pas ces résultats.

En revanche, le critère le plus fréquemment rapporté, un rôle protecteur d'un taux élevé de LDL cholestérol, à travers la plupart des études ne sera pas retrouvé dans notre étude [51-52].

- Lors de l'analyse en sous-groupe des THns par rapport au HICS, la glycémie veineuse a été retrouvée augmentée de manière significative en univariée, dans le groupe HICS. Ce résultat, même si retrouvé dans notre analyse en sous-groupe et devant donc être interprété avec prudence, est en accord avec les différents résultats de la littérature concernant l'hyperglycémie comme facteur de risque de TH [38, 49].

L'analyse univariée laisse également suggérer certaines tendances, notamment concernant l'âge. Ce dernier paramètre a été mesuré à la limite de la significativité en univariée, avec un âge plus avancé dans le groupe TH ($p = 0.06$). Ce résultat va dans le sens de certaines études [31, 41] où ce paramètre semble être un facteur de risque significatif.

Dans notre analyse multivariée, plusieurs paramètres ont été retrouvés avec une association significative en faveur d'un risque hémorragique.

Ainsi, un mécanisme cardio-embolique semble être un facteur de risque de TH. En effet, les thrombus d'origine embolique sont plus souvent de localisation proximale, entraînant par conséquent un infarctus plus sévère et donc à risque de TH. Ce paramètre, même s'il n'a pas été rapporté dans les méta-analyses décrites, est retrouvé dans plusieurs études comme facteur favorisant de TH notamment Tan et al. ainsi que Lee JH et al. [44-45].

Enfin, un score NIHSS élevé, témoignant d'un infarctus étendu, montre un lien significatif avec une TH, en accord avec la littérature [40].

5.3 Limites

5.3.1 Limites de l'échantillon

- La structure de notre étude, avec un recueil rétrospectif entraîne indéniablement un niveau de preuve moins important qu'un travail prospectif. Néanmoins cette étude était une première sur le CHU de Bordeaux et peut s'apparenter à un travail préliminaire pour l'utilisation de ce logiciel.

- Un possible biais de recrutement existe dans la sélection de nos patients, en effet le recueil de notre échantillon s'est fait en croisant les informations de plusieurs bases de données (celle du service de neurovasculaire avec le Dossier Neuro V3.1, et du service de neuroradiologie avec DxMM). Néanmoins il nous a semblé nous rapprocher de l'exhaustivité pour notre recueil.

- Nos critères d'inclusion ne retenaient que les IC sus-tentoriels de phase aigüe, de plus il

fallait une imagerie de suivi. Un biais de sélection par rapport à la population générale des IC existe mais l'objectif de notre étude nous l'imposait.

- Enfin, 95 patients du groupe sans TH ont été exclus, en raison de problèmes techniques pour 31 patients, mais également d'un manque de temps pour 64 d'entre eux. La sélection a débuté à partir des cas de TH, en effet nous cherchions des facteurs prédictifs et donc à obtenir un nombre d'évènements suffisant et non à calculer une fréquence. En sélectionnant délibérément notre population à partir des THs retrouvées, nous espérions augmenter le nombre de cas. Ainsi, concernant la population de l'étude, un taux d'hémorragie de 37,6% a été retrouvé avec 25% pour les hémorragies symptomatiques. Ce taux est élevé en comparaison avec les différentes études et registres cités en introduction [4-5, 7-9, 11-16], s'expliquant par une sélection délibérée de l'ensemble des cas d'hémorragies, entraînant un biais de sélection. Mais nous avons obtenu au final, une cohorte de TH importante au regard de la littérature [82-86].

L'analyse de l'imagerie ayant été plus longue que prévue (environ 1 heure 30 par patient) et la période d'utilisation du logiciel touchant à sa fin (1an d'essai initialement, actuellement reconduit), nous avons dû nous résoudre à stopper les analyses de manière plus précoce que prévue. Nous avons ainsi inclus la totalité des THs et le maximum de patient sans TH, sans aucune sélection. Mais les mesures ont été arrêtées de manière arbitraire avant la fin.

Ainsi, devant le grand nombre d'exclusion nous avons comparé les deux groupes inclus et exclus. Deux différences significatives ont été relevées. D'une part le taux de mécanisme indéterminé et d'autre part, le taux de patients thrombolysés, plus élevé dans le groupe TH, sans qu'aucune sélection n'ait été effectuée dans ce sens.

En conclusion, il semble exister un biais de sélection dans notre échantillon, pouvant gêner l'extrapolation de nos données. Néanmoins notre objectif principal n'était pas la mesure d'un taux de TH ou la recherche de facteurs de risque, mais une analyse d'imagerie sur des facteurs prédictifs de TH, où les différences entre groupes sont moins gênantes.

5.3.2 Limites techniques

Il semble important de préciser les limites techniques de notre étude, permettant d'expliquer possiblement l'absence de significativité de certains paramètres.

- Tout d'abord, l'analyse a été réalisée par un neurologue, sans relecture en double aveugle par un neuroradiologue. Ce point reste critiquable d'un point de vue de la qualité d'analyse. Néanmoins nous sommes amenés à interpréter des imageries neurovasculaires au quotidien, possédant donc une expérience dans le domaine.

- Le choix du logiciel utilisé (Olea Sphère® version 2.3 SP3) peut lui aussi être critiqué, en effet Kudo et al. [68], en 2010, ont rapporté les limites et les variations importantes en fonction des techniques et des différents logiciels de post-traitements dans l'analyse du scanner de perfusion. Néanmoins, Olea Sphère® est un logiciel répandu et utilisé en pratique courante dans de nombreux domaines médicaux, avec une certaine légitimité, notamment dans l'analyse de la perfusion. De plus, nous avons utilisé le même protocole d'injection pour

tous les patients, avec donc moins de risque de variabilité.

- Dans cette étude nous avons choisi d'utiliser une méthode de déconvolution Bayésienne, au lieu de prendre une méthode plus standard.

Ce parti pris est justifié par plusieurs points qui semblent promettre cette nouvelle méthode de déconvolution. Nous rappelons qu'elle a déjà été validée sur des modèles digitaux et animaux [67-68]. D'un point de vue quantitatif, elle semble obtenir une meilleure estimation des paramètres hémodynamiques et de moindres variations. Enfin, cette méthode semble plus robuste contre le bruit et les artefacts, liés aux différences entre les protocoles d'imageries, les différents scanners et les variabilités individuelles des patients [69].

Cette méthode récente, n'a cependant été testée que sur de petites cohortes. Néanmoins il nous a semblé intéressant d'utiliser cette technique, semblant plus précise à la vue des quelques études en cours.

- La sélection de l'AIF et de la VOF doit également être abordée, en effet, elle peut entraîner des erreurs dans les mesures [89]. Avec le logiciel Olea Sphère®, la sélection était automatique, et celle-ci s'est avérée de bonne qualité (**Annexe 4**), pour chaque patient, sans avoir la nécessité de recourir à la sélection manuelle. La sélection automatique peut s'avérer certes critiquable, mais il n'empêche qu'elle permet une standardisation et diminue les variabilités inhérentes à la sélection manuelle, et dans notre cas a fonctionné à chaque fois.

- La partie du traitement des images comporte elle aussi des limites apparues au fur et à mesure de l'analyse :

° Premièrement, le logiciel utilisé devait nous permettre, à l'aide d'un outil informatique, d'effectuer une co-registation entre le scanner et l'IRM, et ainsi pouvoir comparer deux images et reporter nos VOIs. Seulement, la co-registation automatique s'appuyant sur le scanner sans injection et l'IRM n'a pas été efficace. Nous avons dû recalibrer manuellement la plupart des images. De plus de nombreux patients ayant bougé entre la séquence sans injection du scanner et la perfusion, la co-registation entre les deux imageries morphologiques a été vaine. Nous avons dû réaliser un recalage entre une imagerie fonctionnelle (scanner de perfusion) et morphologique (T2 FLAIR) pour chaque patient afin de pouvoir comparer nos résultats. Bien entendu, cette technique est critiquable, mais la morphologie des ventricules nous a semblé suffisamment respectée sur les images fonctionnelles pour effectuer un recalage satisfaisant.

° Seconde limite s'étant imposée durant l'analyse, la sélection des VOI ne pouvait être reportée en miroir sur l'hémisphère controlatéral sain, avec la version du logiciel que nous avons utilisé. Nous n'avons donc pas pu calculer les cartes fonctionnelles relatives, en normalisant nos valeurs à l'hémisphère controlatéral, point critiquable quand on sait les variations individuelles existant au sein de la population générale. Il nous a semblé intéressant et plus précis, de mesurer le volume en lien avec l'IC (VOI), plutôt que d'utiliser une moyenne de région d'intérêt en 2D (appelée ROI), sélectionnée coupe par coupe. La contrepartie de cette méthode est l'impossibilité de dupliquer le VOI en miroir sur l'hémisphère controlatéral. En effet, un VOI en zone infarctique, dupliqué sur la zone controlatérale, risque de se retrouver sur de la SG/SB mais aussi des vaisseaux et ainsi tout un

magma de voxels (effet de volume partiel), qui moyennés risquent de donner une valeur de VOI inexploitable.

Les paramètres temporels des cartes de perfusion - comme le TTM, TTP et Delay - sont moins affectés par l'effet de volume partiel. Cet effet va influencer principalement la quantification des DSC/VSC. Ainsi, si l'AIF a été bien choisie, il se peut que les DSC/VSC soient mal quantifiés mais les TTM/TTP et Delay justes. Même si en scanner il est plus simple de passer du signal à la concentration - les paramètres temporels sont donc "plus justes" que les deux autres (DSC/VSC) - une normalisation des cartes est justifiée pour les DSC/VSC et pas forcément pour les paramètres temporels.

Cette différence se retrouve dans nos résultats où nous voyons bien dans l'analyse univariée, que les trois paramètres temporels se démarquent et montrent des différences significatives entre les THs et les non TH.

La normalisation de nos paramètres aurait néanmoins été probablement intéressante, d'autant que la littérature rapporte des résultats probants quant à la prédiction positive des THs sur les paramètres tels que le TTM relatif ou le Tmax relatif [82-83] mas également le VSC [84-85].

En conclusion il est vrai que nous aurions dû normaliser, néanmoins nos résultats montrent que cette influence a été moindre sur les trois paramètres temporels et que ces derniers retrouvent bien une différence entre les groupes TH et non-TH, ce qui reste cohérent vu que ces trois paramètres sont moins sensibles aux facteurs qui perturbent les calculs des DSC/VSC. Ainsi, pour étudier l'intérêt potentiel des cartes de DSC et VSC il aurait fallu réaliser une étude en normalisant nos valeurs.

Il semble important de rappeler que dans la littérature concernant l'utilisation du scanner de perfusion, que ce soit comme facteur prédictif de TH [82-84] ou d'aide à la décision thérapeutique [80-81], il reste difficile de comparer les études du fait de grande variabilité dans les protocoles d'imagerie, les logiciels d'analyse d'imagerie et du traitement même des données (sélection des VOIs, nombre de VOIs, recalage, comparaison en miroir, etc...) [74]. Ainsi l'interprétation et l'extrapolation des résultats de ces dernières années, même si une tendance pour certaines cartes fonctionnelles semble être récurrente (paramètres temporels notamment et VSC), doit rester prudente et nécessite de poursuivre les études.

5.3.3 Limites statistiques

- L'outil de segmentation automatique qui a servi à la détermination des VOIs a parfois sélectionné des valeurs erratiques. Elles ont été corrigées après l'analyse statistique en éliminant les valeurs nulles, en lien avec une sélection de voxel extra-parenchymateux.

- Enfin, il convient de souligner un dernier point, celui de l'analyse statistique des zones sélectionnées. En effet, les VOIs sélectionnés, pouvaient être intégrés et comparés en utilisant la moyenne globale des valeurs de chaque voxel du volume mais également en utilisant un histogramme de valeurs, permettant d'être plus précis.

Nous avons malheureusement dû utiliser la moyenne des valeurs, moins précises, devant l'impossibilité de traiter les histogrammes recueillis, en lien avec des données manquantes. Il se peut que cette analyse moins précise puisse également fausser certains résultats.

Néanmoins l'analyse par le calcul de la moyenne des valeurs reste la méthode utilisée dans toutes les études rencontrées [82-84].

5.4 Perspectives

Ce travail s'intègre dans le contexte de l'amélioration des connaissances sur la physiopathologie des AVCs et l'intérêt d'évaluer la pénombre ischémique afin de déterminer les « meilleurs » candidats pour les traitements de recanalisation (thrombolyse/thrombectomie).

L'étude des facteurs prédictifs de TH en scanner de perfusion, sur notre cohorte bordelaise, laisse suggérer une association statistiquement significative sur les paramètres temporels exclusivement.

De nombreux points sont à améliorer pour optimiser cette étude, néanmoins elle reste une première sur le CHU de Bordeaux, et pourrait amener à être poursuivie avec un travail prospectif, à plus haut niveau de preuve et sur une plus large cohorte pour gagner en puissance. Les nombreux obstacles liés à l'analyse de l'imagerie restent une des principales voies à améliorer. Un travail prospectif, en association avec les neuroradiologues pour l'aspect technique de l'imagerie, sur les facteurs de risque de TH semble intéressant à poursuivre.

A la lumière de ce travail, le développement de protocoles standardisés pour chaque patient permettant d'obtenir des résultats comparables semble important. La mise en place d'un traitement d'image automatisé, permettant de s'affranchir des variabilités inter-observateurs en s'appuyant sur une analyse quantitative des paramètres de la perfusion est également intéressant. Ainsi, un logiciel avec un traitement des données programmé, permettant d'obtenir une réponse oui/non pour la présence d'un mismatch peut s'envisager et être séduisant. Ces techniques se développent récemment, et vont dans les années à venir probablement s'utiliser en pratique quotidienne. Campbell et al. [90] ont proposé dans ce sens, une étude s'attachant à valider l'utilisation de logiciel automatisé, qui semble être prometteur.

L'utilité du scanner de nos jours, dans l'imagerie d'urgence, ne se discute pas et doit pousser à poursuivre les études dans ce domaine.

6. CONCLUSION

L'étude du scanner de perfusion en phase aiguë d'un IC à la recherche de facteurs prédictifs de TH n'a pas permis de déterminer de paramètres fonctionnels de la perfusion cérébrale significativement associés à un risque de saignement.

Cependant, notre analyse univariée semble suggérer une tendance statistique portant sur les paramètres temporels de la perfusion, à savoir le TTM, TTP et le Delay. Ces résultats semblent aller dans le sens de la littérature, avec l'idée que certains paramètres peuvent « prédire » un sur-risque hémorragique.

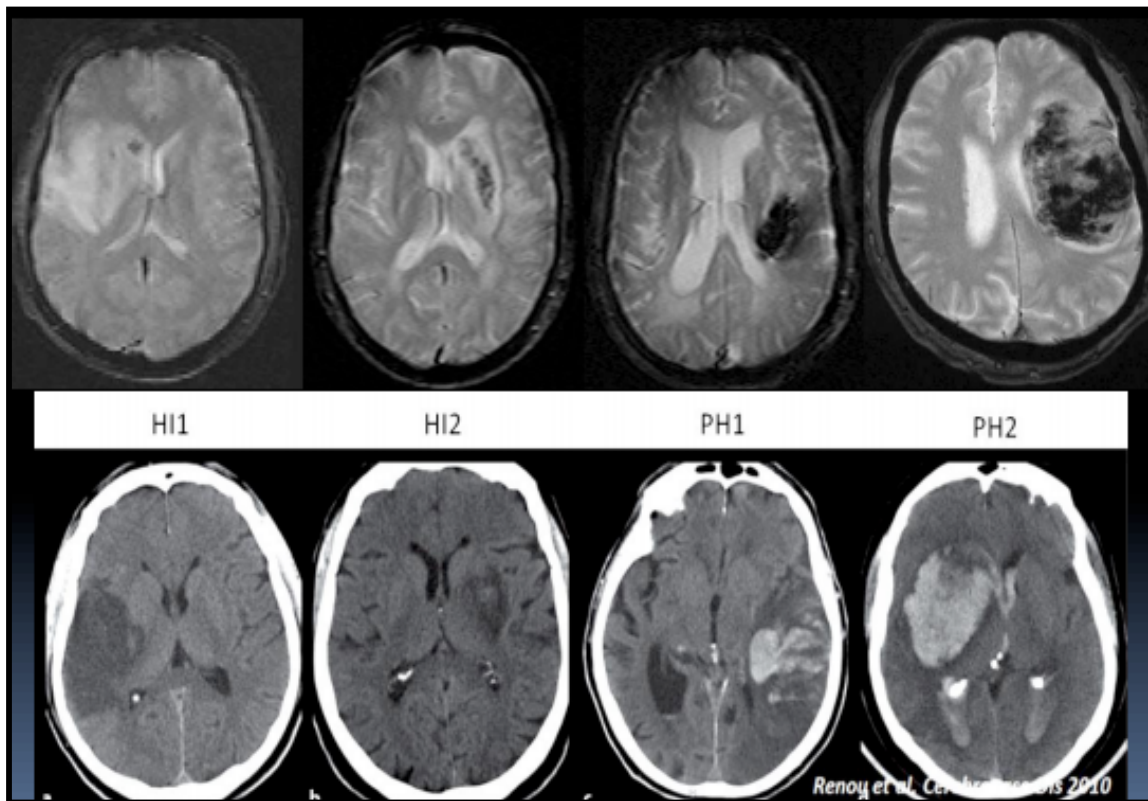
Les obstacles techniques rencontrés au cours de l'analyse limitent la significativité des résultats. Néanmoins cela reste un travail préliminaire devant inciter à poursuivre de futures études prospectives.

De plus, de l'étude de notre cohorte bordelaise ressortent plusieurs facteurs de risque de TH cohérents avec les données de la littérature, validant notre échantillon, malgré probablement un manque de puissance pour montrer des résultats probants sur notre objectif principal.

Le scanner, pour sa rapidité, sa facilité d'accès et lorsqu'il existe des contre-indications à l'IRM, garde une place dans l'imagerie d'urgence, notamment dans le domaine du neurovasculaire. L'amélioration des techniques de traitements d'images, notamment en phase aiguë de l'IC, avec une analyse dynamique, semble prometteuse et pouvoir apporter une aide supplémentaire dans la décision thérapeutique.

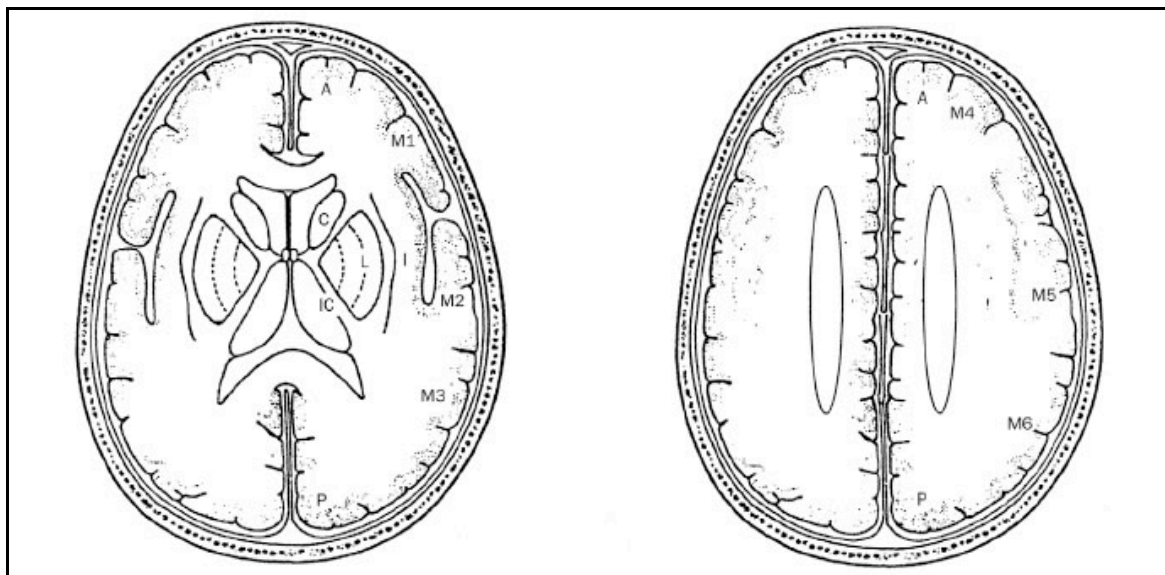
ANNEXES

Annexe 1 : Classification des sous-groupes d'hémorragie intra-cérébrale



(D'après Renou et al. Cerebrovasc Dis. 2010)

Annexe 2 : Score ASPECT (Alberta Stroke Program Early CT Score)



Légende : A : circulation antérieure ; P : circulation postérieure ; C : noyau caudé ; L : noyau lenticulaire ; IC : capsule interne ; I : ruban insulaire ; M1 : cortex sylvien antérieur ; M2 : cortex sylvien latéral au ruban insulaire ; M3 : cortex sylvien postérieur ; M4, M5, M6 : cortex antérieur, latéral et postérieur de l'ACM respectivement à 2 cm au-dessus de M1, M2 et M3.

Un point est soustrait par zone présentant des signes aigus d'ischémie (œdème focal ou hypersignal parenchymateux). La valeur obtenue est calculée sur deux coupes axiales, une passant par le thalamus et les noyaux gris centraux (NGC) et une adjacente au bord supérieur des NGC. Plus l'ischémie est diffuse, plus la valeur s'approche de 0.

Un score inférieur ou égal à 7 est un pronostic péjoratif tant en terme de handicap résiduel que de risque de transformation hémorragique.

Annexe 3 : Modèle mathématique permettant le calcul des données temps/intensité sur scanner de perfusion

- Modèle de la pente maximale (utilisé par Siemens) : Fondé sur le principe de Fick, le DSC est calculé en utilisant la pente maximale de la courbe d'atténuation de chaque voxel divisée par le rehaussement maximal artériel (évalué en fait par la mise en place d'une zone d'intérêt veineuse sur le sinus sagittal supérieur, corrigeant ainsi l'effet de volume partiel). Ce modèle sous-estime les valeurs de débit sanguin cérébral régional et ne souligne pas le contraste entre la perfusion de la substance grise et celle de la substance blanche, même en cas de post-traitement adéquat des données.

- Principe du volume central (développé par Philips Medical Systems) : Il est fondé sur le calcul du TTM qui résulte d'une opération mathématique de déconvolution des courbes de rehaussement parenchymateux par une courbe artérielle de référence, sélectionnée en général au niveau de l'artère cérébrale antérieure.

Le second paramètre évalué est le CBV, dont le calcul repose sur l'effet de volume partiel. Il est représenté par l'aire sous la courbe d'un pixel au niveau du parenchyme divisée par celle d'un pixel de référence dénué d'effet de volume partiel (fonction de sortie veineuse prise au niveau du sinus sagittal supérieur).

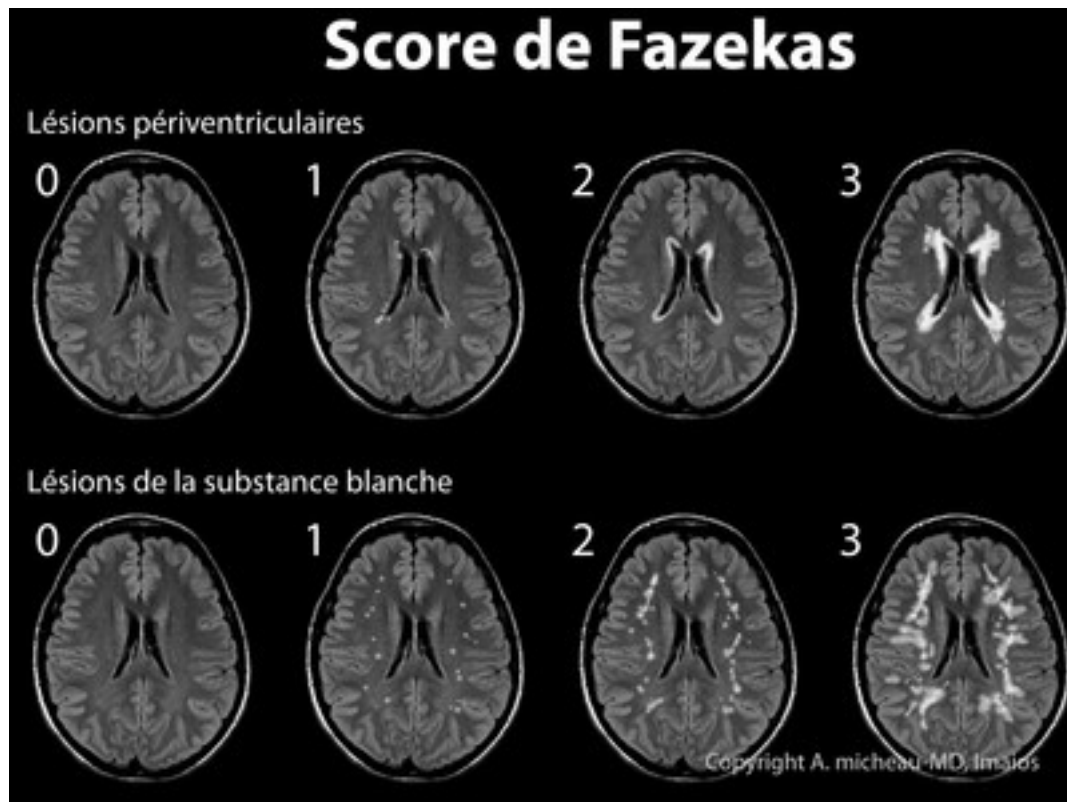
Son calcul définitif est effectué en tenant également compte de l'hématocrite.

Puis le flux sanguin pour chaque voxel est calculé par l'équation suivante :

$$\rightarrow \text{DSC} = \text{VSC} / \text{TTM}$$

- Modèle indicateur équilibrant : S'applique essentiellement aux indicateurs diffusibles, utilisés en médecine nucléaire et avec le Xenon CT.

Annexe 4 : Score Fazekas



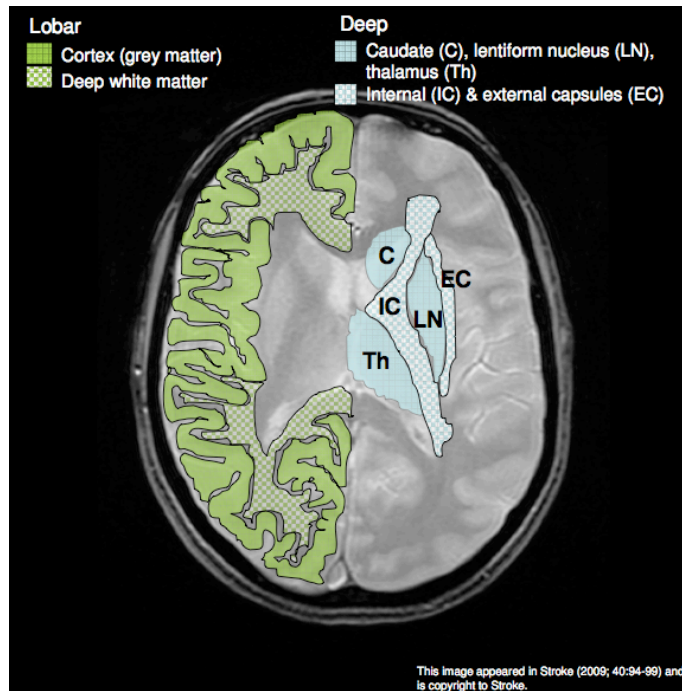
Hypersignaux périventriculaires :

- 0 : absent
- 1 : cornes
- 2 : halo
- 3 : irréguliers, extensifs

Hypersignaux de la substance blanche profonde :

- 0 : absent
- 1 : points focaux
- 2 : confluence débutante
- 3 : large confluence

Annexe 5 : Critères BOMBS

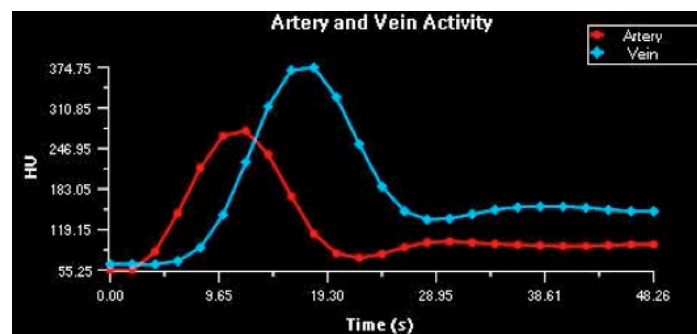


Annexe 6 : Critères de réussite pour les sélections de fonctions artérielles et veineuses

Cette étape consiste à sélectionner une fonction d'entrée artérielle (généralement l'artère cérébrale antérieure) et une fonction de sortie veineuse (généralement le sinus sagittal supérieur) du produit de contraste, qui seront utilisées pour les calculs.

La zone contenant le vaisseau est entourée et l'application recherche le pixel dont le renforcement est le plus élevé à l'intérieur de la zone d'intérêt, et le marque d'une mire de couleur (rouge pour l'artère, bleu pour la veine).

Le renforcement de l'artère doit se produire avant celui de la veine. Les deux courbes doivent comporter une partie ascendante puis descendante pour que l'exploration soit complète et les données fiables (cf. figure).



BIBLIOGRAPHIE

1. Béjot Y, Rouaud O, Durier J, et al. Decrease in the stroke case fatality rates in a French population-based twenty-year study. A comparison between men and women. *Cerebrovasc Dis* (2007) ; 24:439-44.
2. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* (1995) ; 333:1581-7.
3. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, Van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intra-arterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* (2015) ; 372(1):11–20.
4. Wintermark M, Fischbein NJ, Smith WS, Ko NU, Quist M, Dillon WP. Accuracy of dynamic perfusion CT with deconvolution in detecting acute hemispheric stroke. *Am J Neuroradiol* (2005) ; 26:104-12.
5. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E et al. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of < 6 hours' duration. *Stroke* (2003) ; 34:1539-46.
6. ARS Aquitaine : Campagne AVC 2013 [consulté le 12/01/2015], Disponible sur : <http://www.ars.aquitaine.sante.fr/Accidents-vasculaires-cerebraux.141688.0.html>.
7. Béjot Y, Rouaud O, Benatru I, Fromont A, Couvreur G, Caillier M, Gentil A, Osseby GV, Lemesle M, Decavel P, Medeiros E, Moreau T, Giroud M. Contribution of the Dijon Stroke Registry after 20 years of data collection. *Rev Neurol (Paris)* (2008) ; 164(2):138-47
8. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol.* (2007); 6(2):182-7.
9. Kreisel SH, Bazner H, Hennerici MG. Pathophysiology of stroke rehabilitation: temporal aspects of neuro-functional recovery. *Cerebrovasc Dis* (2006) ;21:6-17.
10. Neumar RW. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med* (2000) ; 36:483-506.
11. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia. The ischemic penumbra. *Stroke* (1981) ; 12:723-5.
12. Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol* (1983) ; 14:294-301.
13. Rakesh Khatri, M. McKinney A, Swenson B, Janardhan V. Blood– brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke.

Neurology (2012) ; 79(Suppl 1):S52–S57.

14. Del Zoppo GJ, Hallenbeck JM. Advances in the vascular pathophysiology of ischemic stroke. *Thromb Res* (2000) ; 98:V73-V81.
15. Del Zoppo GJ. The neurovascular unit, matrix proteases, and innate inflammation. *Ann NY Acad Sci* (2010) ; 1207:46–49.
16. Kulik T, Kusano Y, Aronhime S, Sandler AL, Winn HR. Regulation of cerebral vasculature in normal and ischemic brain. *Neuropharmacology* (2008) ; 55:281–288.
17. Currie RW, Ellison JA, White RF, Feuerstein GZ, Wang X, Barone FC. Benign focal ischemic preconditioning induces neuronal Hsp70 and prolonged astrogliosis with expression of Hsp27. *Brain Res.* (2000) ; 863:169-81.
18. Bastide M, Ouk T, Plaisier F, et al. Neurogliovascular unit after cerebral ischemia: is the vascular wall a pharmacological target. *Psychoneuroendocrinology* (2007) ; 32:S36-9.
19. Hallenbeck JM, Dutka AJ. Background review and current concepts of reperfusion injury. *Arch Neurol* (1990) ; 47:1245-1254.
20. Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Eng J Med* (2008) ; 359:1317-23.
21. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al, and the IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* (2012) ; 379:2352–63.
22. Emberson J, Lees KR, Lyden P et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* (2014) ; 384:1929–35.
23. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* (2015) ; 372(11):1019–30.
24. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* (2015) ; 372:1009–18.
25. Bracard S, Investigators T. The contribution of intra-arterial thrombectomy in acute ischemic stroke in patients treated with intravenous thrombolysis. *European Stroke Organization Conference* (2015). Glasgow, UK.
26. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* (2015) ; Jun 11;372(24):2296-306.
27. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* (2015) ;

Jun 11;372(24):2285-95.

28. Cipolla MJ, Lessov N, Clark WM. Post ischemic attenuation of cerebral artery reactivity is increased in the presence of tissue plasminogen activator. *Stroke* (2000) ; 31:940-5.
29. Kilic E, Böhr M, Humann D. Effects of recombinant tissue plasminogen activator after intraluminal thread occlusion in mice. *Stroke* (2001) ; 32:2641-7.
30. Renou P, et al : Reliability of the ECASS Radiological classification of post-thrombolysis brain haemorrhage : A Comparison of CT and Three MRI Sequences. *Cerebrovasc Dis* (2010) ; 29:597–604.
31. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS- II). Second European-Australasian Acute Stroke Study investigators. *Lancet* (1998) ; 352:1245–1251.
32. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* (2007) ; 369:275–282.
33. Raymond C.S. Seet, Alejandro A. Rabinstein. Symptomatic Intracranial Hemorrhage following Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Critical Review of Case Definitions. *Cerebrovasc Dis* (2012) ; 34:106–114.
34. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* (1995) ; 274: 1017–1025.
35. 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* (2006) ; 60:508–517.
36. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* (2008) ; 372:1303–1309.
37. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol.* (2010) ; 9:866–874.
38. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* (2005) ; 172:1307–1312.
39. Vergouwen MD, Casaubon LK, Swartz RH, Fang J, Stampelcoski M, Kapral MK, Silver FL. Subtherapeutic warfarin is not associated with increased hemorrhage rates in ischemic strokes treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* (2011) ; 42:1041–1045.

40. Kidwell CS, Saver JL, Carneado J, et al. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke* (2002) ; 33:717-24.
41. Hacke W, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* (2004) ; 363:768–774.
42. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of 60 versus 80 years of age – a systematic review across cohort studies. *Age Ageing* (2006) ; 35: 572–580.
43. Gilligan AK, Markus R, Read S, Srikanth V, Hirano T, Fitt G, Arends M, Chambers BR, Davis SM, Donnan GA. Baseline blood pressure but not early computed tomography changes predicts major hemorrhage after streptokinase in acute ischemic stroke. *Stroke* (2002) ; 33:2236–2242.
44. Lee JH, Park KY, Shin JH, et al. Symptomatic hemorrhagic transformation and its predictors in acute ischemic stroke with atrial fibrillation. *Eur Neurol* (2010) ; 64:193-200.
45. Tan S, Wang D, Liu M, et al. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis. *J Neurol* (2014) ; 261:905-12.
46. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev*. (2009) ; 3:CD002091.
47. James S. McKinney, William J. Kostis. Statin Therapy and the Risk of Intracerebral Hemorrhage A Meta-Analysis of 31 Randomized Controlled Trials. *Stroke* (2012) ; 43:2149-2156.
48. Shin DI, Oh YH, Eom CS, Park SM. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. (2014) ; 261(4):686-95.
49. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, Molinari GF, Frederick LS, Roberts HC, Gebel JM, Sila CA, Schulz GA, Roberts RS, Gent M. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology* (2001) ; 57:1603–1610.
50. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren- Morag N, Hanson S, Grund M, Levine SR: Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* (2002) ;105:1679–1685.
51. Xiang Wang, Yan Dong, Xiangqian Qi, Chengguang Huang, Lijun Hou. Cholesterol Levels and Risk of Hemorrhagic Stroke A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* (2013) ; 44:1833-1839.
52. .Katuscia Nardi, Didier Leys, Paolo Eusebi, Charlotte Cordonnier Sophie Gautier, Hilde Hénon, Régis Bordet. Influence of Lipid Profiles on the Risk of Hemorrhagic Transformation after Ischemic Stroke: Systematic Review. *Cerebrovasc Dis Extra* (2011) ;1:130–141.

53. Ribo M, Montaner J, Molina CA, Arenillas JF, Santamarina E, Quintana M, Alvarez-Sabin J. Admission fibrinolytic profile is associated with symptomatic hemorrhagic transformation in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* (2004) ; 35:2123–2127.
54. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribo M, Quintana M, Alvarez-Sabin J. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation* (2003) ;107: 598–603.
55. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* (2000) ; 355:1670–1674.
56. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, von Kummer R: Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke* (2006) ; 37:973–978.
57. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, et al. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* (2011) ; 42:2235-9.
58. Maarten G. Lansberg Gregory W. Albers Christine A.C. Wijman. Symptomatic Intracerebral Hemorrhage following Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Review of the Risk Factors. *Cerebrovasc Dis* (2007) ; 24:1–10.
59. Michael Mazya, Jose A, Egido, Gary A. Ford, Kennedy R. Lees, Robert Mikulik, Danilo Toni, Nils Wahlgren, Niaz Ahmed, for the SITS Investigators. Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) Symptomatic Intracerebral Hemorrhage Risk Score. Predicting the Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Ischemic Stroke Treated With Intravenous Alteplase. *Stroke* (2012) ; 43:1524-1531.
60. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, et al. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology* (2008) ; 71:1417–1423.
61. Cucchiara B, Kasner S, Tanne D, Levine S, Demchuk A, Messe S, et al. Validation assessment of risk scores to predict post thrombolysis intracerebral haemorrhage. *Int J Stroke* (2011) ; 6:109 –111.
62. Nabavi DG, Cenic A, Dool J, Smith RM, Espinosa F, Craen RA et al. Quantitative assessment of cerebral hemodynamics using CT: stability, accuracy, and precision studies in dogs. *J Comput Assist Tomogr* (1999) ; 23:506-15.
63. Wintermak M, Thiran JP, Maeder P, Schnyder P, Meuli R. Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: a validation study. *Am J Neuroradiol* (2001) ; 22:905-14.
64. Eastwood JD, Lev MH, Wintermark M, Fitzek C, Barboriak DP, Delong DM et al. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion

- and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. *Am J Neuroradiol* (2003) ; 24:1869-75.
65. Boutelier T, Kudo K, Pautot F, Sasaki M. Bayesian hemodynamic parameter estimation by bolus tracking perfusion weighted imaging. *IEEE Trans Med Imaging* (2012) ; 31:1381-95.
 66. Mouridsen K, Friston K, Hjort N, Gyldensted L, Ostergaard L, Kiebel S. Bayesian estimation of cerebral perfusion using a physiological model of microvasculature. *NeuroImage* (2006) ; 33:570– 579.
 67. Sasaki M, Kudo K, Boutelier M, Pautot F, Christensen S, Uwano I, Goodwin J, Higuchi S, Ito K, Yamashita F. (2013). Assessment of the Accuracy of a Bayesian Estimation Algorithm for Perfusion CT by Using a Digital Phantom. *Neuroradiology* (2013) ; 55(10):1197-203.
 68. Kudo K, Boutelier T, Pautot F, Sasaki M, Honjo K, Hu JQ, Wand HB, Shintaku K. Prediction of Infarct Volume by Bayesian Analysis of Perfusion-Weighted Imaging: Comparison with Singular Value Decomposition. *Magnetic Resonance in Medical Sciences* (2014) ; Mar 24;13(1):45-50
 69. Pautot F, Kudo K, Boutelier T, Sasaki M. Signal-to-Noise Ratio and acquisition duration explain erroneous Mean transit Time in acute stroke CT perfusion imaging. *Stroke* (2012) ; 43: A2251.
 70. Nael K, Mossadeghi B, Boutelier T, Kubal W, Krupinski EA, Dagher J, Villablanca JP. Bayesian estimation of cerebral perfusion using reduced-contrast-dose dynamic susceptibility contrast perfusion at 3T. *Am J Neuroradiol* (2015) ; Apr;36(4):710-8.
 71. Harris RJ1, Cloughesy TF, Hardy AJ, Liau LM, Pope WB, Nghiemphu PL, Lai A, Ellingson BM. MRI perfusion measurements calculated using advanced deconvolution techniques predict survival in recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *J Neurooncol.* (2015) ; May;122(3):497-505.
 72. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E et al. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of < 6 hours duration. *Stroke* (2003) ; 34:1539-46.
 73. Wintermark M, Fischbein NJ, Smith WS, Ko NU, Quist M, Dillon WP. Accuracy of dynamic perfusion CT with deconvolution in detecting acute hemispheric stroke. *Am J Neuroradiol* (2005) ; 26 :104-12.
 74. Kudo K et al. Differences in CT Perfusion Maps Generated By Different Commercial Software: Quantitative Analysis by Using Identical Source Data of Acute Stroke Patients. *Radiology* (2010) ; 254:200-209.
 75. Jovin TG, Yonas H, Gebel JM et al. The cortical ischemic core and not the consistently present penumbra is a determinant of clinical outcome in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* (2003) ; 34:2426-35.

76. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, vanLeeuwen 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* (2006) ; 37 :979-85.
77. Bivard A1, Levi C, Spratt N, Parsons M. Perfusion CT in acute stroke: a comprehensive analysis of infarct and penumbra. *Radiology* (2013) ; May;267(2):543-50.
78. M Litao , A Davis , N Wake , J Babb , A Andrle , B Bucciarelli , K Hashimoto , A Mitulescu , Y Chaibi. Determination of CT Perfusion Thresholds for the Evaluation of Acute Ischemic Core and Penumbra Utilizing Bayesian Deconvolution Method. Abstract No:1510 Submission Number:1510 Institutions: New York University Langone Medical Center New York, NY, Olea Medical, Cambridge, MA.
79. Haute Autorité de Santé : Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase pré-hospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse). Recommandations Mai 2009. (consulté le 21/08/2105) , Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_830203/fr/accident-vasculaire-cerebral-prise-en-charge-precoce-alerte-phase-prehospitaliere-phase-hospitaliere-initiale-indications-de-la-thrombolyse.
80. O.A. Berkhemer et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* (2015) ; 372:11-20.
81. Mishra et al. Mismatch-Based Delayed Thrombolysis A Meta-Analysis. *Stroke* (2010) ; 41:e25-e33.
82. A Bivard, Christopher Levi, Venkatesh Krishnamurthy, Patrick McElduff, Ferdi Miteff, Neil J. Spratt, Grant Bateman, Geoffrey Donnan, Stephen Davis and Mark Parsons. Perfusion computed tomography to assist decision making for stroke thrombolysis. *Brain* (2015) ; Mar 25;pii: awv071.
83. Mizuya Shinoyama, Jyoji Nakagawara Hiroshi Yoneda Michiyasu Suzuki, Hidetoshi Ono, Ichiro Kunitsugu Kenji Kamiyama, Toshiaki Osato, Hirohiko Nakamura. Initial 'TTP Map-Defect' of Computed Tomography Perfusion as a Predictor of Hemorrhagic Transformation of Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis Extra* (2013) ; 3:14–25.
84. Yassi N, Mark W. Parsons, Søren Christensen, Gagan Sharma, Andrew Bivard, Geoffrey A. Donnan, Christopher R. Levi, Patricia M. Desmond, Stephen M. Davis, Bruce C.V. Campbell. Prediction of Poststroke Hemorrhagic Transformation Using Computed Tomography Perfusion. *Stroke* (2013) ; 44:00-00.
85. A.R. Jain, M. Jain, A.R. Kanthala, D. Damania, L.G. Stead, H.Z. Wang, and B.S. Jahromi. Association of CT Perfusion Parameters with Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke. *Am J Neuroradiol* (2013) ; Oct;34(10):1895-900.
86. Ke Lin, Walter E. Zink, A. John Tsiouris, Majnu John, Leena Tekchandani, and Pina C. Sanelli. Risk Assessment of Hemorrhagic Transformation of Acute Middle Cerebral Artery Stroke Using Multimodal CT. *J Neuroimaging* (2012) ; April;22(2): 160–166.

87. Leticia C.S. Souza, Seyedmehdi Payabvash, Yifei Wang Shervin, Kamalian Pamela Schaefer, R. Gilberto Gonzalez, Karen L. Furie, Michael H. Lev. Admission CT Perfusion Is an Independent Predictor of Hemorrhagic Transformation in Acute Stroke with Similar Accuracy to DWI. *Cerebrovasc Dis* (2012) ; 33:8–15.
88. Cordonnier et al. Improving inter-observer agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke* (2009) ; 40:94-99.
89. Van der Schaaf IJ, Vonken EJ, Waaijer A, Velthuis B, Quist M, van Osch T. Influence of partial volume on venous output and arterial input function. *Am J Neuroradiol* (2006) ; Jan;27(1):46-50.
90. Bruce C.V. Campbell, Nawaf Yassi, Henry Ma, Gagan Sharma, Simon Salinas, Leonid Churilov, Atte Meretoja, Mark W. Parsons, Patricia M. Desmond, Maarten G. Lansberg, Geoffrey A. Donnan and Stephen M. Davis. Imaging selection in ischemic stroke: feasibility of automated CT-perfusion analysis. *Research* Vol 10 (2015) ; January;51–54.

RESUME

Prédiction du risque de transformation hémorragique, à la phase aiguë d'un infarctus cérébral : Apport du scanner de perfusion.

La survenue d'une transformation hémorragique est une complication potentiellement grave d'un infarctus cérébral, pouvant être aggravée par la thrombolyse. De nombreux facteurs de risque de transformation hémorragique ont été rapportés dans la littérature, mais l'apport de méthodes d'imagerie avancées fréquemment utilisées à la phase aiguë d'un infarctus cérébral, telles que le scanner de perfusion, est incertain.

Objectif : Déterminer l'apport du scanner de perfusion dans la prédiction précoce du risque de transformation hémorragique en phase aiguë d'un infarctus cérébral.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude Cas-Témoins, à partir de patients se présentant dans le cadre d'un infarctus cérébral en phase aiguë, ayant bénéficié d'un scanner de perfusion, et ayant constitué un infarctus cérébral sus-tentorial démontré en IRM. L'analyse d'imagerie réalisée avec le logiciel OLEA sphère® à partir de la méthode de déconvolution Bayésienne, portait sur les paramètres de Débit Sanguin Cérébral (DSC), Volume Sanguin Cérébral (VSC), Time To Peak (TTP), Temps de Transit Moyen (TTM) et Delay, au sein de la zone infarctique, puis pour le groupe ayant saigné au sein de la transformation hémorragique. Une analyse des facteurs clinico-biologiques de l'ensemble de la population recueillie a été réalisée en parallèle.

Résultats : 149 patients ont été inclus, 56 dans le groupe avec saignement et 93 dans le groupe sans transformation hémorragique. Les paramètres temporels de la perfusion, à savoir le TTM, le TTP et le Delay ($p < 0,05$) ont été retrouvés associés de manière significative avec un risque de transformation hémorragique, en analyse univariée, mais pas sur l'analyse multivariée.

Conclusion : L'étude du scanner de perfusion en phase aiguë d'un infarctus cérébral n'a pas mis en évidence des paramètres fonctionnels prédictifs de transformation hémorragique. Un nombre accru de patients et le développement de nouvelles méthodologies d'analyse d'imagerie seront probablement nécessaires pour confirmer les tendances retrouvées sur les paramètres temporels.

Mots-clés : AVC, Transformation hémorragique, TDM de perfusion

ABSTRACT

Prediction of haemorrhagic transformation in the acute phase of stroke: Contribution of CT perfusion.

The occurrence of a haemorrhagic transformation is a potentially severe complication of stroke, which can be aggravated by thrombolysis. Several risk factors of the haemorrhagic transformation have been reported within the literature but the contribution of advanced imaging methods frequently used in the acute phase of stroke, such as the perfusion CT, is still uncertain.

Objective : Determining the contribution of CT perfusion for the early prediction of the haemorrhagic transformation risk in the acute phase of a stroke.

Methods : We report a cohort analysis with case-control study, from patients in the acute phase of stroke, who underwent a CT perfusion, and constituted a supratentorial ischemic stroke proven on MRI. The imaging analysis was run with OLEA sphere® software using the Bayesian deconvolution method based on the Cerebral Blood Flow (CBF), Cerebral Blood Volume (CBV), Mean Transit Time (MTT), Time To Peak (TTP), and Delay of the ischemic zone, and in the haemorrhagic zone for the bleeding group. Clinical and biological factors analyses were performed in parallel on the studied population.

Results : Data from 149 patients were included, 56 from the "haemorrhagic transformation" group and 93 from the "without" group. Temporal parameters of the CT perfusion, being MTT, TTP and Delay ($p < 0,05$), were found significantly associated with the haemorrhagic risk in the univariate analysis but not in the multivariate analysis.

Conclusion : The CT perfusion study on the acute phase of a stroke did not demonstrate predictive factors for the haemorrhagic transformation. Increased numbers of patients and development of new imaging analysis methods are needed to confirm tendencies concerning temporal parameters.

Keywords : Stroke, Haemorrhagic transformation, CT perfusion

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE – Spécialité Neurologie

UFR des Sciences Médicales, Université de Bordeaux 2 - 146, rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex